

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202293347** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.03.29

(51) Int. Cl. *C07D 487/14* (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.06.09

(54) **BRM НАПРАВЛЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И СВЯЗАННЫЕ СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) 63/036,811

(32) 2020.06.09

(33) US

(86) PCT/US2021/036664

(87) WO 2021/252666 2021.12.16

(71) Заявитель:
**ПРЕЛЮД ТЕРАПЬЮТИКС,
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)**

(72) Изобретатель:

**Комс Эндрю Пол, Линь Хун, Питис
Филип, Лу Лян (US)**

(74) Представитель:

**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**

(57) В настоящем изобретении предложены бифункционные соединения, содержащие фрагмент, связывающий белок-мишень, и фрагмент, связывающий убиквитинлигазу Е3, и связанные способы применения.

A1

202293347

202293347

A1

BRM НАПРАВЛЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И СВЯЗАННЫЕ СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[01] Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета по предварительной заявке на патент США № 63/036811, поданной 9 июня 2020 года, полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[02] В описании представлены бифункционные соединения, содержащие фрагмент, связывающий целевой белок, и фрагмент, связывающий убиквитинлигазу E3, и связанные способы применения. Бифункционные соединения пригодны в качестве модуляторов нацеленной убиквитинации, в частности, в отношении связанного с Switch/сахарозой неферментируемым (SWI/SNF) комплексом, матрикс-индуцированного, актин-зависимого регулятора хроматина, подсемейства A, члена 2 (SMARCA2) (т.е. BRAHMA или BRM), который разлагается и/или иным образом ингибируется бифункциональными соединениями в соответствии с настоящим изобретением.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[03] SWItch/сахарозой (SWI/SNF) неферментируемые комплексы человека представляют собой АТФ-зависимые ремодуляторы хроматина. Эти большие комплексы играют важную роль в жизненно важных клеточных процессах, таких как транскрипция, репарация и репликация ДНК путем регуляции доступности ДНК.

[04] Мутации в генах, кодирующих до 20 субъединиц канонического SWI/SNF, наблюдаются почти в 20% всех видов рака человека с наибольшей частотой мутаций, наблюдаемых в рабдоидных опухолях, раке у женского пола (включая яичников, матки, шейки матки и эндометрия), аденокарциноме легкого, аденокарциноме желудка, меланоме, эхоагентальном и светлоклеточном раке почек.

[05] SMARCA2 (BRM) и SMARCA4 (BRG1) представляют собой субъединицы, содержащие каталитические домены АТФазы, и они имеют важное значение для функционирования SWI/SNF при возмущении контактов гистоновых ДНК, тем самым обеспечивая точки доступа для транскрипционных факторов и родственные элементы ДНК, которые способствуют активации гена и репрессии.

[06] SMARCA2 и SMARCA4 имеют высокую степень гомологии (включительно до 75%). SMARCA4 часто мутируют в первичных опухолях (т. е. удаленных или инактивированных), в частности, в раке легких (12%), меланоме, раке печени и раке поджелудочной железы. SMARCA2 является одним из наиболее важных генов в линии раковых клеток с мутированным SMARCA4 (удаленной). Это связано с тем, что раковые клетки с удаленным SMARCA4 зависят исключительно от активности АТФазы SMARCA2 для их хроматин-ремоделирующей активности для клеточных функций, таких как клеточная пролиферация, выживаемость и рост. Таким образом, нацеливание на SMARCA2 может представлять собой перспективный терапевтический подход в отношении связанных с SMARCA4 или дефицитных по SMARCA4 видов рака (генетическая синтетическая летальность).

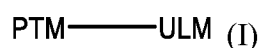
[07] В предыдущих исследованиях продемонстрирована сильная синтетическая летальность при использовании манипуляций с экспрессией генов, таких как РНКи, подавление экспрессии гена SMARCA2 в раковых клетках с мутированным SMARCA4 приводит к подавлению пролиферации раковых клеток. Однако ингибиторы бромдомена SMARCA2/4 (например, PFI-3) демонстрируют отсутствие влияния или незначительное влияние на ингибирование клеточной пролиферации [Vangamudi *et al.* Cancer Res 2015]. Это фенотипическое несоответствие между подавлением экспрессии гена и подходом на основе небольших молекул приводит нас к исследованию биспецифических молекул разрушения белка в раковых заболеваниях с дефицитом SMARCA4.

[08] Также сообщается, что SMARCA2 играют роль в множественной миеломе экспрессирующего t(4;14) хромосомной транслокации [Chooi *et al.* Cancer Res abstract 2018]. SMARCA2 взаимодействует с NSD2 и регулирует экспрессию генов, таких как PRL3 и CCND1. Подавление экспрессии гена SMARCA2 с помощью кшРНК уменьшает фазу S клеточного цикла и подавляет клеточную пролиферацию клеток MM t(4;14).

[09] Необходимы терапевтические соединения, которые ингибируют SMARCA2 и/или SMARCA4.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

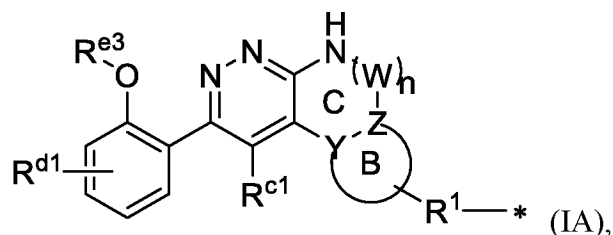
[010] Настоящее изобретение относится к соединениям Формулы (I):



или их фармацевтически приемлемым солям или сольватам;

где

PTM представляет собой фрагмент Формулы IA:



где

R^1 представляет собой ковалентную связь или химический фрагмент, который связывает PTM и ULM;

* представляет собой точку присоединения к ULM;

$n = 0-3$;

W представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$, причем когда $n = 2$ или 3 , только один W может представлять собой $-C(O)-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$;

R^{c1} и R^{d1} независимо представляют собой H, D, галоген, C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -галогеналкил или C_{1-4} -алкоксил;

R^{e3} представляет собой H, $-C(O)R^f$ или $-P(O)(OR^g)_2$; где R^f и R^g независимо представляют собой H, C_{1-4} -алкил, замещенный C_{1-4} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил, замещенный C_{3-8} -циклоалкил, C_{3-8} -гетероциклоалкил или замещенный C_{3-8} -гетероциклоалкил;

Z и Y независимо представляют собой N, CR^h , где $R^h = H$ или отсутствует; или, если R^1 присоединен к Z , то Z представляет собой C, и Y представляет собой N или CR^h , где R^h представляет собой H; или если R^1 присоединен к Y , то Y представляет собой C, и Z представляет собой N или CR^h , где R^h представляет собой H;

B представляет собой необязательно замещенное 5-7-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 5-7-членное гетероарильное кольцо или необязательно замещенное 5-7 членное гетероциклическое кольцо, причем кольцо B сопряжено с кольцом C через Y и Z ; и

ULM представляет собой малую молекулу фрагмента, связывающего убиквитинлигазу E3, которая связывает убиквитинлигазу E3 фон Гиппеля-Линдау.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[011] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в

области техники, к которой относится данное изобретение. Термины, используемые в описании, предназначены только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначены для ограничения изобретения.

[012] При наличии диапазона значений следует понимать, что каждое промежуточное значение до десятой единицы нижнего предела, если в контексте явно не следует иное (например, в случае группы, содержащей количество атомов углерода, в пределах которой предусмотрен каждый атом углерода, попадающий в диапазон), между верхним и нижним пределом этого диапазона и любым другим указанным или промежуточным значением в этом указанном диапазоне охватываются изобретением. Верхний и нижний пределы этих меньших диапазонов могут быть независимо включены в меньшие диапазоны, также охватываемые настоящим изобретением, при условии, что в указанном диапазоне имеется любое специально исключенное ограничение. Если указанный диапазон включает один или оба предела, диапазоны, исключающие либо один, либо оба из этих включенных пределов также включены в настоящее раскрытие.

[013] Для описания настоящего изобретения используются следующие термины. В случаях, когда термин не определен конкретно в настоящем документе, этот термин является общепризнанным специалистами в данной области техники при применении этого термина в контексте настоящего изобретения.

[014] Существительные в единственном числе, используемые в настоящем документе и в прилагаемой формуле изобретения, используются в настоящем документе для обозначения одного или более (например, по меньшей мере одного), если контекст явно не указывает иное. В качестве примера, термин «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

[015] Термины «совместное введение» и «совместно вводящийся» или «комбинированная терапия» относятся как к одновременному введению (введение двух или более терапевтических агентов в одно и то же время), так и к изменяемому во времени введению (введение одного или более терапевтических агентов в течение времени, отличного от введения дополнительного терапевтического агента или агентов), при условии, что терапевтические агенты присутствуют в пациенте в некоторой степени, предпочтительно в эффективных количествах, в одно и тоже время. В определенных предпочтительных аспектах одно или более из описанных в настоящем документе соединений совместно вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным биологически активным агентом, особенно включая противораковый агент. В особенно

предпочтительных аспектах совместное введение соединений приводит к синергической активности и/или терапии, включая противораковую активность.

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

[017] В контексте настоящего изобретения термин «соединение» обычно относится к единственному соединению, но также может включать другие соединения, такие как стереоизомеры, региоизомеры и/или оптические изомеры (включая рацемические смеси), а также специфические энантиомеры или энантиомерно обогащенные смеси раскрытых соединений. Термин также относится к пролекарственным формам соединений, которые были модифицированы для облегчения введения и доставки соединений к месту активности. Следует отметить, что при описании настоящих соединений описаны, среди прочего, многочисленные заместители и переменные, связанные с ними. Рядовым специалистам понятно, что молекулы, описанные в настоящем документе, являются стабильными соединениями, как в общем описано ниже в настоящем документе.

[018] Термин «убиквитинлигаза» относится к семейству белков, которые облегчают перенос убиквитина к конкретному белковому субстрату, нацеливая белковый субстрат на разрушение. Например, белок убиквитинлигазы E3, который отдельно или в комбинации с ферментом, конъюгирующим убиквитин E2, вызывает присоединение убиквитина к лизину на белке-мишени и впоследствии нацеливает на специфические белковые субстраты для разрушения протеасом. Таким образом, убиквитинлигаза E3 сама по себе или в комплексе с ферментом, конъюгирующим убиквитин E2, отвечает за перенос убиквитина к белкам-мишеням. Как правило, убиквитинлигаза участвует в полиубиквитинировании, так что второй убиквитин присоединен к первому; третий присоединен ко второму и так далее. Полиубиквитинирование метит белки для разложения протеасомой. Однако существуют некоторые случаи убиквитинирования, которые ограничены моноубиквитинированием, при котором убиквитинлигаза добавляет

только единственный убиквитин к молекуле субстрата. Моноубиквитинированные белки не нацелены на протеасому для разрушения, но вместо этого могут быть изменены в их клеточном местоположении или функции, например, посредством связывания других белков, имеющих домены, способные связываться с убиквитином. Другими усложняющими аспектами является то, что другие лизины на убиквитине могут быть нацелены с помощью E3 на получение цепей. Наиболее распространенным лизином на убиквитиновой цепи является Lys48. Это лизин, используемый для получения полиубиквитина, который распознается протеасомой.

[019] Используемый в настоящем документе термин «алкил», сам по себе или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, углеводородный радикал с линейной или разветвленной цепью, имеющий включительно до двенадцати атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления обозначено количество атомов углерода (т. е. C₁-C₈ означает от одного до восьми атомов углерода). Примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, трет-бутил, изо-бутил, втор-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил и т. п. Алкильные группы могут быть необязательно замещены, как предложено в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа представляет собой C₁-C₆-алкил; в некоторых вариантах осуществления C₁-C₄-алкил.

[020] При использовании в настоящем документе диапазона количества атомов углерода, например C₁-C₆, в него включены все диапазоны, а также отдельные количества атомов углерода. Например, «C₁-C₃» включает C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₃, C₁, C₂ и C₃.

[021] Термин «необязательно замещенный», используемый в комбинации с заместителем, определенным в настоящем документе, означает, что заместитель может, но не должен быть, замещен одной или более подходящими функциональными группами или другими заместителями, как предложено в настоящем документе. Например, заместитель может быть необязательно замещен одним или более из: галогена, циано, C₁₋₆-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, C₂₋₆-алкенила, C₂₋₆-алкинила, галоген(C₁₋₆)алкила, C₁₋₆-алкокси, галоген(C₁₋₆-алкокси), C₁₋₆-алкилтио, C₁₋₆-алкиламино, NH₂, NH(C₁₋₆-алкила), N(C₁₋₆-алкила)₂, NH(C₁₋₆-алкокси), N(C₁₋₆-алкокси)₂, —C(O)NHC₁₋₆-алкила, —C(O)N(C₁₋₆-алкила)₂, —C(O)NH₂, —C(O)C₁₋₆-алкила, —C(O)₂C₁₋₆-алкила, —NHCO(C₁₋₆-алкила), —N(C₁₋₆-алкил)CO(C₁₋₆-алкила), —S(O)C₁₋₆-алкила, —S(O)₂C₁₋₆-алкила, оксо, 6-12-членного арила, бензила, пиридинила, пиразолила, тиазолила, изотиазолила или других 5-12-членных гетероарильных групп. В некоторых вариантах осуществления каждый из вышеуказанных

необязательных заместителей сам по себе необязательно замещен одной или двумя группами.

[022] Используемый в настоящем документе термин «циклоалкил» относится к 3-12-членной циклической алкильной группе и включает мостиковые и спироциклы (например, адамантин). Циклоалкильные группы могут быть полностью насыщенными или частично ненасыщенными. Термин «циклоалкил» также включает множество конденсированных кольцевых систем (например, кольцевых систем, содержащих 2, 3 или 4 кольца), причем одно циклоалкильное кольцо (как определено выше) может быть конденсировано с одной или более группами, выбранными из гетероциклов, карбоциклов, арилов или гетероариров с образованием множества конденсированных кольцевых систем. Такие многоконденсированные кольцевые системы могут быть необязательно замещены одной или более (например, 1, 2, 3 или 4) оксогруппами на карбоциклических или гетероциклических участках многоконденсированного кольца. Кольца из многоконденсированной кольцевой системы могут быть соединены друг с другом посредством сопряженных, спиро- и мостиковых связей, когда это разрешено требованиями к валентности. Следует понимать, что отдельные кольца многоконденсированной кольцевой системы могут быть соединены в любом порядке относительно друг друга. Также следует понимать, что точка присоединения множества конденсированных кольцевых систем (как определено выше для циклоалкила) может находиться в любом положении циклоалкильного кольца. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, инденил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[3.1.1]гептанил, бицикло[4.1.0]гептанил, спиро[3.3]гептанил и спиро[3.4]октанил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой 3-7-членный циклоалкил.

[023] Используемый в настоящем документе термин «алкенил» относится к C_2 - C_{12} -алкильной группе, которая содержит по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь. В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа необязательно замещена. В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа представляет собой C_2 - C_6 -алкенил.

[024] Используемый в настоящем документе термин «алкинил» относится к C_2 - C_{12} -алкильной группе, которая содержит по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь. В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа необязательно

замещена. В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа представляет собой C₂-C₆-алкинил.

[025] Термины «алкокси», «алкиламино» и «алкилтио» используются в их традиционном смысле и относятся к алкильным группам, присоединенным к остальной части молекулы посредством атома кислорода («окси»), аминогруппы («амино») или тиогруппы. Термин «алкиламин» включает моно- и диалкиламиногруппы, алкильные части могут быть одинаковыми или разными.

[026] Термин «галоген», сам по себе или как часть другого заместителя, означает атом фтора, хлора, брома или йода.

[027] Термин «гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой один или более атомов углерода были заменены гетероатомом, выбранным из S, O, P и N. Типичные гетероалкилы включают алкильные эфиры, вторичные и третичные алкиламины, алкиламиды, алкилсульфиды и т. п. Группа может представлять собой концевую группу или мостиковую группу. Используемая в настоящем документе ссылка на нормальную цепь, при использовании в контексте мостиковой группы, относится к прямой цепи атомов, связывающей два концевых положения мостиковой группы.

[028] Используемый в настоящем документе термин «арил» относится к одному ароматическому кольцу, содержащему только атомы углерода, или многоконденсированной кольцевой системе, содержащей только атомы углерода, причем по меньшей мере одно из колец является ароматическим. Например, в определенных вариантах осуществления арильная группа содержит от 6 до 12 атомов углерода. Арил включает фенильный радикал. Арил также включает множество конденсированных кольцевых систем (например, кольцевых систем, содержащих 2, 3 или 4 кольца), имеющих от около 9 до 12 атомов углерода, в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, и при этом другие кольца могут быть ароматическими или не ароматическими. Такие многоконденсированные кольцевые системы необязательно замещены одной или более (например, 1, 2 или 3) оксогруппами на любой карбоциклической части многоконденсированной кольцевой системы. Кольца из многоконденсированной кольцевой системы могут быть соединены друг с другом посредством сопряженных, спиро- и мостиковых связей, когда это разрешено требованиями к валентности. Следует понимать, что точка присоединения многоконденсированной кольцевой системы, как определено выше, может находиться в любом положении ароматического кольца. Неограничивающие примеры арильных групп

включают, но не ограничиваются ими, фенил, инденил, нафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил и т. п.

[029] Используемый в настоящем документе термин «гетероарил» относится к единственному ароматическому кольцу, которое имеет по меньшей мере один атом в кольце, отличный от углерода, причем атомы выбраны из группы, состоящей из кислорода, азота и серы; «гетероарил» также включает множество конденсированных кольцевых систем, которые имеют по меньшей мере одно такое ароматическое кольцо и дополнительно описаны ниже. Таким образом, «гетероарил» включает одиночные ароматические кольца от около 1 до 6 атомов углерода и около 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы. Атомы серы и азота также могут присутствовать в окисленной форме при условии, что кольцо является ароматическим. Типичные гетероарильные кольцевые системы включают, но не ограничиваются ими, пиридил, пиримидинил, оксазолил или фурил. «Гетероарил» также включает множество конденсированных кольцевых систем (например, кольцевых систем, содержащих 2, 3 или 4 кольца), причем гетероарильная группа, как определено выше, конденсирована с одним или более кольцами, выбранными из гетероариллов (для образования, например, нафтиридинила, такого как 1,8-нафтиридинил), гетероциклов, (для образования, например, 1,2,3,4-тетрагидронафтиридинила, такого как 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридинил), карбоциклов (для образования, например, 5,6,7,8-тетрагидрохинолила) и арилов (для образования, например, индазолила) с образованием многоконденсированной кольцевой системы. Таким образом, гетероарил (одно ароматическое кольцо или многоконденсированная кольцевая система) имеет около 1-20 атомов углерода и около 1-6 гетероатомов в гетероарильном кольце. Гетероарил (одно ароматическое кольцо или многоконденсированная кольцевая система) может также иметь от около 5 до 12 или от около 5 до 10 членов в гетероарильном кольце. Множество конденсированных кольцевых систем может быть необязательно замещенным одним или более (например, 1, 2, 3 или 4) оксогруппами на карбоциклических или гетероциклических участках конденсированного кольца. Кольца из многоконденсированной кольцевой системы могут быть соединены друг с другом посредством сопряженных, спиро- и мостиковых связей, когда это разрешено требованиями к валентности. Следует понимать, что отдельные кольца многоконденсированной кольцевой системы могут быть соединены в любом порядке относительно друг друга. Также следует понимать, что точка присоединения

многоконденсированной кольцевой системы (как определено выше для гетероарила) может находиться в любом положении гетероарильного кольца. Также следует понимать, что точка присоединения гетероарила или гетероарильной многоконденсированной кольцевой системы может находиться на любом подходящем атоме гетероарильного кольца, включая атом углерода и гетероатом (например, азот). Типичные гетероарилы включают, но не ограничиваются ими, пиридил, пирролил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразолил, тиенил, индолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, фурил, оксадиазолил, тиадиазолил, хинолил, изохинолил, бензотиазолил, бензоксазолил, индазолил, хиноксалил, хиназолил, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинилбензофуранил, бензимидазолил, тианафтенил, пирроло[2,3-*b*]пиридинил, хиназолинил-4(3H)-он, триазолил, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол и 3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-*c*]пиразол. В одном варианте осуществления термин «гетероарил» относится к единственному ароматическому кольцу, содержащему по меньшей мере один гетероатом. Например, термин включает 5-членные и 6-членные моноциклические ароматические кольца, которые содержат один или более гетероатомов. Неограничивающие примеры гетероарила включают, но не ограничиваются ими, пиридил, фурил, тиазол, пиримидин, оксазол и тиадиазол.

[030] Используемый в настоящем документе термин «гетероцикл» или «гетероцикл» относится к единственному насыщенному или частично ненасыщенному кольцу, которое имеет по меньшей мере один атом в кольце, отличный от углерода, причем атом выбран из группы, состоящей из кислорода, азота и серы; термин также включает множество конденсированных кольцевых систем, которые имеют по меньшей мере одно такое насыщенное или частично ненасыщенное кольцо и которые дополнительно описаны ниже. Таким образом, термин включает отдельные насыщенные или частично ненасыщенные кольца (например, 3, 4, 5, 6 или 7-членные кольца) от около 1 до 6 атомов углерода и от около 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы в кольце. Кольцо может быть замещено одной или более (например, 1, 2 или 3) оксогруппами, а атомы серы и азота также могут присутствовать в их окисленных формах. Типичные гетероциклы включают, но не ограничиваются ими, азетидинил, тетрагидрофуранил и пиперидинил. Термин «гетероцикл» также включает множество конденсированных кольцевых систем (например, кольцевых систем, содержащих 2, 3 или 4 кольца), причем одно гетероциклическое кольцо (как определено выше) может быть конденсировано с одной или более группами, выбранными из

гетероциклов (для образования, например, 1,8-декагидронафтиридинила), карбоциклов (для образования, например, декагидрохинола) и арилов с образованием многоконденсированной кольцевой системы. Таким образом, гетероцикл (единственное насыщенное или частично ненасыщенное кольцо или многоконденсированная кольцевая система) имеет около 2-20 атомов углерода и 1-6 гетероатомов в гетероциклическом кольце. Такие многоконденсированные кольцевые системы могут быть необязательно замещены одной или более (например, 1, 2, 3 или 4) оксогруппами на карбоциклических или гетероциклических участках многоконденсированного кольца. Кольца из многоконденсированной кольцевой системы могут быть соединены друг с другом посредством сопряженных, спиро- и мостиковых связей, когда это разрешено требованиями к валентности. Следует понимать, что отдельные кольца многоконденсированной кольцевой системы могут быть соединены в любом порядке относительно друг друга. Соответственно, гетероцикл (единственное насыщенное или частично ненасыщенное кольцо или многоконденсированная кольцевая система) имеет около 3-20 атомов, включая около 1-6 гетероатомов в гетероциклической кольцевой системе. Также следует понимать, что точка присоединения многоконденсированной кольцевой системы (как определено выше для гетероцикла) может находиться в любом положении гетероциклического кольца. Также следует понимать, что точка присоединения в гетероцикле или гетероциклической многоконденсированной кольцевой системы может находиться на любом подходящем атоме гетероциклического кольца, включая атом углерода и гетероатом (например, азот). В одном варианте осуществления термин гетероцикл включает C₂₋₂₀-гетероцикл. В одном варианте осуществления термин гетероцикл включает C₂₋₇-гетероцикл. В одном варианте осуществления термин гетероцикл включает C₂₋₅-гетероцикл. В одном варианте осуществления термин гетероцикл включает C₂₋₄-гетероцикл. Типичные гетероциклы включают, но не ограничиваются ими, азиридирил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, гомопиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, тетрагидрофуранил, дигидрооксазолил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолил, бензоксазинил, дигидрооксазолил, хроманил, 1,2-дигидропиридинил, 2,3-дигидробензофуранил, 1,3-бензодиоксилил, 1,4-бензодиоксанил, спиро[циклопропан-1,1'-изоиндолинил]-3'-он, изоиндолинил-1-он, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, имидазолидин-2-он, N-метилпиперидин, имидазолидин, пиразолидин, бутиролактам, валеролактам, имидазолидинон, гидантоин, диоксолан, фталимид, 1,4-диоксан,

тиоморфолин, тиоморфолин-S-оксид, тиоморфолин-S,S-оксид, пиран, 3-пирролин, тиопиран, пирон, тетрагидротиофен, хинуклидинин, тропан, 2-азаспиро[3.3]гептан, (1R,5S)-3-азабицикло[3.2.1]октан, (1s,4s)-2-азабицикло[2.2.2]октан, (1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан и пирролидин-2-он. В одном варианте осуществления термин «гетероцикл» относится к моноциклическому, насыщенному или частично ненасыщенному 3-8-членному кольцу, имеющему по меньшей мере один гетероатом. Например, термин включает моноциклическое, насыщенное или частично ненасыщенное 4, 5, 6 или 7-членное кольцо, имеющее по меньшей мере один гетероатом. Неограничивающие примеры гетероцикла включают азиридин, азетидин, пирролидин, пиперидин, пиперазин, оксиран, морфолин и тиоморфолин. Используемый в настоящем документе термин «9-или-10-членный гетеробицикл» относится к частично ненасыщенной или ароматической конденсированной бициклической кольцевой системе, имеющей по меньшей мере один гетероатом. Например, термин «9-или-10-членный гетеробицикл» включает бициклическую кольцевую систему, имеющую бензочетверо, сопряженное с 5-членным или 6-членным насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим кольцом, которое содержит один или более гетероатомов.

[031] Используемый в настоящем документе термин «гетероатом» включает кислород (O), азот (N), серу (S) и кремний (Si). Азот и сера могут находиться в окисленной форме, где это возможно.

[032] Используемый в настоящем документе термин «хиральный» относится к молекулам, которые обладают свойством несопоставимости при наложении на зеркальное отображение партнера, в то время как термин «ахиральный» относится к молекулам, которые являются сопоставимыми при наложении на зеркальное отображение партнера.

[033] Используемый в настоящем документе термин «стереоизомеры» относится к соединениям, которые имеют идентичную химическую структуру, но отличаются относительно расположения атомов или групп в пространстве, *например*, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры.

[034] Термин «пациент» или «субъект» используется в настоящем описании для описания животного, предпочтительно человека или домашнего животного, которому обеспечивали проведение лечения, включая профилактическое лечение, композициями в соответствии с настоящим изобретением. Для лечения этих инфекций, патологических состояний или болезненных состояний, которые являются специфичными для конкретного животного, такого как человеческий пациент, термин «пациент» относится к

конкретному животному, включая домашнее животное, такое как собака или кошка, или сельскохозяйственное животное, такое как лошадь, корова, овца и т. д. В общем, в настоящем изобретении термин «пациент» относится к человеческому пациенту, если не указано иное или из контекста не подразумевается их использование.

[035] Термин «эффективный» используется для описания количества соединения, композиции или компонента, которые, при использовании в контексте его предполагаемого применения, влияют на предполагаемый результат. Термин «эффективный» охватывает все другие эффективные количества или термины эффективной концентрации, которые в ином случае описаны или используются в настоящей заявке.

[036] «Фармацевтически приемлемый» означает одобренное или утвержденное регулирующим органом федерального правительства или правительства штата или соответствующим органом в странах, кроме Соединенных Штатов, или которые перечислены в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения у животных, например, у людей.

[037] «Фармацевтически приемлемая соль» относится к соли соединения по настоящему изобретению, которая является фармацевтически приемлемой и которая обладает требуемой фармакологической активностью исходного соединения. В частности, такие нетоксичные соли могут представлять собой соли присоединения неорганических или органических кислот и соли присоединения оснований. В частности, такие соли включают: (1) соли присоединения кислот, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т. п.; или образованная с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, капроновая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталенсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, 4-метилбицикло[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, трет-

бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и т. п.; или (2) соли, образованные при замещении кислотного протона, присутствующего в исходном соединении, ионом металла, например ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или согласуется с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, N-метилглюкамин и т. п. Соли дополнительно включают только в качестве примера натрий, калий, кальций, магний, аммоний, тетраалкиламмоний и т. п.; и когда соединение содержит основную функциональность, соли нетоксичных органических или неорганических кислот, таких как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, мезилат, ацетат, малеат, оксалат и т. п.

[038] Термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» относится к веществу, которое является нетоксичным, биологически переносимым и иным образом биологически допустимым для введения субъекту, такому как инертное вещество, добавляемое в фармацевтическую композицию или иным образом используемое в качестве несущей среды, носителя или разбавителя для облегчения введения агента и совместимое с ним. Примеры вспомогательных веществ включают карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли.

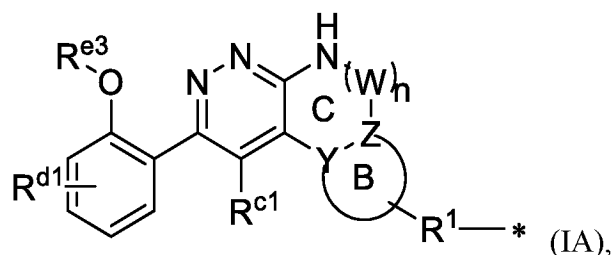
[039] Термин «сольват» относится к физической ассоциации соединения Формулы I с одной или более молекулами растворителя.

[040] Термин «оказание медицинской помощи» или «лечение» любого заболевания или расстройства в одном варианте осуществления относится к устранению заболевания или расстройства (т. е. к прекращению или уменьшению развития заболевания или по меньшей мере одного из его указанных клинических симптомов). В другом варианте осуществления «оказание медицинской помощи» или «лечение» относится к устранению по меньшей мере одного физического параметра, который может быть не заметен субъекту. В еще одном варианте осуществления «оказание медицинской помощи» или «лечение» относится к снижению интенсивности заболевания или расстройства с физической (например, стабилизация заметного симптома) или физиологической точки зрения (например, стабилизация физического параметра), либо и то и другое. В еще одном варианте осуществления «оказание медицинской помощи» или «лечение» относится к замедлению развития заболевания или расстройства.

[041] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединению Формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где PTM представляет собой фрагмент Формулы IA:



где

R^1 представляет собой ковалентную связь или химический фрагмент, который связывает PTM и ULM;

* представляет собой точку присоединения к ULM;

$n = 0-3$;

каждый W независимо представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$, причем когда $n = 2$ или 3 , только один W может представлять собой $-C(O)-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$;

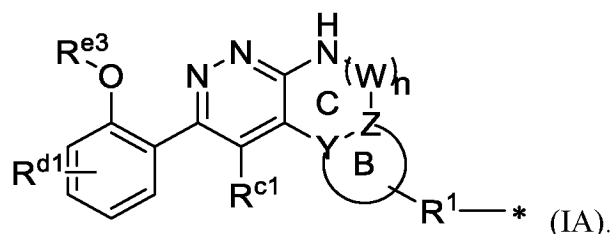
R^{c1} и R^{d1} независимо представляют собой H, D, галоген, C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -галогеналкил или C_{1-4} -алкоксил;

R^{e3} представляет собой H, $-C(O)R^f$ или $-P(O)(OR^g)_2$; где R^f и R^g независимо представляют собой H, C_{1-4} -алкил, замещенный C_{1-4} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил, замещенный C_{3-8} -циклоалкил, C_{3-8} -гетероциклоалкил или замещенный C_{3-8} -гетероциклоалкил

Z и Y каждый независимо представляет собой N или CR^h , где $R^h = H$ или отсутствует, или, если R^1 присоединен к Z , то Z представляет собой C, и Y представляет собой N или CR^h , где R^h представляет собой H; или если R^1 присоединен к Y , то Y представляет собой C, и Z представляет собой N или CR^h , где R^h представляет собой H;

B представляет собой необязательно замещенное 5-7-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 5-7-членное гетероарильное кольцо или необязательно замещенное 5-7 членное гетероциклическое кольцо, причем кольцо B сопряжено с кольцом C через Y и Z ; и ULM представляет собой фрагмент малой молекулы, связывающийся с убиквитинлигазой E3, который связывает убиквитинлигазу E3 фон Гиппеля-Линдау.

[042] В некоторых аспектах соединения Формулы I содержит фрагмент, нацеленный на белок (PTM). В некоторых аспектах PTM в соединениях Формулы I представляет собой фрагмент Формулы IA



[043] В соответствии с настоящим изобретением В представляет собой кольцо, сопряженное с кольцом С, посредством Y и Z.

[044] В некоторых аспектах В в Формуле IA представляет собой необязательно замещенное 5-7-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 5-7-членное гетероарильное кольцо или необязательно замещенное 5-7-членное гетероциклическое кольцо.

[045] В некоторых вариантах осуществления В в Формуле IA представляет собой необязательно замещенное 5-7 членное циклоалкильное кольцо.

[046] В некоторых вариантах осуществления изобретения В в Формуле IA представляет собой необязательно замещенное 5-7 членное циклоалкильное кольцо, причем необязательные заместители представляют собой гидроксигруппы, галогены, алкокси, алкил, галогеналкил, амино, алкиламино или циано.

[047] В некоторых вариантах осуществления В в Формуле IA представляет собой необязательно замещенное 5-7-членное гетероарильное кольцо.

[048] В некоторых вариантах реализации В в Формуле IA представляет собой необязательно замещенное 5-7-членное гетероарильное кольцо, причем необязательные заместители представляют собой гидроксигруппы, галогены, алкокси, алкил, галогеналкил, амино, алкиламино или циано.

[049] В других вариантах осуществления В в Формуле IA представляет собой необязательно замещенное 5-7-членное гетероциклическое кольцо.

[050] В некоторых вариантах осуществления изобретения В в Формуле IA представляет собой необязательно замещенное 5-7-членное гетероциклическое кольцо, причем необязательные заместители представляют собой гидроксигруппы, галогены, алкокси, алкил, галогеналкил, амино, алкиламино, циано.

[051] В некоторых аспектах n в Формуле IA равно 0-3. В некоторых вариантах осуществления $n = 0$. В других вариантах осуществления $n = 1$. В других вариантах осуществления $n = 2$. В других вариантах осуществления $n = 3$.

[324] В некоторых аспектах каждый W в Формуле IA независимо представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$, причем когда $n = 2$ или 3, только один W может представлять собой $-C(O)-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$.

[052] В некоторых вариантах осуществления W в Формуле IA необязательно замещен $-CH_2-$. В других вариантах осуществления W в Формуле IA представляет собой $-CH_2-$.

[053] В некоторых вариантах осуществления W в Формуле IA необязательно замещен $-CH_2-$, при этом необязательный заместитель представляет собой алкильную группу, такую как, например, метил ($-CH_3$), этил, пропил и т. п.

[054] В других вариантах осуществления W в Формуле IA представляет собой $C(CH_3)H-$.

[055] В некоторых вариантах осуществления W в Формуле IA представляет собой $C(O)-$.

[056] В некоторых вариантах осуществления W в Формуле IA представляет собой $S(O)-$.

[057] В некоторых вариантах осуществления W в Формуле IA представляет собой необязательно замещенный $-S(O)_2-$.

[058] В вариантах осуществления изобретения, в которых n равно 2 или 3, только один W может представлять собой $-C(O)-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$.

[059] В некоторых аспектах, R^{c1} и R^{d1} в Формуле IA независимо представляют собой H, D, галоген, C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -галогеналкил или C_{1-4} -алкоксил.

[060] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{c1} представляет собой H.

[061] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{c1} представляет собой D.

[062] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{c1} представляет собой галоген, например, $-F$, $-Cl$, $-Br$ или $-I$.

[063] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{c1} представляет собой C_{1-3} -алкил, например, $-C_1$ -алкил, $-C_2$ -алкил, $-C_3$ -алкил, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ и т. п.

[064] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{c1} представляет собой C_{1-3} -галогеналкил, например, $-C_1$ -галогеналкил, $-C_2$ -галогеналкил, $-C_3$ -галогеналкил, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$ и т. п.

[065] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{c1} представляет собой C_{1-4} -алкоксил, например, $-C_1$ -алкоксил, $-C_2$ -алкоксил, $-C_3$ -алкоксил, $-C_4$ -алкоксил, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ и т. п.

[066] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{d1} представляет собой H.

[067] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{d1} представляет собой H.

[068] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{d1} представляет собой галоген, например, $-F$, $-Cl$, $-Br$ или $-I$.

[069] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{d1} представляет собой C_{1-3} -алкил, например, $-C_1$ -алкил, $-C_2$ -алкил, $-C_3$ -алкил, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ и т. п.

[070] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{d1} представляет собой C_{1-3} -галогеналкил, например, $-C_1$ -галогеналкил, $-C_2$ -галогеналкил, $-C_3$ -галогеналкил, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$ и т. п.

[071] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{d1} представляет собой C_{1-4} -алкоксил, например, $-C_1$ -алкоксил, $-C_2$ -алкоксил, $-C_3$ -алкоксил, $-C_4$ -алкоксил, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ и т. п.

[072] В некоторых аспектах, R^{e3} в Формуле IA представляет собой H, $-C(O)R^f$ или $-P(O)(OR^g)_2$; где R^f и R^g независимо представляют собой H, C_{1-4} -алкил, замещенный C_{1-4} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил, замещенный C_{3-8} -циклоалкил, C_{3-8} -гетероциклоалкил или замещенный C_{3-8} -гетероциклоалкил.

[073] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{e3} представляет собой H.

[074] В других вариантах осуществления изобретения R^{e3} представляет собой $-C(O)R^f$, где R^f представляет собой H, C_{1-4} -алкил, замещенный C_{1-4} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил, замещенный C_{3-8} -циклоалкил, C_{3-8} -гетероциклоалкил или замещенный C_{3-8} -гетероциклоалкил.

[075] В других вариантах осуществления изобретения R^{e3} представляет собой $-C(O)R^f$, где R^f представляет собой H. В других вариантах осуществления R^{e3} представляет собой $-C(O)R^f$, где R^f представляет собой C_{1-4} -алкил, например, $-C_1$ -алкил, $-C_2$ -алкил, $-C_3$ -алкил, $-C_4$ -алкил, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ и т. п.

[076] В других вариантах осуществления изобретения R^{e3} представляет собой $-C(O)R^f$, где R^f представляет собой замещенный C_{1-4} -алкил, например, замещенный $-C_1$ -алкил, замещенный $-C_2$ -алкил, замещенный $-C_3$ -алкил и замещенный $-C_4$ -алкил.

[077] В других вариантах осуществления изобретения R^{e3} представляет собой $-C(O)R^f$, где R^f представляет собой C_{3-8} -циклоалкил, например C_3 -циклоалкил, C_4 -циклоалкил, C_5 -циклоалкил, C_6 -циклоалкил, C_7 -циклоалкил и C_8 -циклоалкил.

[078] В других вариантах осуществления изобретения R^{e3} представляет собой $-C(O)R^f$, где R^f представляет собой замещенный C_{3-8} -циклоалкил, например замещенный C_3 -циклоалкил, замещенный C_4 -циклоалкил, замещенный C_5 -циклоалкил, замещенный C_6 -циклоалкил, замещенный C_7 -циклоалкил и замещенный C_8 -циклоалкил.

[079] В других вариантах осуществления изобретения R^{e3} представляет собой $-C(O)R^f$, где R^f представляет собой C_{3-8} -гетероциклоалкил, например C_3 -гетероциклоалкил, C_4 -гетероциклоалкил, C_5 -гетероциклоалкил, C_6 -гетероциклоалкил, C_7 -гетероциклоалкил и C_8 -гетероциклоалкил.

[080] В других вариантах осуществления изобретения R^{e3} представляет собой $-C(O)R^f$, где R^f представляет собой замещенный C_{3-8} -гетероциклоалкил, например замещенный C_3 -гетероциклоалкил, замещенный C_4 -гетероциклоалкил, замещенный C_5 -гетероциклоалкил, замещенный C_6 -гетероциклоалкил, замещенный C_7 -гетероциклоалкил и замещенный C_8 -гетероциклоалкил.

[081] В других вариантах осуществления изобретения R^{e3} представляет собой $-P(O)(OR^g)_2$; где каждый R^g независимо представляет собой H, C_{1-4} -алкил, замещенный C_{1-4} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил, замещенный C_{3-8} -циклоалкил, C_{3-8} -гетероциклоалкил или замещенный C_{3-8} -гетероциклоалкил.

[082] В других вариантах осуществления изобретения R^{e3} представляет собой $-P(O)(OR^g)_2$; где каждый R^g представляет собой H.

[083] В других вариантах осуществления изобретения R^{e3} представляет собой $-P(O)(OR^g)_2$; где каждый R^g представляет собой C_{1-4} -алкил, например, $-C_1$ -алкил, $-C_2$ -алкил, $-C_3$ -алкил, $-C_4$ -алкил, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ и т. п.

[084] В других вариантах осуществления изобретения R^{e3} представляет собой $-P(O)(OR^g)_2$; где один R^g представляет собой H и другой R^g представляет собой C_{1-4} -алкил, например, $-C_1$ -алкил, $-C_2$ -алкил, $-C_3$ -алкил, $-C_4$ -алкил, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ и т. п.

[085] В других вариантах осуществления изобретения R^{e3} представляет собой $-P(O)(OR^g)_2$; где по меньшей мере один R^g представляет собой замещенный C_{1-4} -алкил, например, замещенный $-C_1$ -алкил, замещенный $-C_2$ -алкил, замещенный $-C_3$ -алкил и замещенный $-C_4$ -алкил.

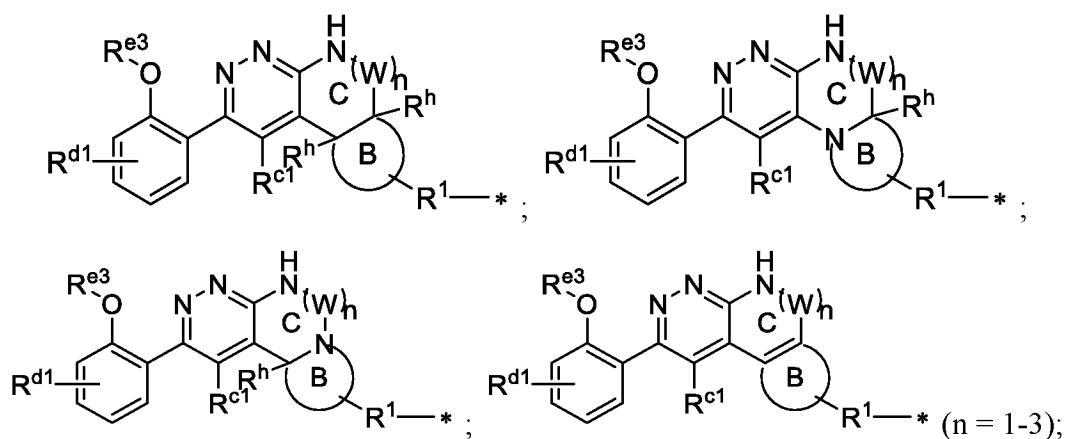
[086] В других вариантах осуществления изобретения R^{e3} представляет собой - $P(O)(OR^g)_2$; где по меньшей мере один R^g представляет собой C_{3-8} -циклоалкил, например C_3 -циклоалкил, C_4 -циклоалкил, C_5 -циклоалкил, C_6 -циклоалкил, C_7 -циклоалкил и C_8 -циклоалкил.

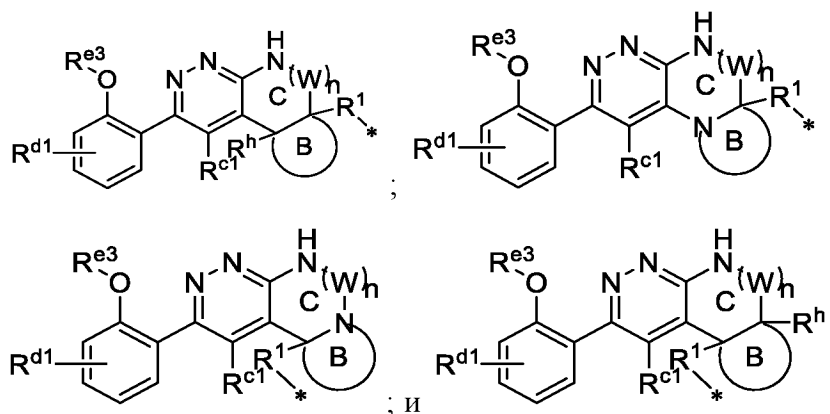
[087] В других вариантах осуществления изобретения R^{e3} представляет собой - $P(O)(OR^g)_2$; где по меньшей мере один R^g представляет собой замещенный C_{3-8} -циклоалкил, например замещенный C_3 -циклоалкил, замещенный C_4 -циклоалкил, замещенный C_5 -циклоалкил, замещенный C_6 -циклоалкил, замещенный C_7 -циклоалкил и замещенный C_8 -циклоалкил.

[088] В других вариантах осуществления изобретения R^{e3} представляет собой - $P(O)(OR^g)_2$; где по меньшей мере один R^g представляет собой C_{3-8} -гетероциклоалкил, например C_3 -гетероциклоалкил, C_4 -гетероциклоалкил, C_5 -гетероциклоалкил, C_6 -гетероциклоалкил, C_7 -гетероциклоалкил и C_8 -гетероциклоалкил.

[089] В других вариантах осуществления изобретения R^{e3} представляет собой - $P(O)(OR^g)_2$; где по меньшей мере один R^g представляет собой замещенный C_{3-8} -гетероциклоалкил, например замещенный C_3 -гетероциклоалкил, замещенный C_4 -гетероциклоалкил, замещенный C_5 -гетероциклоалкил, замещенный C_6 -гетероциклоалкил, замещенный C_7 -гетероциклоалкил и замещенный C_8 -гетероциклоалкил.

[090] В некоторых аспектах каждый Z и Y в Формуле IA независимо представляют собой N или CR^h , где $R^h = H$ или может отсутствовать, когда $n = 1-3$, так что между Z и Y образуется двойная связь или, если R^1 присоединен к Z, то Z представляет собой C, и Y представляет собой N или CR^h , где R^h представляет собой H; или если R^1 присоединен к Y, то Y представляет собой C, и Z представляет собой N или CR^h , где R^h представляет собой H. Примеры этих вариантов осуществления включают:





- [091] В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой N.
- [092] В других вариантах осуществления Z представляет собой CR^h, где R^h = H.
- [093] В других вариантах осуществления Z представляет собой CR^h, где R^h отсутствует, и Z связан с Y посредством двойной связи.
- [094] В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой C и присоединен к R¹.
- [095] В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой N.
- [096] В других вариантах осуществления Y представляет собой CR^h, где R^h = H.
- [097] В других вариантах осуществления Y представляет собой CR^h, где R^h отсутствует, а Y присоединен к Z посредством двойной связи.
- [098] В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой C и присоединен к R¹.
- [099] В некоторых вариантах осуществления РТМ представляет собой фрагмент Формулы IA, где * представляет собой точку присоединения к ULM.
- [0100] В некоторых аспектах, R¹ в Формуле IA представляет собой ковалентную связь или химический фрагмент, который связывает РТМ и ULM.
- [0101] В некоторых вариантах осуществления R¹ в Формуле IA представляет собой ковалентную связь.
- [0102] В других вариантах осуществления R¹ в Формуле IA представляет собой химический фрагмент, который связывает РТМ и ULM.
- [0103] Химические фрагменты, используемые для связывания фрагментов РТМ и ULM, известны в данной области техники. Эти фрагменты в данной области техники иногда называют «линкерами». В некоторых вариантах осуществления R¹ в Формуле IA представляет собой химический фрагмент, используемый для связывания РТМ и ULM, который известен в данной области техники.

[0104] В некоторых вариантах осуществления R^1 в Формуле IA представляет собой химический фрагмент, который используется для связывания РТМ и ULM, как описано в публикации заявки на патент США № 2019/0300521, целиком включенной в настоящий документ посредством ссылки.

[0105] В других вариантах осуществления R^1 в Формуле IA представляет собой химический фрагмент, который используется для связывания РТМ и ULM, как описано в публикации заявки на патент США № 2019/0255066, целиком включенной в настоящий документ посредством ссылки.

[0106] В других вариантах осуществления R^1 в Формуле IA представляет собой химический фрагмент, который используется для связывания РТМ и ULM, как описано в WO 2019/084030, целиком включенной в настоящий документ посредством ссылки.

[0107] В других вариантах осуществления R^1 в Формуле IA представляет собой химический фрагмент, который используется для связывания РТМ и ULM, как описано в WO 2019/084026, целиком включенной в настоящий документ посредством ссылки.

[0108] В некоторых вариантах осуществления R^1 в Формуле IA представляет собой химическое структурное звено, представленное формулой:



где:

q представляет собой целое число от 1 до 14;

каждый A независимо выбран из группы, состоящей из $CR^{1a}R^{1b}$, O, S, SO, SO₂, NR^{1c}, SO₂NR^{1c}, SONR^{1c}, SO(=NR^{1c}), SO(=NR^{1c})NR^{1d}, CONR^{1c}, NR^{1c}CONR^{1d}, NR^{1c}C(O)O, NR^{1c}SO₂NR^{1d}, CO, CR^{1a}=CR^{1b}, C≡C, SiR^{1a}R^{1b}, P(O)R^{1a}, P(O)OR^{1a}, (CR^{1a}R^{1b})₁₋₄, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄O(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄S(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄NR(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄, NR^{1c}C(=NCN)NR^{1d}NR^{1c}C(=NCN), NR^{1c}C(=CNO₂)NR^{1d}, 3-11-членного циклоалкила, необязательно замещенного 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b}, 3-11-членного гетероцикла, необязательно замещенного 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b}, арила, необязательно замещенного 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b}, гетероарила, необязательно замещенного 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b},

и каждый R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} и R^{1e} независимо представляет собой -H, D, -галоген, -C₁-C₈-алкил, -C₁-C₆-галогеналкил, -O-C₁-C₈-алкил, -S-C₁-C₈-алкил, -NHC₁-C₈-алкил, -N(C₁-C₈-алкил)₂, 3-11-членный циклоалкил, арил, гетероарил, 3-11-членный гетероцикл, -O-(3-11-членный циклоалкил), -S-(3-11-членный циклоалкил), NH-(3-11-членный циклоалкил), N(3-11-членный циклоалкил)₂, N-(3-11-членный циклоалкил)(C₁-C₈-алкил), -

ОН, -NH₂, -SH, -SO₂C₁-C₈-алкил, SO(NH)C₁-C₈-алкил, P(O)(OC₁-C₈-алкил)(C₁-C₈-алкил), -P(O)(OC₁-C₈-алкил)₂, -C≡C-C₁-C₈-алкил, -C≡CH, -CH=CH(C₁-C₈-алкил), -C(C₁-C₈-алкил)=CH(C₁-C₈-алкил), -C(C₁-C₈-алкил)=C(C₁-C₈-алкил)₂, -Si(OH)₃, -Si(C₁-C₈-алкил)₃, -Si(OH)(C₁-C₈-алкил)₂, -C(O)C₁-C₈-алкил, -CO₂H, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NO₂, -SF₅, -SO₂NHC₁-C₈-алкил, -SO₂N(C₁-C₈-алкил)₂, -SO(NH)NHC₁-C₈-алкил, -SO(NH)N(C₁-C₈-алкил)₂, -SONHC₁-C₈-алкил, -SON(C₁-C₈-алкил)₂, -CONHC₁-C₈-алкил, -CON(C₁-C₈-алкил)₂, -N(C₁-C₈-алкил)CONH(C₁-C₈-алкил), -N(C₁-C₈-алкил)CON(C₁-C₈-алкил)₂, -NHCONH(C₁-C₈-алкил), -NHCON(C₁-C₈-алкил)₂, -NHCONH₂, -N(C₁-C₈-алкил)SO₂NH(C₁-C₈-алкил), -N(C₁-C₈-алкил)SO₂N(C₁-C₈-алкил)₂, -NH₂SO₂NH(C₁-C₈-алкил), -NH₂SO₂N(C₁-C₈-алкил)₂ или -NH₂SO₂NH₂; или где контекст допускает, R^{1a} и R^{1b} связаны с другими группами или друг с другом с образованием циклоалкильного и/или гетероциклического фрагмента, необязательно замещенного 0-4 группами R^{1c}.

[0109] В этих вариантах осуществления q представляет собой число соединенных групп A. Например, когда q = 1, -(A)_q- представляет собой -A₁-; при q = 2, -(A)_q- представляет собой -A₁-A₂-; при q = 3, -(A)_q- представляет собой -A₁-A₂-A₃-; при q = 4, -(A)_q- представляет собой -A₁-A₂-A₃-A₄-; при q = 5, -(A)_q- представляет собой -A₁-A₂-A₃-A₄-A₅-; при q = 6, -(A)_q- представляет собой -A₁-A₂-A₃-A₄-A₅-A₆-; при q = 7, -(A)_q- представляет собой -A₁-A₂-A₃-A₄-A₅-A₆-A₇-; при q = 8, -(A)_q- представляет собой -A₁-A₂-A₃-A₄-A₅-A₆-A₇-A₈-; при q = 9, -(A)_q- представляет собой -A₁-A₂-A₃-A₄-A₅-A₆-A₇-A₈-A₉-; при q = 10, -(A)_q- представляет собой -A₁-A₂-A₃-A₄-A₅-A₆-A₇-A₈-A₉-A₁₀-; при q = 11, -(A)_q- представляет собой -A₁-A₂-A₃-A₄-A₅-A₆-A₇-A₈-A₉-A₁₀-A₁₁-; при q = 12, -(A)_q- представляет собой -A₁-A₂-A₃-A₄-A₅-A₆-A₇-A₈-A₉-A₁₀-A₁₁-A₁₂-; при q = 13, -(A)_q- представляет собой -A₁-A₂-A₃-A₄-A₅-A₆-A₇-A₈-A₉-A₁₀-A₁₁-A₁₂-A₁₃-; и когда q = 14, -(A)_q- представляет собой -A₁-A₂-A₃-A₄-A₅-A₆-A₇-A₈-A₉-A₁₀-A₁₁-A₁₂-A₁₃-A₁₄-.

[0110] В некоторых вариантах осуществления q = 4, и R¹ представляет собой химический фрагмент, представленный формулой: -A₁-A₂-A₃-A₄-, где каждый из A₁₋₄ независимо выбран из группы, состоящей из O, S, SO, SO₂, NR^{1c}, SO₂NR^{1c}, SONR^{1c}, SO(=NR^{1c}), SO(=NR^{1c})NR^{1d}, CONR^{1c}, NR^{1c}CONR^{1d}, NR^{1c}C(O)O, NR^{1c}SO₂NR^{1d}, CO, CR^{1a}=CR^{1b}, C≡C, SiR^{1a}R^{1b}, P(O)R^{1a}, P(O)OR^{1a}, (CR^{1a}R^{1b})₁₋₄, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄O(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄S(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄NR(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄, необязательно замещенного 3-11-членного циклоалкила, 3-11-членного гетероцикла, арила и гетероарила;

где каждый R^{1a} и R^{1b} независимо выбран из группы, состоящей из -H, D, -галоген, -C₁-C₈-алкил, -O-C₁-C₈-алкил, -C₁-C₆-галогеналкил, -S-C₁-C₈-алкил, -NHC₁-C₈-алкил, -N(C₁-

C₈-алкил)₂, 3-11-членный циклоалкил, арил, гетероарил, 3-11-членный гетероцикл, -O-(3-11-членный циклоалкил), -S-(3-11-членный циклоалкил), NH-(3-11-членный циклоалкил), N(3-11-членный циклоалкил)₂, N-(3-11-членный циклоалкил)(C₁-C₈-алкил), -OH, -NH₂, -SH, -SO₂C₁-C₈-алкил, SO(NH)C₁-C₈-алкил, P(O)(OC₁-C₈-алкил)(C₁-C₈-алкил), -P(O)(OC₁-C₈-алкил)₂, -C≡C-C₁-C₈-алкил, -C≡CH, -CH=CH(C₁-C₈-алкил), -C(C₁-C₈-алкил)=CH(C₁-C₈-алкил), -C(C₁-C₈-алкил)=C(C₁-C₈-алкил)₂, -Si(OH)₃, -Si(C₁-C₈-алкил)₃, -Si(OH)(C₁-C₈-алкил)₂, -C(O)C₁-C₈-алкил, -CO₂H, -CN, -NO₂, -SF₅, -SO₂NHC₁-C₈-алкил, -SO₂N(C₁-C₈-алкил)₂, -SO(NH)NHC₁-C₈-алкил, -SO(NH)N(C₁-C₈-алкил)₂, -SONHC₁-C₈-алкил, -SON(C₁-C₈-алкил)₂, -CONHC₁-C₈-алкил, -CON(C₁-C₈-алкил)₂, -N(C₁-C₈-алкил)CONH(C₁-C₈-алкил), -N(C₁-C₈-алкил)CON(C₁-C₈-алкил)₂, -NHCONH(C₁-C₈-алкил), -NHCON(C₁-C₈-алкил)₂, -NHCONH₂, -N(C₁-C₈-алкил)SO₂NH(C₁-C₈-алкил), -N(C₁-C₈-алкил)SO₂N(C₁-C₈-алкил)₂, -NHSO₂NH(C₁-C₈-алкил), -NHSO₂N(C₁-C₈-алкил)₂ или -NHSO₂NH₂; и

каждый R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из группы, состоящей из H, D, необязательно замещенного C₁₋₄-алкила, C₃₋₈-циклоалкила, C₃₋₈-гетероциклоалкила, арила или гетероарила.

[0111] В других вариантах осуществления q = 3, и R¹ представляет собой химический фрагмент, представленный формулой: -A₁-A₂-A₃-, где каждый из A₁₋₃ независимо выбран из группы, состоящей из O, S, SO, SO₂, NR^{1c}, SO₂NR^{1c}, SONR^{1c}, SO(=NR^{1c}), SO(=NR^{1c})NR^{1d}, CONR^{1c}, NR^{1c}CONR^{1d}, NR^{1c}C(O)O, NR^{1c}SO₂NR^{1d}, CO, CR^{1a}=CR^{1b}, C≡C, SiR^{1a}R^{1b}, P(O)R^{1a}, P(O)OR^{1a}, (CR^{1a}R^{1b})₁₋₄, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄O(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄S(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄NR(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄, необязательно замещенного 3-11-членного циклоалкила, 3-11-членного гетероцикла, арила и гетероарила;

где каждый R^{1a} и R^{1b} независимо выбран из группы, состоящей из -H, D, -галоген, -C₁-C₈-алкил, -O-C₁-C₈-алкил, -C₁-C₆-галогеналкил, -S-C₁-C₈-алкил, -NHC₁-C₈-алкил, -N(C₁-C₈-алкил)₂, 3-11-членный циклоалкил, арил, гетероарил, 3-11-членный гетероцикл, -O-(3-11-членный циклоалкил), -S-(3-11-членный циклоалкил), NH-(3-11-членный циклоалкил), N(3-11-членный циклоалкил)₂, N-(3-11-членный циклоалкил)(C₁-C₈-алкил), -OH, -NH₂, -SH, -SO₂C₁-C₈-алкил, SO(NH)C₁-C₈-алкил, P(O)(OC₁-C₈-алкил)(C₁-C₈-алкил), -P(O)(OC₁-C₈-алкил)₂, -C≡C-C₁-C₈-алкил, -C≡CH, -CH=CH(C₁-C₈-алкил), -C(C₁-C₈-алкил)=CH(C₁-C₈-алкил), -C(C₁-C₈-алкил)=C(C₁-C₈-алкил)₂, -Si(OH)₃, -Si(C₁-C₈-алкил)₃, -Si(OH)(C₁-C₈-алкил)₂, -C(O)C₁-C₈-алкил, -CO₂H, -CN, -NO₂, -SF₅, -SO₂NHC₁-C₈-алкил, -SO₂N(C₁-C₈-алкил)₂, -SO(NH)NHC₁-C₈-алкил, -SO(NH)N(C₁-C₈-алкил)₂, -SONHC₁-C₈-

алкил, $-\text{SON}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})_2$, $-\text{CONHC}_1\text{-C}_8\text{-алкил}$, $-\text{CON}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})_2$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})\text{CON}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})_2$, $-\text{NHCONH}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})$, $-\text{NHCON}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})_2$, $-\text{NHCONH}_2$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})_2$, $-\text{NHSO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})$, $-\text{NHSO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})_2$ или $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$; и

каждый R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из группы, состоящей из H, D, необязательно замещенного C_{1-4} -алкила, C_{3-8} -циклоалкила, C_{3-8} -гетероциклоалкила, арила или гетероарила.

[0112] В других вариантах осуществления $q = 2$, и R^1 представляет собой химический фрагмент, представленный формулой: $-\text{A}_1\text{-A}_2-$, где каждый из A_{1-2} независимо выбран из группы, состоящей из O, S, SO, SO_2 , NR^{1c} , $\text{SO}_2\text{NR}^{1c}$, SONR^{1c} , $\text{SO}(=\text{NR}^{1c})$, $\text{SO}(=\text{NR}^{1c})\text{NR}^{1d}$, CONR^{1c} , $\text{NR}^{1c}\text{CONR}^{1d}$, $\text{NR}^{1c}\text{C}(\text{O})\text{O}$, $\text{NR}^{1c}\text{SO}_2\text{NR}^{1d}$, CO, $\text{CR}^{1a}=\text{CR}^{1b}$, $\text{C}\equiv\text{C}$, $\text{SiR}^{1a}\text{R}^{1b}$, $\text{P}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $\text{P}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-4}$, $-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-4}\text{O}(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-4}$, $-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-4}\text{S}(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-4}$, $-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-4}\text{NR}(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-4}$, необязательно замещенного 3-11-членного циклоалкила, 3-11-членного гетероциклила, арила и гетероарила;

где каждый R^{1a} и R^{1b} независимо выбран из группы, состоящей из -H, D, -галоген, $-\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил}$, $-\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{-галогеналкил}$, $-\text{S}-\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил}$, $-\text{NHC}_1\text{-C}_8\text{-алкил}$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})_2$, 3-11-членный циклоалкил, арил, гетероарил, 3-11-членный гетероциклил, $-\text{O}-$ (3-11-членный циклоалкил), $-\text{S}-$ (3-11-членный циклоалкил), $\text{NH}-$ (3-11-членный циклоалкил), $\text{N}(\text{3-11-членный циклоалкил})_2$, $\text{N}-$ (3-11-членный циклоалкил)($\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил}$), $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_2\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил}$, $\text{SO}(\text{NH})\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил}$, $\text{P}(\text{O})(\text{OC}_1\text{-C}_8\text{-алкил})(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OC}_1\text{-C}_8\text{-алкил})_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил}$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}=\text{CH}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})$, $-\text{C}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})=\text{CH}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})$, $-\text{C}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})=\text{C}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})_2$, $-\text{Si}(\text{OH})_3$, $-\text{Si}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})_3$, $-\text{Si}(\text{OH})(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SF}_5$, $-\text{SO}_2\text{NHC}_1\text{-C}_8\text{-алкил}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})_2$, $-\text{SO}(\text{NH})\text{NHC}_1\text{-C}_8\text{-алкил}$, $-\text{SO}(\text{NH})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})_2$, $-\text{SONHC}_1\text{-C}_8\text{-алкил}$, $-\text{SON}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})_2$, $-\text{CONHC}_1\text{-C}_8\text{-алкил}$, $-\text{CON}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})_2$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})\text{CON}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})_2$, $-\text{NHCONH}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})$, $-\text{NHCON}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})_2$, $-\text{NHCONH}_2$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})_2$, $-\text{NHSO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})$, $-\text{NHSO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-алкил})_2$ или $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$; и

каждый R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из группы, состоящей из H, D, необязательно замещенного C_{1-4} -алкила, C_{3-8} -циклоалкила, C_{3-8} -гетероциклоалкила, арила или гетероарила.

[0113] В других вариантах осуществления $q = 1$, и R^1 представляет собой химический фрагмент, представленный формулой: $-A_1-$, где A_1 выбран из группы, состоящей из O, S, SO, SO₂, NR^{1c}, SO₂NR^{1c}, SONR^{1c}, SO(=NR^{1c}), SO(=NR^{1c})NR^{1d}, CONR^{1c}, NR^{1c}CONR^{1d}, NR^{1c}C(O)O, NR^{1c}SO₂NR^{1d}, CO, CR^{1a}=CR^{1b}, C≡C, SiR^{1a}R^{1b}, P(O)R^{1a}, P(O)OR^{1a}, (CR^{1a}R^{1b})₁₋₄, - (CR^{1a}R^{1b})₁₋₄O(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄S(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄NR(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄, необязательно замещенного 3-11-членного циклоалкила, 3-11-членного гетероциклила, арила и гетероарила;

где каждый R^{1a} и R^{1b} независимо выбран из группы, состоящей из -H, D, -галоген, -C₁-C₈-алкил, -O-C₁-C₈-алкил, -C₁-C₆-галогеналкил, -S-C₁-C₈-алкил, -NHC₁-C₈-алкил, -N(C₁-C₈-алкил)₂, 3-11-членный циклоалкил, арил, гетероарил, 3-11-членный гетероциклил, -O-(3-11-членный циклоалкил), -S-(3-11-членный циклоалкил), NH-(3-11-членный циклоалкил), N(3-11-членный циклоалкил)₂, N-(3-11-членный циклоалкил)(C₁-C₈-алкил), -OH, -NH₂, -SH, -SO₂C₁-C₈-алкил, SO(NH)C₁-C₈-алкил, P(O)(OC₁-C₈-алкил)(C₁-C₈-алкил), -P(O)(OC₁-C₈-алкил)₂, -C≡C-C₁-C₈-алкил, -C≡CH, -CH=CH(C₁-C₈-алкил), -C(C₁-C₈-алкил)=CH(C₁-C₈-алкил), -C(C₁-C₈-алкил)=C(C₁-C₈-алкил)₂, -Si(OH)₃, -Si(C₁-C₈-алкил)₃, -Si(OH)(C₁-C₈-алкил)₂, -C(O)C₁-C₈-алкил, -CO₂H, -CN, -NO₂, -SF₅, -SO₂NHC₁-C₈-алкил, -SO₂N(C₁-C₈-алкил)₂, -SO(NH)NHC₁-C₈-алкил, -SO(NH)N(C₁-C₈-алкил)₂, -SONHC₁-C₈-алкил, -SON(C₁-C₈-алкил)₂, -CONHC₁-C₈-алкил, -CON(C₁-C₈-алкил)₂, -N(C₁-C₈-алкил)CONH(C₁-C₈-алкил), -N(C₁-C₈-алкил)CON(C₁-C₈-алкил)₂, -NHCONH(C₁-C₈-алкил), -NHCON(C₁-C₈-алкил)₂, -NHCONH₂, -N(C₁-C₈-алкил)SO₂NH(C₁-C₈-алкил), -N(C₁-C₈-алкил)SO₂N(C₁-C₈-алкил)₂, -NHSO₂NH(C₁-C₈-алкил), -NHSO₂N(C₁-C₈-алкил)₂ или -NHSO₂NH₂; и

каждый R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из группы, состоящей из H, D, необязательно замещенного C₁₋₄-алкила, C₃₋₈-циклоалкила, C₃₋₈-гетероциклоалкила, арила или гетероарила.

[0114] В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой ковалентную связь, 3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b}, 3-11-членный гетероциклил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b}, - (CR^{1a}R^{1b})₁₋₅, -(CR^{1a}=CR^{1b})-, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c}, - (CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-, где A представляет собой O, S или NR^{1c}, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, где A является O, S или NR^{1c}, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-(CR^{1a}=CR^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-(CR^{1a}=CR^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c}, - (CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-(C≡C)-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-(C≡C)-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, где A представляет

где А представляет собой О, S или NR^{1c}; -(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-А-, где А представляет собой О, S или NR^{1c}; -(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CO)-А-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-, где А представляет собой О, S или NR^{1c}; -(CO)-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-А-, где А представляет собой О, S или NR^{1c}.

[0116] В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой -CR^{1a}=CR^{1b}-, например, -CH=CH-.

[0117] В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-, например -(CH₂)₁₋₅-, -CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- и т. п.

[0118] В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-А-, где А представляет собой О, S или NR^{1c}, а именно, например -(CH₂)₁₋₅-О-, -(CH₂)₁₋₅-S-, -(CH₂)₁₋₅-NH- или -(CH₂)₀₋₂-(C(CH₃)₂)-(CH₂)₀₋₂-О-.

[0119] В других вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-А-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-, где А представляет собой О, S или NR^{1c}, а именно, например -(CH₂)₁₋₅-О-(CH₂)₁₋₅-, -(CH₂)₁₋₅-S-(CH₂)₁₋₅-, -(CH₂)₁₋₅-NH-(CH₂)₁₋₅-.

[0120] В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой -(C≡C)-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-, а именно, например, -(C≡C)-(CH₂)₂- и т. п.

[0121] В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-, а именно, например, -CH₂-циклобутил-.

[0122] В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-, а именно, например, -CH₂-циклобутил-CH₂- и т. п.

[0123] В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-, а именно, например, -CH₂-азетидинил-CH₂-.

[0124] В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-, а именно, например, -CH₂-азетидинил-.

[0125] В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой -(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-, а именно, например, -азетидинил-CH₂-, -пирролидин-CH₂-, -пиперидинил-CH₂- и т. п.

[0126] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(3-11\text{-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами } R^{1a} \text{ и/или } R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$, где А представляет собой О, S или NR^{1c} , а именно, например, $-CH_2\text{-циклопропил-}CH_2\text{-O-}$ и т. п.

[0127] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(3-11\text{-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами } R^{1a} \text{ и/или } R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$, где А представляет собой О, S или NR^{1c} , а именно, например, $-CH_2\text{-пиперидинил-}CH_2CH_2\text{-O-}$ и т. п.

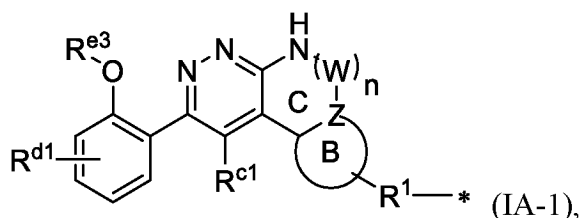
[0128] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(3-11\text{-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами } R^{1a} \text{ и/или } R^{1b})-A-$, где А представляет собой О, S или NR^{1c} , а именно, например, $-CH_2\text{-азетидинил-O-}$ и т. п.

[0129] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-(3-11\text{-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами } R^{1a} \text{ и/или } R^{1b})-$, где А представляет собой О, S или NR^{1c} , а именно, например, $-CH_2\text{-O-азетидинил-}$, $-CH_2\text{-NH-азетидинил-}$ и т. п.

[0130] В других вариантах осуществления R^1 представляет собой $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-(3-11\text{-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами } R^{1a} \text{ и/или } R^{1b})-$, где А представляет собой О, S или NR^{1c} , а именно, например, $-CH_2\text{-O-циклобутилен-}$, $-CH_2\text{-NH-циклобутилен-}$ и т. п.

[0131] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$, где А представляет собой О, S или NR^{1c} , а именно, например, $-CH_2\text{-O-}CH_2CH_2\text{-O-}$.

[0132] В некоторых аспектах Y в соединении Формулы IA представляет собой CR^h , где R^h представляет собой H, и соединение Формулы IA имеет Формулу IA-1:



где R^{c1} , R^{d1} , R^{e3} , W, Z, B, n и R^1 описаны выше для Формулы IA.

[0133] В некоторых вариантах осуществления n в Формуле IA-1 равно 1.

[0134] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-1 по меньшей мере один W представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-$.

[0135] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-1 по меньшей мере один W представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-$, при этом необязательные заместители представляют собой алкил, алкокси, алкиламино.

[0136] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-1 по меньшей мере один W представляет собой $-CH_2-$.

[0137] В некоторых вариантах осуществления W в Формуле IA-1 необязательно замещен $-CH_2-$, при этом необязательный заместитель представляет собой алкильную группу, а именно, например, метил ($-CH_3$), этил, пропил и т. п.

[0138] В других вариантах осуществления W в Формуле IA-1 представляет собой $-CH(CH_3)-$.

[0139] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-1 один W представляет собой $-C(O)-$.

[0140] В некоторых вариантах соединения формулы IA-1 один W представляет собой $-S(O)-$.

[0141] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы IA-1 один W представляет собой $-S(O)_2-$.

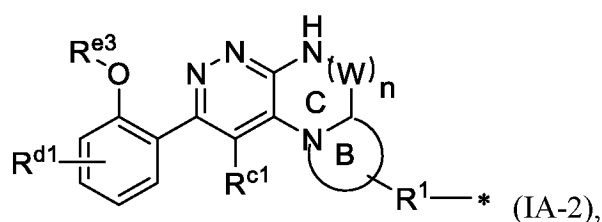
[0142] В некоторых вариантах осуществления B в Формуле IA-1 представляет собой необязательно замещенное 5-7-членное циклоалкильное кольцо.

[0143] В некоторых вариантах осуществления B в Формуле IA-1 представляет собой необязательно замещенное 5-7 членное циклоалкильное кольцо, причем необязательные заместители представляют собой гидроксид, галоген, алкокси, алкил, галогеналкил, амино, алкиламино или циано.

[0144] В других вариантах осуществления B в Формуле IA-1 представляет собой необязательно замещенное 5-7-членное гетероциклическое кольцо.

[0145] В некоторых вариантах осуществления B в Формуле IA-1 представляет собой необязательно замещенное 5-7-членное гетероциклическое кольцо, причем необязательные заместители представляют собой гидроксид, галоген, алкокси, алкил, галогеналкил, амино, алкиламино, циано.

[0146] В других аспектах Y в соединении Формулы IA представляет собой N, и Z представляет собой CR^h , где R^h представляет собой H, и соединение Формулы IA имеет Формулу IA-2:



где R^{c1} , R^{d1} , R^{e3} , W , B , n и R^1 как описано выше для Формулы IA.

[0147] В некоторых вариантах осуществления n в Формуле IA-2 равно 1.

[0148] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-2 по меньшей мере один W представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-$.

[0149] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-2 по меньшей мере один W представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-$, при этом необязательные заместители представляют собой алкил, алкокси или алкиламино.

[0150] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-2 по меньшей мере один W представляет собой $-CH_2-$.

[0151] В некоторых вариантах осуществления W в Формуле IA-2 является необязательно замещенным $-CH_2-$, при этом необязательный заместитель представляет собой алкильную группу, а именно, например, метил ($-CH_3$), этил, пропил и т. п.

[0152] В других вариантах осуществления W в Формуле IA-2 представляет собой $-CH(CH_3)-$.

[0153] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-2 один W представляет собой $-C(O)-$.

[0154] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-2 один W представляет собой $-S(O)-$.

[0155] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-2, один W представляет собой $-S(O)_2-$.

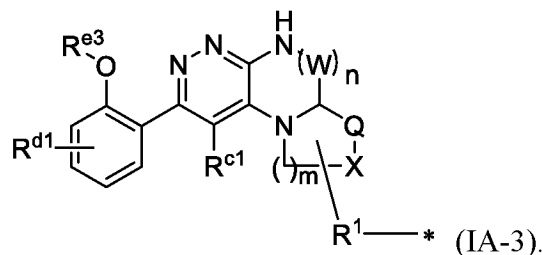
[0156] В некоторых вариантах осуществления B в Формуле IA-2 представляет собой необязательно замещенное 5-7-членное гетероциклическое кольцо.

[0157] В некоторых вариантах осуществления B в Формуле IA-2 представляет собой необязательно замещенное 5-7-членное гетероциклическое кольцо, причем необязательные заместители представляют собой гидрокси, галоген, алкокси, алкил, галогеналкил, amino, алкиламино, циано.

[0158] В других вариантах осуществления B в Формуле IA-2 представляет собой необязательно замещенное 5-7-членное гетероциклическое кольцо.

[0159] В некоторых вариантах осуществления В в Формуле IA-2 представляет собой необязательно замещенное 5-7-членное гетероциклическое кольцо, причем необязательные заместители представляют собой гидроксигруппы, галогены, алкокси, алкил, галогеналкил, амино, алкиламино или циано.

[0160] В некоторых аспектах соединение Формулы IA представляет собой соединение Формулы IA-3:



где $m = 1-3$;

X представляет собой необязательно замещенный $-\text{CH}_2-$ или NH; или, если R¹ присоединен к X, то X представляет собой $-\text{CH}-$ или N;

Q представляет собой необязательно замещенный $-\text{CH}_2-$, необязательно замещенный $(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, необязательно замещенный $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, необязательно замещенный $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$ или необязательно замещенный $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$; и где R^{c1}, R^{d1}, R^{e3}, W, Z, V, n и R¹ являются такими, как описано выше для Формулы IA.

[0161] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-3 $n = 1$. В других вариантах осуществления соединения Формулы IA-3 $n = 2$. В других вариантах осуществления соединения Формулы IA-3 $n = 3$.

[0162] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-3 X представляет собой $-\text{CH}-$.

[0163] В других вариантах осуществления соединения Формулы IA-3 X представляет собой NH.

[0164] В некоторых из вариантов осуществления соединения Формулы IA-3, если R¹ присоединен к X, то X представляет собой CH.

[0165] В других вариантах осуществления соединения Формулы IA-3, если R¹ присоединен к X, то X представляет собой N.

[0166] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-3 Q представляет собой необязательно замещенный $-\text{CH}_2-$.

[0167] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-3 Q представляет собой необязательно замещенный $-\text{CH}_2-$, при этом необязательные заместители представляют собой алкил, алкокси или алкиламино.

[0168] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-3 Q представляет собой необязательно замещенный $(\text{CH}_2)_2-$.

[0169] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-3 Q представляет собой необязательно замещенный $(\text{CH}_2)_2-$, при этом необязательные заместители представляют собой алкил, алкокси или алкиламино.

[0170] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-3 Q представляет собой $-\text{C}(\text{O})-$.

[0171] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-3 Q представляет собой необязательно замещенный $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$.

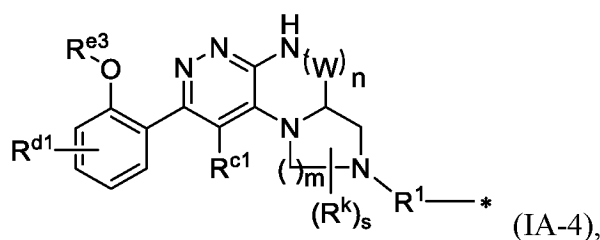
[0172] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-3 Q представляет собой $-\text{S}(\text{O})-$.

[0173] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-3 Q представляет собой $-\text{S}(\text{O})_2-$.

[0174] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-3 Q представляет собой необязательно замещенный $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$.

[0175] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-3 Q представляет собой необязательно замещенный $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$.

[0176] В некоторых аспектах соединение Формулы IA представляет собой соединение Формулы IA-4



где $R^k = \text{H}, \text{D}, \text{F}, \text{C}_{1-3}\text{-алкил}, \text{C}_{1-3}\text{-галогеналкил}, \text{C}_{1-4}\text{-алкоксил}, \text{замещенный } \text{C}_{1-3}\text{-алкил}, \text{замещенный } \text{C}_{1-3}\text{-галогеналкил или замещенный } \text{C}_{1-4}\text{-алкоксил}; s = 0-7; \text{ и } m = 1-3; \text{ и где } R^c1, R^d1, R^e3, W, n \text{ и } R^1 \text{ являются такими, как описано выше для Формулы IA.}$

[0177] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-4 $n = 1$. В других вариантах осуществления соединения Формулы IA-4 $n = 2$. В других вариантах осуществления соединения Формулы IA-4 $n = 3$.

[0178] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-4 $m = 1$. В других вариантах осуществления соединения Формулы IA-4 $m = 2$. В других вариантах осуществления соединения Формулы IA-4 $m = 3$.

[0179] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-4 $s = 0$. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-4 $s = 1$. В других вариантах осуществления соединения Формулы IA-4 $s = 2$. В других вариантах осуществления соединения Формулы IA-4 $s = 3$.

[0180] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-4 $R^k = H$.

[0181] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-4 $R^k = D$.

[0182] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-4 $R^k = F$.

[0183] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-4 R^k представляет собой C_{1-3} -алкил, например, C_1 -алкил, C_2 -алкил, C_3 -алкил, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ и т. п.

[0184] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-4 R^k представляет собой C_{1-3} -галогеналкил, например, C_1 -галогеналкил, C_2 -галогеналкил, C_3 -галогеналкил, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$ и т. п.

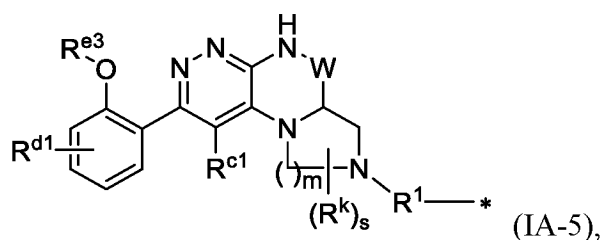
[0185] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-4 R^k представляет собой C_{1-4} -алкоксил, например, C_1 -алкоксил, C_2 -алкоксил, C_3 -алкоксил, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ и т. п.

[0186] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы IA-4 R^k представляет собой замещенный C_{1-3} -алкил, например, замещенный C_1 -алкил, замещенный C_2 -алкил, замещенный C_3 -алкил и т. п.

[0187] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-4 R^k представляет собой замещенный C_{1-3} -галогеналкил, например, замещенный C_1 -галогеналкил, замещенный C_2 -галогеналкил, замещенный C_3 -галогеналкил и т. п.

[0188] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-4 R^k представляет собой замещенный C_{1-4} -алкоксил, например, замещенный C_1 -алкоксил, замещенный C_2 -алкоксил, замещенный C_3 -алкоксил, и т. п.

[0189] В некоторых аспектах соединение Формулы IA представляет собой соединение Формулы IA-5:



где $R^k = H, D, F, C_{1-3}$ -алкил, C_{1-3} -галогеналкил или C_{1-4} -алкоксил; $m = 1-3$; и $s = 0-3$, и где $R^{c1}, R^{d1}, R^{e3}, W$ и R^1 являются такими, как описано выше для Формулы IA.

[0190] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-5 $m = 1$. В других вариантах осуществления соединения Формулы IA-5 $m = 2$. В других вариантах осуществления соединения Формулы IA-5 $m = 3$.

[0191] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-5 $s = 0$. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-5 $s = 1$. В других вариантах осуществления соединения Формулы IA-5 $s = 2$. В других вариантах осуществления соединения Формулы IA-5 $s = 3$.

[0192] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-5 $R^k = H$.

[0193] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-5 $R^k = D$.

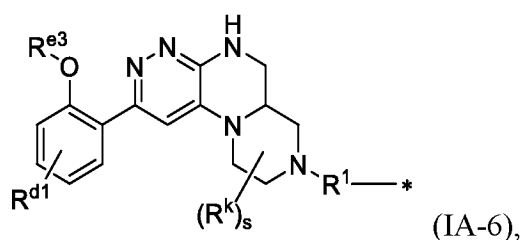
[0194] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-5 $R^k = F$.

[0195] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-5 R^k представляет собой C_{1-3} -алкил, например, C_1 -алкил, C_2 -алкил, C_3 -алкил, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ и т. п.

[0196] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-5 R^k представляет собой C_{1-3} -галогеналкил, например, C_1 -галогеналкил, C_2 -галогеналкил, C_3 -галогеналкил, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$ и т. п.

[0197] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-5 R^k представляет собой H или C_{1-4} -алкоксил, например, C_1 -алкоксил, C_2 -алкоксил, C_3 -алкоксил, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ и т. п.

[0198] В некоторых аспектах соединение Формулы IA представляет собой соединение Формулы IA-6:



где $R^k = H, D, F, C_{1-3}$ -алкил, C_{1-3} -галогеналкил или C_{1-4} -алкоксил; и $s = 0-3$, и где R^{c1}, R^{d1}, R^{e3} и R^1 являются такими, как описано выше для Формулы IA.

[0199] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-6 $s = 0$. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-6 $s = 1$. В других вариантах осуществления соединения Формулы IA-6 $s = 2$. В других вариантах осуществления соединения Формулы IA-6 $s = 3$.

[0200] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-6 $R^k = H$.

[0201] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-6 $R^k = D$.

[0202] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-6 $R^k = F$.

[0203] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-6 R^k представляет собой C_{1-3} -алкил, например, C_1 -алкил, C_2 -алкил, C_3 -алкил, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ и т. п.

[0204] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-6 R^k представляет собой C_{1-3} -галогеналкил, например, C_1 -галогеналкил, C_2 -галогеналкил, C_3 -галогеналкил, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$ и т. п.

[0205] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-6 R^k представляет собой H или C_{1-4} -алкоксил, например, C_1 -алкоксил, C_2 -алкоксил, C_3 -алкоксил, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ и т. п.

[0206] В некоторых аспектах фрагмент ULM в соединениях по настоящему изобретению представляет собой фрагмент малой молекулы, связывающийся с убиквитинлигазой E3, который связывает убиквитинлигазу E3 фон Гиппеля-Ландау (ФГЛ). Такие фрагменты ULM, которые связываются с ФГЛ, известны специалистам в данной области техники. Способы определения того, связывается ли малая молекула с убиквитинлигазой E3 фон Гиппеля-Ландау, известны в данной области техники.

[0207] В некоторых вариантах осуществления ULM представляет собой ранее описанный ULM.

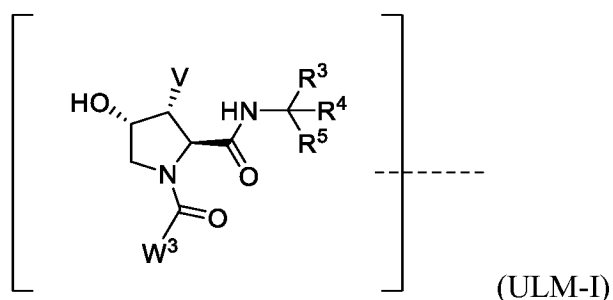
[0208] В некоторых вариантах осуществления ULM представляет собой фрагмент ULM, описанный в публикации заявки на патент США № 2019/0300521, содержание которой целиком в настоящий документ посредством ссылки.

[0209] В других вариантах осуществления ULM представляет собой фрагмент ULM, описанный в публикации заявки на патент США № 2019/0255066, которая целиком в настоящий документ посредством ссылки.

[0210] В других вариантах осуществления ULM представляет собой фрагмент ULM, описанный в WO 2019/084030, содержание которой целиком в настоящий документ посредством ссылки.

[0211] В других вариантах осуществления ULM представляет собой фрагмент ULM, описанный в WO 2019/084026, содержание которой целиком включено в настоящий документ посредством ссылки.

[0212] В некоторых вариантах осуществления ULM представляет собой фрагмент, имеющий Формулу ULM-I



где

----- указывает положение присоединения ULM к R¹;

V представляет собой H или F;

R³ представляет собой необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный нафтил или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил;

один из R⁴ или R⁵ представляет собой H, D, галогеналкил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, -COR^d, CONR^{e1}R²;

другой из R⁴ или R⁵ представляет собой H или D;

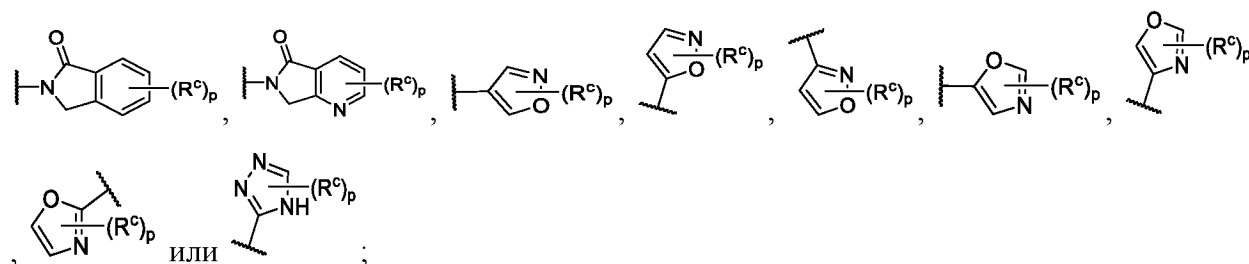
или R⁴ и R⁵ вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенный 3-5-членный циклоалкил или гетероциклический;

W³ представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или



R⁶ и R⁷ независимо представляют собой H, D, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный галогеналкил, или R⁶, R⁷ и атом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный гетероциклический;

R^8 представляет собой необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арил, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$,



R^a выбран из H или необязательно замещенного алкила;

R^b выбран из H, $-C(O)-*$, где * представляет собой точку присоединения к R^1 ,

необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкилуглеводородный радикал, необязательно замещенный (циклоалкил)алкилуглеводородный радикал, необязательно замещенный аралкилуглеводородный радикал, необязательно замещенный арилуглеводородный радикал, необязательно замещенный (циклоалкил)углеводородный радикал, необязательно замещенный (гетероциклил)углеводородный радикал или необязательно замещенный аралкил;

каждый R^c независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный алкокси, циано, необязательно замещенный алкил, галогеналкил или галогеналкокси;

каждый R^d независимо выбран из H, необязательно замещенного алкила или $NR^{e1}R^{e2}$;

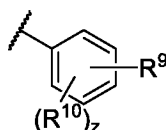
каждый R^{e1} и R^{e2} независимо представляет собой H, D, необязательно замещенный алкил, или R^{e1} и R^{e2} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклил; и

p равно 0, 1, 2, 3 или 4.

[0213] В некоторых вариантах осуществления ULM-I V представляет собой H.

[0214] В других вариантах осуществления ULM-I V представляет собой F.

[0215] В некоторых вариантах осуществления ULM-I R^3 представляет собой необязательно замещенный фенил, имеющий формулу:



где

R^9 представляет собой H, D, галоген, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, $-NR^{e1}R^{e2}$, $-OR^{e1}$, $-CONR^{e1}R^{e2}$, $-NR^{e1}COR^{e2}$, $-SO_2NR^{e1}R^{e2}$, $-NR^{e1}SO_2R^{e2}$, необязательно замещенный

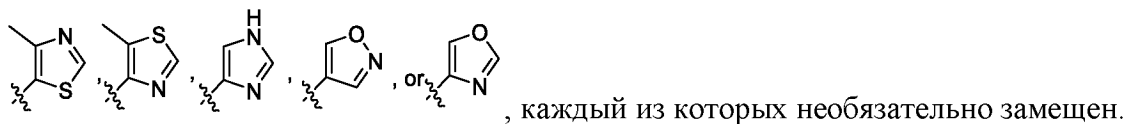
алкил, обязательно замещенный алкоксил, обязательно замещенный галогеналкил, обязательно замещенный галогеналкокси; обязательно замещенный арил; обязательно замещенный гетероарил; обязательно замещенный циклоалкил; или обязательно замещенный гетероциклил; R¹⁰ представляет собой H, D, галоген, CN, обязательно замещенный алкил, обязательно замещенный галогеналкил, гидроксильная группа, обязательно замещенный алкокси или обязательно замещенный галогеналкокси; и z равно 0, 1, 2, 3 или 4.

[0216] В некоторых вариантах осуществления, в которых R³ представляет собой обязательно замещенный фенил, R¹⁰ представляет собой -F или -OCH₃.

[0217] В некоторых вариантах осуществления, в которых R³ представляет собой обязательно замещенный фенил, R⁹ представляет собой -CN.

[0218] В некоторых вариантах осуществления, в которых R³ представляет собой обязательно замещенный фенил, R⁹ представляет собой обязательно замещенный гетероарил.

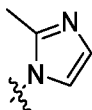
[0219] В некоторых вариантах осуществления, в которых R³ представляет собой обязательно замещенный фенил, R⁹ представляет собой



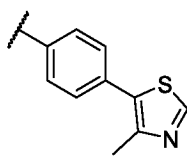
[0220] В других вариантах осуществления, в которых R³ представляет собой обязательно замещенный фенил, R⁹ представляет собой



[0221] В других вариантах осуществления, в которых R³ представляет собой обязательно замещенный фенил, R⁹ представляет собой



[0222] В других вариантах осуществления R³ представляет собой



[0223] В некоторых вариантах осуществления, в которых R^3 представляет собой необязательно замещенный фенил, R^{10} представляет собой гидроксиль, галоген, $-NH(C_1-C_4\text{-алкил})$, или $C_1-C_6\text{-алкокси}$ и z равно 0, 1, 2, 3 или 4.

[0224] В некоторых вариантах осуществления ULM-I один из R^4 или R^5 представляет собой H, а другой из R^4 или R^5 представляет собой H или необязательно замещенный алкил.

[0225] В других вариантах осуществления ULM-I R^4 или R^5 представляет собой H, а другой из R^4 или R^5 представляет собой необязательно замещенный $C_1-C_6\text{-алкил}$.

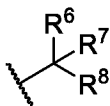
[0226] В других вариантах осуществления ULM-I R^4 или R^5 представляет собой H, а другой из R^4 или R^5 представляет собой $C_1-C_6\text{-алкил}$.

[0227] В других вариантах осуществления ULM-I R^4 или R^5 представляет собой H, а другой из R^4 или R^5 представляет собой $-CH_3$.

[0228] В других вариантах осуществления ULM-I R^4 или R^5 представляет собой H, а другой из R^4 или R^5 представляет собой $-CH_2OH$.

[0229] В других вариантах осуществления ULM-I оба R^4 и R^5 представляют собой H.

[0230] В некоторых вариантах осуществления ULM-I W^3 представляет собой



[0231] В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой H.

[0232] В некоторых вариантах осуществления ULM-I R^7 представляет собой H или необязательно замещенный алкил.

[0233] В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой H.

[0234] В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой необязательно замещенный алкил.

[0235] В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой необязательно замещенный $C_{1-6}\text{-алкил}$.

[0236] В некоторых вариантах осуществления ULM-I R^7 представляет собой $C_1-C_6\text{-алкил}$.

[0237] В некоторых вариантах осуществления ULM-I R⁷ представляет собой C₁-C₆-алк-ОН, C₁-C₆-алк-NH₂, -C₁-C₆-алк-CONH-* или -C₁-C₆-алк-NHCO-*, где * представляет собой точку присоединения к R¹.

[0238] В некоторых вариантах осуществления ULM-I R⁷ представляет собой -трет-бутил или -изопропил.

[0239] В некоторых вариантах осуществления ULM-I R⁷ представляет собой -трет-бутил.

[0240] В некоторых вариантах осуществления ULM-I R⁷ представляет собой -изопропил.

[0241] В некоторых вариантах осуществления ULM-I R⁸ представляет собой NR^aR^b.

[0242] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^a представляет собой H или необязательно замещенный алкил.

[0243] В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой H.

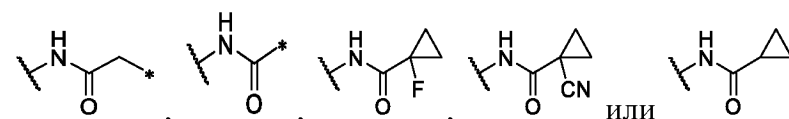
[0244] В некоторых вариантах осуществления R^b представляет собой H, необязательно замещенный алкил, -C(O)-*, где * представляет собой точку присоединения к R¹, необязательно замещенный (циклоалкил)углеводородный радикал или необязательно замещенный алкилуглеводородный радикал.

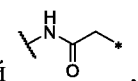
[0245] В некоторых вариантах осуществления R^b представляет собой необязательно замещенный алкилуглеводородный радикал.

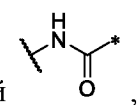
[0246] В некоторых вариантах осуществления R^b представляет собой -C(O)-*, где * представляет собой точку присоединения к R¹.

[0247] В некоторых вариантах осуществления ULM-I R⁸ представляет собой CONR^aR^b.

[0248] В некоторых вариантах осуществления ULM-I R⁸ представляет собой

 , где * представляет собой точку присоединения к R¹.

[0249] В некоторых вариантах осуществления ULM-I R⁸ представляет собой  , где * представляет собой точку присоединения к R¹.

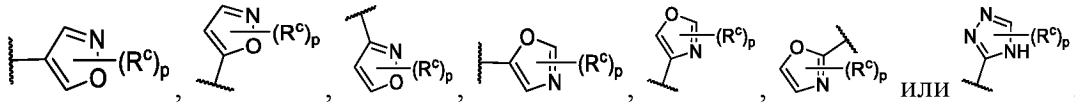
[0250] В некоторых вариантах осуществления ULM-I R⁸ представляет собой  , где * представляет собой точку присоединения к R¹.

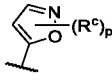
[0251] В некоторых вариантах осуществления ULM-I R⁸ представляет собой 

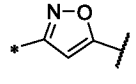
[0252] В некоторых вариантах осуществления R⁸ представляет собой -NH-*, где * представляет собой точку присоединения к R¹.

[0253] В некоторых вариантах осуществления ULM-I R⁸ представляет собой необязательно замещенный гетероарил.

[0254] В некоторых вариантах осуществления ULM-I R⁸ представляет собой

 , где каждый R^c независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный алкокси, циано, необязательно замещенный алкил, галогеналкил или галогеналкокси, и p равно 0, 1 или 2.

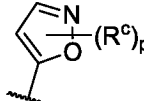
[0255] В некоторых вариантах осуществления R⁸ представляет собой  , где каждый R^c независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный алкокси, циано, необязательно замещенный алкил, галогеналкил или галогеналкокси, и p равно 0, 1 или 2.

[0256] В некоторых вариантах осуществления R⁸ представляет собой  , где* представляет собой точку присоединения к R¹.

[0257] В некоторых вариантах осуществления R⁸ представляет собой 

[0258] В некоторых вариантах осуществления R⁸ представляет собой 

[0259] В некоторых вариантах осуществления R⁸ представляет собой 

[0260] В некоторых вариантах осуществления R⁸ представляет собой 

[0261] В некоторых вариантах осуществления R⁸ представляет собой 

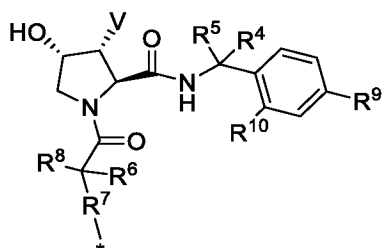
[0262] В некоторых вариантах осуществления R⁸ представляет собой 

[0263] В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой 

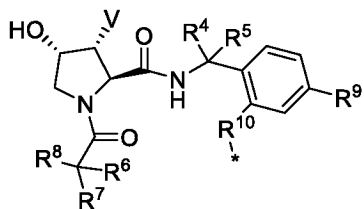
[0264] В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой 

[0265] В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой 

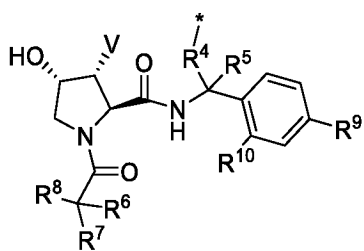
[0266] В некоторых вариантах осуществления ULM-I представляет собой соединение формулы:



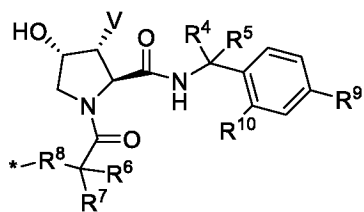
(ULM-IA),



(ULM-IB),



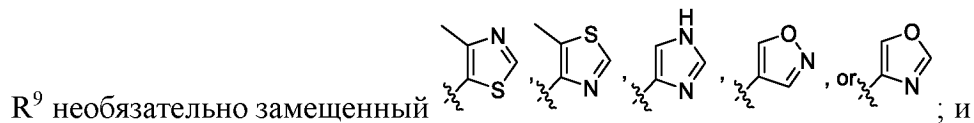
(ULM-IC), или



(ULM-ID)

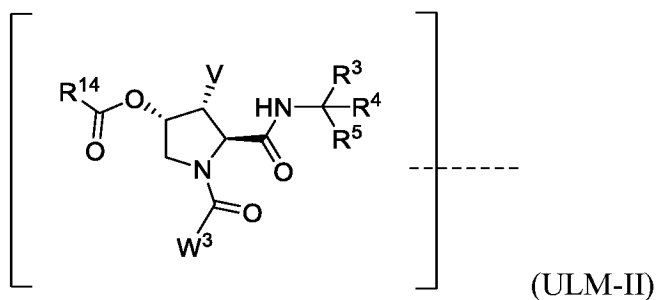
* представляет собой точку присоединения ULM к R^1 .

[0267] В некоторых вариантах осуществления ULM-IA, ULM-IB, ULM-IC или ULM-ID



и R^{10} представляет собой H, D, гидроксид, галоген, амино- C_{1-4} -алкил или C_{1-4} -алкилокси.

[0268] В некоторых вариантах осуществления ULM представляет собой фрагмент, имеющий Формулу ULM-II



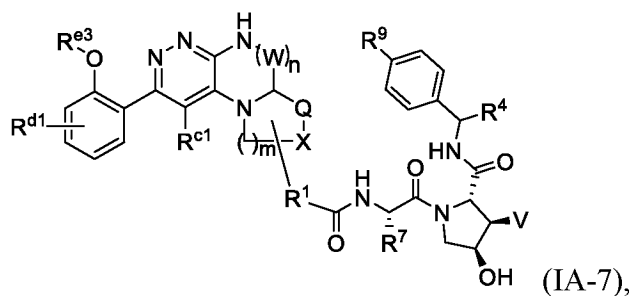
где

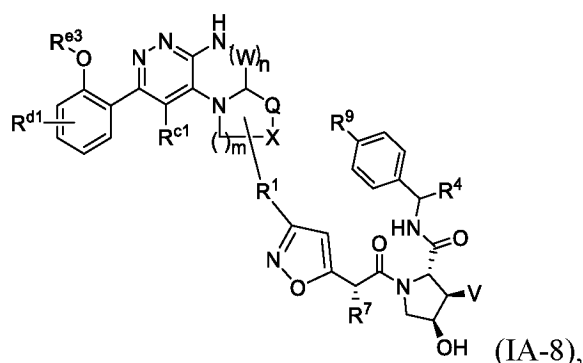
----- указывает положение присоединения ULM к R^1 ;

R^{14} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, а именно, например, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ и т. п.; и все другие переменные имеют такой же объем, как изложено выше в отношении ULM-I.

[0269] В некоторых вариантах осуществления R^{14} в ULM-II представляет собой $-CH_3$. В других вариантах осуществления изобретения R^{14} в ULM-II представляет собой $-CH(CH_3)_2$.

[0270] В некоторых аспектах соединения Формулы I представляют собой соединения, имеющие Формулу IA-7 или IA-8:





где V представляет собой H или F;

W представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$; где, когда $n = 2$ или 3 , только один W может представлять собой $-C(O)-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$; $n = 0-3$;

$m = 1-3$;

$R^k = H, D, F, C_{1-3}$ -алкил, C_{1-3} -галогеналкил или C_{1-4} -алкоксил;

R^{c1} и R^{d1} независимо представляют собой H, D, галоген, C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -галогеналкил или C_{1-4} -алкоксил;

R^{e3} представляет собой H, $-C(O)R^f$ или $-P(O)(OR^g)_2$; где R^f и R^g независимо представляют собой H, C_{1-4} -алкил, замещенный C_{1-4} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил, замещенный C_{3-8} -циклоалкил, C_{3-8} -гетероциклоалкил или замещенный C_{3-8} -гетероциклоалкил;

R^1 представляет собой ковалентную связь, 3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b} , 3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b} , $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$, $-(CR^{1a}=CR^{1b})-$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$, где A представляет собой O, S или NR^{1c} , $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$, где A представляет собой O, S или NR^{1c} , $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$, где A представляет собой O, S или NR^{1c} , $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(CR^{1a}=CR^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(CR^{1a}=CR^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$, где A представляет собой O, S или NR^{1c} , $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(C\equiv C)-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(C\equiv C)-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$, где A представляет собой O, S или NR^{1c} , $-(C\equiv C)-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$, где A представляет собой O, S или NR^{1c} , $-(C\equiv C)-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-$, $-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$, $-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-A-$, $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(3-11-членный гетероцикл, необязательно$

необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-A-(CO)-, где каждый A независимо представляет собой O, S или NR^{1c} , -(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-CO-($CR^{1a}R^{1b}$)₁₋₅-A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c} , -($CR^{1a}R^{1b}$)₁₋₅-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-($CR^{1a}R^{1b}$)₁₋₅-A-(CO)-, где A представляет собой O, S или NR^{1c} , -(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-($CR^{1a}R^{1b}$)₁₋₅-A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c} ; -($CR^{1a}R^{1b}$)₁₋₅-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-($CR^{1a}R^{1b}$)₁₋₅-A-(CO)-, где A представляет собой O, S или NR^{1c} , -(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-($CR^{1a}R^{1b}$)₁₋₅- или -(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-($CR^{1a}R^{1b}$)₁₋₅-;

R^4 представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил или $-CH_3$;

R^7 представляет собой необязательно замещенный алкил, предпочтительно необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил, и более предпочтительно C_1 - C_6 -алкил; и

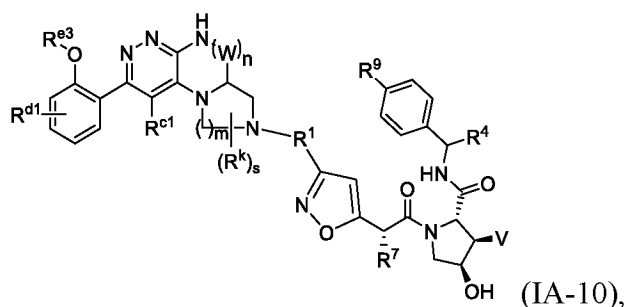
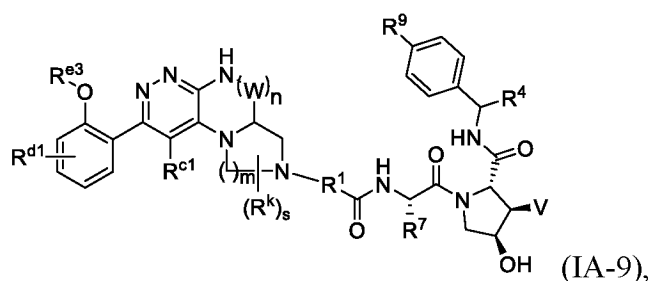
R^9 представляет собой H, D, галоген, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, $-NR^{e1}R^{e2}$, $-OR^{e1}$, $-CONR^{e1}R^{e2}$, $-NR^{e1}COR^{e2}$, $-SO_2NR^{e1}R^{e2}$, $-NR^{e1}SO_2R^{e2}$, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкоксил, необязательно замещенный галогеналкил, необязательно замещенный галогеналкокси; необязательно замещенный арил; необязательно замещенный гетероарил; необязательно замещенный циклоалкил; или необязательно замещенный гетероцикл;

каждый R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1e} независимо представляет собой $-H$, D, $-$ галоген, $-C_1$ - C_8 -алкил, $-C_1$ - C_6 -галогеналкил, $-O$ - C_1 - C_8 -алкил, $-S$ - C_1 - C_8 -алкил, $-NHC_1$ - C_8 -алкил, $-N(C_1$ - C_8 -алкил)₂, 3-11-членный циклоалкил, арил, гетероарил, 3-11-членный гетероцикл, $-O$ -(3-11-членный циклоалкил), $-S$ -(3-11-членный циклоалкил), NH -(3-11-членный циклоалкил), N (3-11-членный циклоалкил)₂, N -(3-11-членный циклоалкил)(C_1 - C_8 -алкил), $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-SO_2C_1$ - C_8 -алкил, $SO(NH)C_1$ - C_8 -алкил, $P(O)(OC_1$ - C_8 -алкил)(C_1 - C_8 -алкил), $-P(O)(OC_1$ - C_8 -алкил)₂, $-C\equiv C$ - C_1 - C_8 -алкил, $-C\equiv CH$, $-CH=CH(C_1$ - C_8 -алкил), $-C(C_1$ - C_8 -алкил)= $CH(C_1$ - C_8 -алкил), $-C(C_1$ - C_8 -алкил)= $C(C_1$ - C_8 -алкил)₂, $-Si(OH)_3$, $-Si(C_1$ - C_8 -алкил)₃, $-Si(OH)(C_1$ - C_8 -алкил)₂, $-C(O)C_1$ - C_8 -алкил, $-CO_2H$, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-NO_2$, $-SF_5$, $-SO_2NHC_1$ - C_8 -алкил, $-SO_2N(C_1$ - C_8 -алкил)₂, $-SO(NH)NHC_1$ - C_8 -алкил, $-SO(NH)N(C_1$ - C_8 -алкил)₂, $-SONHC_1$ - C_8 -алкил, $-SON(C_1$ - C_8 -алкил)₂, $-CONHC_1$ - C_8 -алкил, $-CON(C_1$ - C_8 -алкил)₂, $-N(C_1$ - C_8 -алкил)CONH(C_1 - C_8 -алкил), $-N(C_1$ - C_8 -алкил)CON(C_1 - C_8 -алкил)₂, $-NHCONH(C_1$ - C_8 -алкил), $-$

NHCON(C₁-C₈-алкил)₂, -NHCONH₂, -N(C₁-C₈-алкил)SO₂NH(C₁-C₈-алкил), -N(C₁-C₈-алкил)SO₂N(C₁-C₈-алкил)₂, -NHSO₂NH(C₁-C₈-алкил), -NHSO₂N(C₁-C₈-алкил)₂ или -NHSO₂NH₂; или где контекст допускает, R^{1a} или R^{1b} связаны с другими группами или друг с другом с образованием циклоалкила и/или гетероциклического фрагмента, необязательно замещенного 0-4 группами R¹; и

каждый R^{e1} и R^{e2} независимо представляет собой H, D, необязательно замещенный алкил, или R^{e1} и R^{e2} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероцикл.

[0271] В некоторых аспектах соединения Формулы I представляют собой соединения, имеющие Формулу IA-9 или IA-10:



где V представляет собой H или F;

W представляет собой необязательно замещенный -CH₂-, -C(O)-, -S(O)- или -S(O)₂-; где, когда n = 2 или 3, только один W может представлять собой -C(O)-, -S(O)- или -S(O)₂-; n = 0-3;

m = 1-3;

R^k = H, D, F, C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-галогеналкил или C₁₋₄-алкоксил;

s = 0-3;

R^{c1} и R^{d1} независимо представляют собой H, D, галоген, C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-галогеналкил или C₁₋₄-алкоксил;

R^{e3} представляет собой H, -C(O)R^f или -P(O)(OR^g)₂; где R^f и R^g независимо представляют собой H, C₁₋₄-алкил, замещенный C₁₋₄-алкил, C₃₋₈-циклоалкил, замещенный C₃₋₈-циклоалкил, C₃₋₈-гетероциклоалкил или замещенный C₃₋₈-гетероциклоалкил;

А представляет собой О, S или NR^{1c}; -(3-11-членный гетероцикл, обязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(3-11-членный гетероцикл, обязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-А-, где А представляет собой О, S или NR^{1c}; -(3-11-членный гетероцикл, обязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-А-, где каждый А независимо представляет собой О, S или NR^{1c}; -(гетероарил, обязательно замещенный 0-4 группами R^{1a} и/или R^{1b})-А-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-, где А представляет собой О, S или NR^{1c}; -(3-11-членный гетероцикл, обязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-А-, где А представляет собой О, S или NR^{1c}; -(3-11-членный циклоалкил, обязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CO)-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-А-, где А представляет собой О, S или NR^{1c}; -(3-11-членный циклоалкил, обязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CO)-А-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-, где А представляет собой О, S или NR^{1c}; -(CO)-(3-11-членный циклоалкил, обязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-А-, где А представляет собой О, S или NR^{1c};

R⁴ представляет собой H, обязательно замещенный алкил, обязательно замещенный C₁-C₆-алкил или -CH₃;

R⁷ представляет собой обязательно замещенный алкил, предпочтительно обязательно замещенный C₁-C₆-алкил, и более предпочтительно C₁-C₆-алкил; и

R⁹ представляет собой H, D, галоген, -CN, -OH, -NO₂, -NR^{e1}R^{e2}, -OR^{e1}, -CONR^{e1}R^{e2}, -NR^{e1}COR^{e2}, -SO₂NR^{e1}R^{e2}, -NR^{e1}SO₂R^{e2}, обязательно замещенный алкил, обязательно замещенный алкоксил, обязательно замещенный галогеналкил, обязательно замещенный галогеналкокси; обязательно замещенный арил; обязательно замещенный гетероарил; обязательно замещенный циклоалкил; или обязательно замещенный гетероцикл;

каждый R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} и R^{1e} независимо представляет собой -H, D, -галоген, -C₁-C₈-алкил, -C₁-C₆-галогеналкил, -O-C₁-C₈-алкил, -S-C₁-C₈-алкил, -NHC₁-C₈-алкил, -N(C₁-C₈-алкил)₂, 3-11-членный циклоалкил, арил, гетероарил, 3-11-членный гетероцикл, -O-(3-11-членный циклоалкил), -S-(3-11-членный циклоалкил), NH-(3-11-членный циклоалкил), N(3-11-членный циклоалкил)₂, N-(3-11-членный циклоалкил)(C₁-C₈-алкил), -OH, -NH₂, -SH, -SO₂C₁-C₈-алкил, SO(NH)C₁-C₈-алкил, P(O)(OC₁-C₈-алкил)(C₁-C₈-алкил), -P(O)(OC₁-C₈-алкил)₂, -C≡C-C₁-C₈-алкил, -C≡CH, -CH=CH(C₁-C₈-алкил), -C(C₁-C₈-алкил)=CH(C₁-C₈-алкил), -C(C₁-C₈-алкил)=C(C₁-C₈-алкил)₂, -Si(OH)₃, -Si(C₁-C₈-алкил)₃, -Si(OH)(C₁-C₈-

алкил)₂, -C(O)C₁-C₈-алкил, -CO₂H, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NO₂, -SF₅, -SO₂NHC₁-C₈-алкил, -SO₂N(C₁-C₈-алкил)₂, -SO(NH)NHC₁-C₈-алкил, -SO(NH)N(C₁-C₈-алкил)₂, -SONHC₁-C₈-алкил, -SON(C₁-C₈-алкил)₂, -CONHC₁-C₈-алкил, -CON(C₁-C₈-алкил)₂, -N(C₁-C₈-алкил)CONH(C₁-C₈-алкил), -N(C₁-C₈-алкил)CON(C₁-C₈-алкил)₂, -NHCONH(C₁-C₈-алкил), -NHCON(C₁-C₈-алкил)₂, -NHCONH₂, -N(C₁-C₈-алкил)SO₂NH(C₁-C₈-алкил), -N(C₁-C₈-алкил)SO₂N(C₁-C₈-алкил)₂, -NHSO₂NH(C₁-C₈-алкил), -NHSO₂N(C₁-C₈-алкил)₂ или -NHSO₂NH₂; или где контекст допускает, R^{1a} или R^{1b} связаны с другими группами или друг с другом с образованием циклоалкила и/или гетероциклического фрагмента, необязательно замещенного 0-4 группами R¹; и

каждый R^{e1} и R^{e2} независимо представляет собой H, D, необязательно замещенный алкил, или R^{e1} и R^{e2} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероцикл.

[0273] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-9 или IA-10 n = 1. В других вариантах осуществления соединения Формулы IA-9 или IA-10 n = 2. В других вариантах осуществления соединения Формулы IA-9 или IA-10 n = 3.

[0274] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-7 или IA-8 m = 1. В других вариантах осуществления соединения Формулы IA-7 или IA-8 m = 2. В других вариантах осуществления соединения Формулы IA-7 или IA-8 m = 3.

[0275] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-9 или IA-10 s = 0. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-9 или IA-10 s = 1. В других вариантах осуществления соединения Формулы IA-9 или IA-10 s = 2. В других вариантах осуществления соединения Формулы IA-9 или IA-10 p = 3.

[0276] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-9 или IA-10 R^k = H.

[0277] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-9 или IA-10 R^k = D.

[0278] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-9 или IA-10 R^k = F.

[0279] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-9 или IA-10 R^k представляет собой C₁₋₃-алкил, например, C₁-алкил, C₂-алкил, C₃-алкил, -CH₃, -CH₂CH₃ и т. п.

[0280] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-9 или IA-10 R^k представляет собой C₁₋₃-галогеналкил, например, C₁-галогеналкил, C₂-галогеналкил, C₃-галогеналкил, -CF₃, -CH₂CF₃ и т. п.

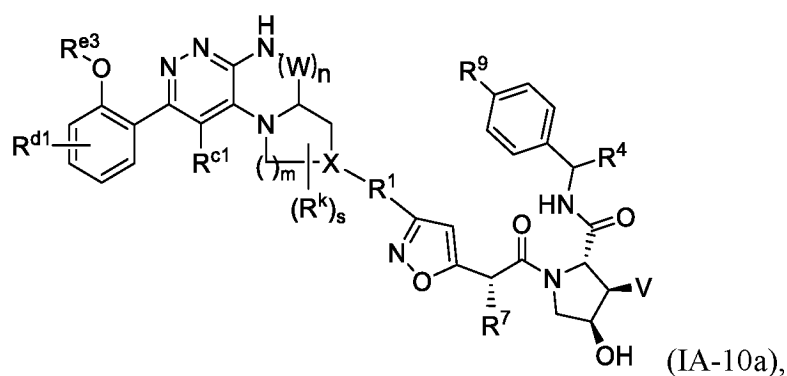
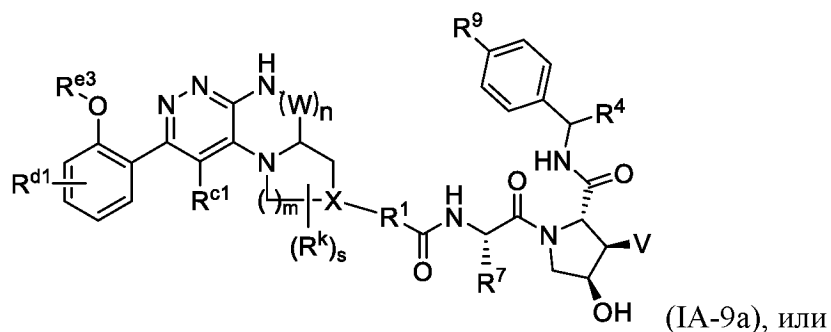
[0281] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-9 или IA-10 R^k представляет собой H или C₁₋₄-алкоксил, например, C₁-алкоксил, C₂-алкоксил, C₃-алкоксил, -OCH₃, -OCH₂CH₃ и т. п.

[0282] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-9 или IA-10 каждый R^{c1} и R^{d1} представляет собой H.

[0283] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-9 или IA-10 R^{e3} представляет собой H.

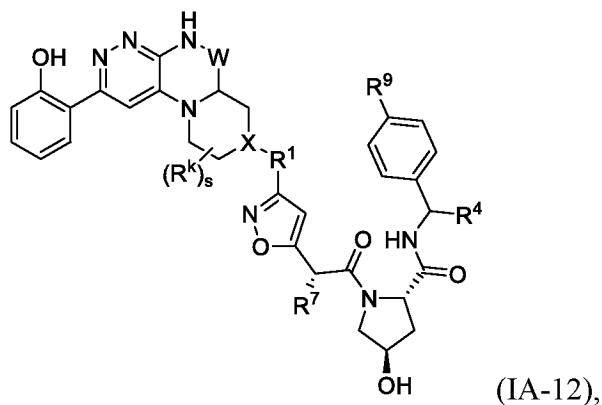
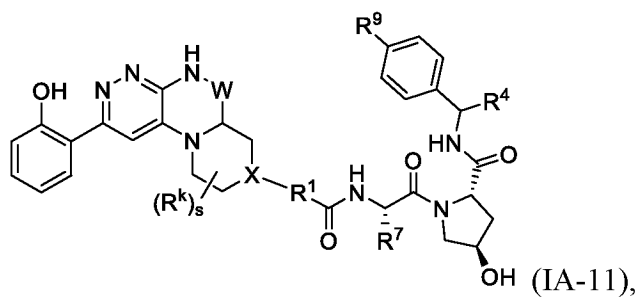
[0284] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-9 или IA-10 каждый R^{c1}, R^{d1} и R^{e3} представляет собой H.

[0285] В некоторых аспектах соединения Формулы I представляют собой соединения Формулы IA-9a или IA-10a:



где X представляет собой N или CH, а другие переменные представлены выше в отношении Формулы IA-9 и IA-10.

[0286] В некоторых аспектах соединения Формулы I представляют собой соединения, имеющие Формулу IA-11 или IA-12:



где

W представляет собой $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$;

X представляет собой N или CH;

R^1 представляет собой ковалентную связь;

$-\text{3-11-}$ членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b} ;

$-\text{3-11-}$ членный гетероциклил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b} ;

$-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}$;

$-(\text{CR}^{1a}=\text{CR}^{1b})-$;

$-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-\text{A}-$, где A представляет собой O, S или NR^{1c} ;

$-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-\text{A}-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-$, где A представляет собой O, S или NR^{1c} ;

$-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-\text{A}-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-\text{A}-$, где A представляет собой O, S или NR^{1c} ;

$-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-(\text{CR}^{1a}=\text{CR}^{1b})-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-$;

$-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-(\text{CR}^{1a}=\text{CR}^{1b})-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-\text{A}-$, где A представляет собой O, S или NR^{1c} ;

$-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-(\text{C}\equiv\text{C})-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-$;

$-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-(\text{C}\equiv\text{C})-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-\text{A}-$, где A представляет собой O, S или NR^{1c} ;

- $(C\equiv C)-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ -, где A представляет собой O, S или NR^{1c} ;
- $(C\equiv C)-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$;
- $(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ -(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-;
- $(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ -(3-11-членный гетероциклил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-;
- (3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})- $(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ -;
- (3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})- $(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A$ -, где A представляет собой O, S или NR^{1c} ;
- (3-11-членный гетероциклил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})- $(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A$ -, где A представляет собой O, S или NR^{1c} ;
- (3-11-членный гетероциклил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})- $(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ -;
- $(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ -(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c} ;
- $(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ -(3-11-членный гетероциклил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c} ;
- $(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ -(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})- $(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$;
- $(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ -(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c} ;
- $(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ -(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})- $(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A$ -, где A представляет собой O, S или NR^{1c} ;
- $(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A$ -(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-, где A представляет собой O, S или NR^{1c} ;
- $(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ -(3-11-членный гетероциклил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})- $(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$;

- $-(CR^{1a}R^{1b})_{1.5}-(3-11)$ -членный гетероциклил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})_{1.5}-A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c};
- $-(CR^{1a}R^{1b})_{1.5}-(3-11)$ -членный гетероциклил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c};
- $-(CR^{1a}R^{1b})_{1.5}-A-(3-11)$ -членный гетероциклил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c};
- $-(CR^{1a}R^{1b})_{1.5}-(3-11)$ -членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})_{1.5}-A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c};
- $-(CR^{1a}R^{1b})_{1.5}-A-(3-11)$ -членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-, где A представляет собой O, S или NR^{1c};
- $-(CR^{1a}R^{1b})_{1.5}-A-(3-11)$ -членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})_{1.5}-A-, где каждый A независимо представляет собой O, S или NR^{1c};
- $-(CR^{1a}R^{1b})_{1.5}-A-(3-11)$ -членный гетероциклил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})_{1.5}-A-, где каждый A независимо представляет собой O, S или NR^{1c};
- $-(CR^{1a}R^{1b})_{1.5}-A-(CR^{1a}R^{1b})_{1.5}-A-$, где A представляет собой O, S или NR^{1c};
- $-(CR^{1a}R^{1b})_{1.5}-A-(CR^{1a}R^{1b})_{1.5}-A-(CR^{1a}R^{1b})_{1.5}-A-(CR^{1a}R^{1b})_{1.5}-A-$, где каждый A независимо представляет собой O, S или NR^{1c};
- $-(CR^{1a}R^{1b})_{1.5}-A-(CO)$, где A представляет собой O, S или NR^{1c};
- $-(CR^{1a}R^{1b})_{1.5}-(CR^{1a}=CR^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})_{1.5}-A-(CO)-$, где A представляет собой O, S или NR^{1c};
- $-(CR^{1a}R^{1b})_{1.5}-(C\equiv C)-(CR^{1a}R^{1b})_{1.5}-A-(CO)-$, где A представляет собой O, S или NR^{1c};
- $-(CR^{1a}R^{1b})_{1.5}-(3-11)$ -членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})_{1.5}-A-(CO)-, где A представляет собой O, S или NR^{1c};
- $-(CR^{1a}R^{1b})_{1.5}-A-(CO)-(3-11)$ -членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-, где A представляет собой O, S или NR^{1c};

$-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}$ - (3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})- $(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}$ -A-(CO)-, где A представляет собой O, S или NR^{1c} ;

$-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}$ -A-(CO)- (3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-, где A представляет собой O, S или NR^{1c} ;

$-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}$ -A-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-A-(CO)-, где каждый A независимо представляет собой O, S или NR^{1c} ;

(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-CO- $(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}$ -A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c} ;

$-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}$ - (3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})- $(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}$ -A-(CO)-, где A представляет собой O, S или NR^{1c} ;

$-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}$ - (3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})- $(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}$ -A-(CO)-, где A представляет собой O, S или NR^{1c} ;

(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})- $(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}$ -;

(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})- $(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}$ -;

A-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})- $(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}$ -A-, где каждый A независимо представляет собой O, S или NR^{1c} ;

(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})- $(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}$ - (3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})- $(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}$ -A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c} ;

(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})- (3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})- $(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}$ -A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c} ;

(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})- $(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}$ -A-, где каждый A независимо представляет собой O, S или NR^{1c} ;

-(3-11-членный гетероциклил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CO)-A-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-, где А представляет собой О, S или NR^{1c};

-(гетероарил, необязательно замещенный 0-4 группами R^{1a} и/или R^{1b})-A-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-, где А представляет собой О, S или NR^{1c};

-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CO)-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, где А представляет собой О, S или NR^{1c};

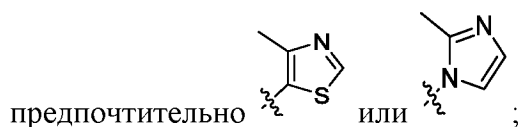
-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CO)-A-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-, где А представляет собой О, S или NR^{1c}; или

-(CO)-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, где А представляет собой О, S или NR^{1c};

R^4 представляет собой H, -CH₃ или -CH₂OH;

R^7 представляет собой C₁-C₆-алкил, предпочтительно -C(CH₃)₃ или -CH(CH₃)₂; и

R^9 представляет собой -CN или необязательно замещенный гетероарил,



каждый R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1e} независимо представляет собой -H, D, -галоген, -C₁-C₈-алкил, -C₁-C₆-галогеналкил, -O-C₁-C₈-алкил, -S-C₁-C₈-алкил, -NHC₁-C₈-алкил, -N(C₁-C₈-алкил)₂, 3-11-членный циклоалкил, арил, гетероарил, 3-11-членный гетероциклил, -O-(3-11-членный циклоалкил), -S-(3-11-членный циклоалкил), NH-(3-11-членный циклоалкил), N(3-11-членный циклоалкил)₂, N-(3-11-членный циклоалкил)(C₁-C₈-алкил), -OH, -NH₂, -SH, -SO₂C₁-C₈-алкил, SO(NH)C₁-C₈-алкил, P(O)(OC₁-C₈-алкил)(C₁-C₈-алкил), -P(O)(OC₁-C₈-алкил)₂, -C≡C-C₁-C₈-алкил, -C≡CH, -CH=CH(C₁-C₈-алкил), -C(C₁-C₈-алкил)=CH(C₁-C₈-алкил), -C(C₁-C₈-алкил)=C(C₁-C₈-алкил)₂, -Si(OH)₃, -Si(C₁-C₈-алкил)₃, -Si(OH)(C₁-C₈-алкил)₂, -C(O)C₁-C₈-алкил, -CO₂H, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NO₂, -SF₅, -SO₂NHC₁-C₈-алкил, -SO₂N(C₁-C₈-алкил)₂, -SO(NH)NHC₁-C₈-алкил, -SO(NH)N(C₁-C₈-алкил)₂, -SONHC₁-C₈-алкил, -SON(C₁-C₈-алкил)₂, -CONHC₁-C₈-алкил, -CON(C₁-C₈-алкил)₂, -N(C₁-C₈-алкил)CONH(C₁-C₈-алкил), -N(C₁-C₈-алкил)CON(C₁-C₈-алкил)₂, -NHCONH(C₁-C₈-алкил), -NHCON(C₁-C₈-алкил)₂, -NHCONH₂, -N(C₁-C₈-алкил)SO₂NH(C₁-C₈-алкил), -N(C₁-C₈-алкил)SO₂N(C₁-C₈-алкил)₂, -NH₂SO₂NH(C₁-C₈-алкил), -NH₂SO₂N(C₁-C₈-алкил)₂ или -NH₂SO₂NH₂; или где контекст допускает, R^{1a} или R^{1b} связаны с другими группами или друг

с другом с образованием циклоалкильного и/или гетероциклического фрагмента, необязательно замещенного 0-4 группами R^{1c}.

[0287] В некоторых вариантах осуществления W представляет собой -CH₂-.

[0288] В некоторых вариантах осуществления X представляет собой -N.

[0289] В других вариантах осуществления X представляет собой -CH.

[0290] В некоторых вариантах осуществления R⁴ представляет собой -CH₃.

[0291] В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁷ представляет собой -C(CH₃)₃ или -CH(CH₃)₂.

[0292] В некоторых вариантах осуществления R^k представляет собой CH₃ и s = 1.

[0293] В некоторых вариантах осуществления s = 0.

[0294] В некоторых вариантах осуществления R⁹ представляет собой .

[0295] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы I, а именно Формулы IA-11 или Формулы IA-12, R¹ представляет собой:

-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅;

-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c};

-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-, где A представляет собой O, S или NR^{1c};

-(3-11-членный гетероциклил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CO)-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c};

-(3-11-членный гетероциклил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CO)-A-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-, где A представляет собой O, S или NR^{1c};

-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c};

-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-(3-11-членный гетероциклил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅;

-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-(3-11-членный гетероциклил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c};

-(3-11-членный гетероциклил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c};-A-(3-11-членный

гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, где каждый А независимо представляет собой О, S или NR^{1c};

-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, где А представляет собой О, S или NR^{1c};

-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, где А представляет собой О, S или NR^{1c};

-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, где каждый А независимо представляет собой О, S или NR^{1c};

-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CO)-A-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-, где А представляет собой О, S или NR^{1c};

-(гетероарил, необязательно замещенный 0-4 группами R^{1a} и/или R^{1b})-A-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-, где А представляет собой О, S или NR^{1c};

-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CO)-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, где А представляет собой О, S или NR^{1c};

-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CO)-A-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-, где А представляет собой О, S или NR^{1c}; или

-(CO)-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, где А представляет собой О, S или NR^{1c}.

[0296] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы IA-11 или Формулы IA-12 каждый R^{1a} , каждый R^{1b} и каждый R^{1c} независимо представляет собой H или C₁-C₆-алкил.

[0297] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы IA-11 или Формулы IA-12 R^1 представляет собой -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅, а именно, например, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, и т. п.

[0298] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы IA-11 или Формулы IA-12 R^1 представляет собой -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, где А представляет собой О, S или NR^{1c}, а именно, например, -CH₂-O-, -CH₂CH₂-O-, -CH₂CH₂CH₂-O-, и т. п.

[0299] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I R¹ представляет собой $-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-\text{A}-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-$, где А представляет собой О, S или NR^{1c}, а именно, например, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ и т. п.

[0300] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I R¹ представляет собой $-(3-11\text{-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R}^{1a}\text{ и/или R}^{1b})-(\text{CO})-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-\text{A}-$, где А представляет собой О, S или NR^{1c}, например, -пиперидинил-(CO)-CH(CH₃)-O-, -пирролидинил-(CO)-CH(CH₃)-O-, -пиперидинил-(CO)-CH₂-O-, -метилпиперидинил-(CO)-CH₂-O- и т. п.

[0301] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I R¹ представляет собой $-(3-11\text{-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R}^{1a}\text{ и/или R}^{1b})-(\text{CO})-\text{A}-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-$, где А представляет собой О, S или NR^{1c}, а именно, например, -пиперидинил-(CO)-O-CH₂- и т. п.

[0302] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I R¹ представляет собой $-(3-11\text{-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R}^{1a}\text{ и/или R}^{1b})-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-\text{A}-$, где А представляет собой О, S или NR^{1c}, а именно, например, -азабицикло[3.1.1]гептанил-CH₂CH₂-O-, -азаспиро[3.3]гептанил-CH₂CH₂-O-, -пиперидинил-CH₂CH₂-O-, -фторпиперидинил-CH₂CH₂-O-, -азепанил-CH₂CH₂-O-, -пирролидинил-CH₂CH₂-O-, -пиперидинил-CH₂CH(CH₃)-O-, -октагидроциклопента[с]пиррол-CH₂CH₂-O-, -пирролидинил-CH₂CH(CH₃)-O-, -метилпиперидинил-CH₂CH₂-O-, -пиперидинил-CH₂CH(CH₂CH₃)-O-, -пирролидинил-CH₂CH(CH₂CH₃)-O-, -пирролидинил-CH₂CH(CH₃)-O-, -гидроксипирролидинил-CH₂CH₂-O-, -гидроксипиперидинил-CH₂CH₂-O- и т. п.

[0303] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I R¹ представляет собой $-(3-11\text{-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R}^{1a}\text{ и/или R}^{1b})-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-$, а именно, например, -пиперидинил-CH₂-, -пиперидинил-CH₂CH₂-, -пиперидинил-CH₂CH₂CH₂-, азетидинил-CH₂CH₂CH₂-, -азиридинил-CH₂-, -пирролидинил-CH₂CH₂- и т. п.

[0304] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I R¹ представляет собой $-(3-11\text{-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R}^{1a}\text{ и/или R}^{1b})-(3-11\text{-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R}^{1a}\text{ и/или R}^{1b})-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-\text{A}-$, где А представляет собой О, S или NR^{1c}, а именно, например, -пиперидинил-пирролидинил-CH₂CH₂-O-, -пиперидинил-пиперидинил-CH₂CH₂-O-, -пирролидинил-пиперидинил-CH₂CH₂-O- и т. п.

[0305] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I R¹ представляет собой -(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c}, а именно, например, -пиперидинил-CH₂-пиперидинил-CH₂CH₂-O-, -пиперидинил-CH₂CH₂-пиперидинил-CH₂CH₂-O- и т. п.

[0306] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I R¹ представляет собой -(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-A-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-, где каждый A независимо представляет собой O, S или NR^{1c}, а именно, например, -циклогексил-N(CH₃)-CH₂CH₂-O- и т. п.

[0307] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I R¹ представляет собой -(CO)-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c}, а именно, например, (CO)-пиперидинил-CH₂CH₂-O- и т. п.

[0308] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I R¹ представляет собой -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-, а именно, например, -CH₂-пиперидинил-CH₂-, -CH₂-пиперидинил-CH₂CH₂-, -CH₂-пиперидинил-CH₂CH₂CH₂- и т. п.

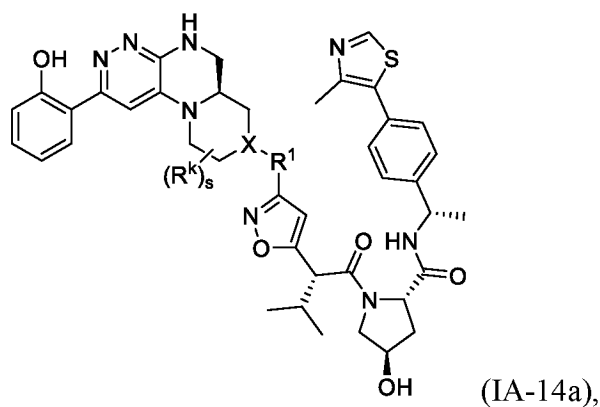
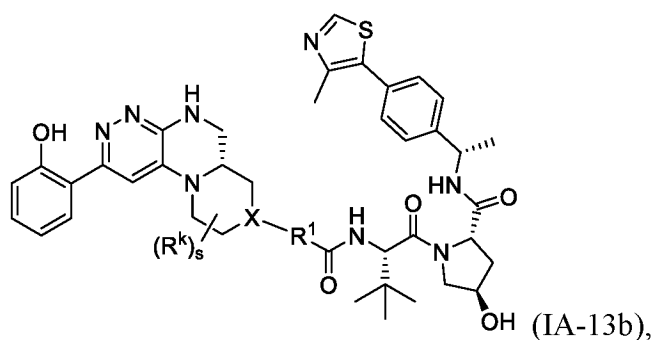
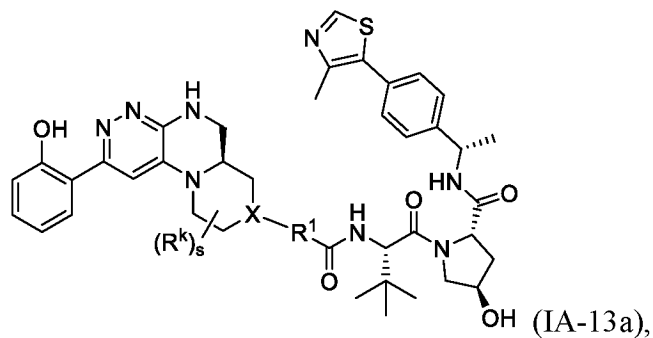
[0309] В некоторых вариантах соединений Формулы I R¹ представляет собой -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, где каждый A независимо представляет собой O, S или NR^{1c}, такой как, например, -CH₂-пирролидинил-CH₂CH₂-O-, -CH₂-пиридинил-CH₂CH(CH₃)-O-, -CH₂-пиридинил-CH₂CH₂-O-, -CH(CH₃)-пиридинил-CH₂CH₂-O-, -CH₂-азепанил-CH₂CH(CH₃)-O-, -CH₂-азабицикло[3.2.1]октанил-CH₂CH₂-O-, -CH₂-(диметил)пиперидинил-CH₂CH₂-O-, -CH₂-дигидропиперидинил-CH₂CH₂-O- и т. п.

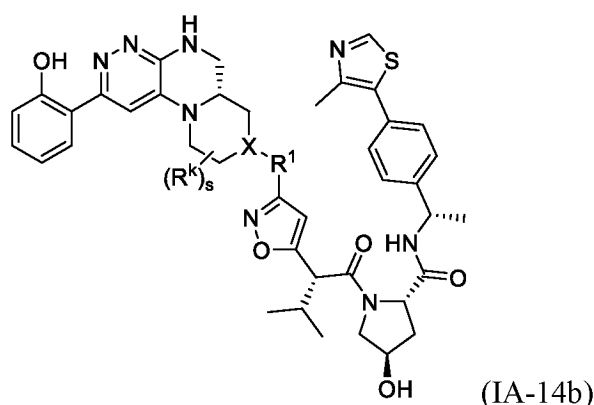
[0310] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I R¹ представляет собой -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c}, а именно, например, -CH₂CH₂CH₂-пирролидинил-O- и т. п.

[0311] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I R¹ представляет собой -(гетероарил, необязательно замещенный 0-4 группами R^{1a} и/или R^{1b})-A-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-, где A представляет собой O, S или NR^{1c}, а именно, например, -пиридинил-O-CH₂- и т. п.

[0312] В некоторых вариантах реализации соединений Формулы I R^1 представляет собой -A-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, где каждый A независимо представляет собой O, S или NR^{1c}, а именно, например, -N(CH₃)-пиперидинил-CH₂CH₂-O- и т. п.

[0313] В некоторых аспектах соединения Формулы I представляют собой соединения, имеющие Формулу IA-13a, IA-13b, IA-14a или IA-14b:





где X представляет собой N или CH.

[0314] В некоторых вариантах осуществления соединений Формулы IA-13a, IA-13b, IA-14a или IA-14b R^1 представляет собой -(3-11-членный гетероцикл), необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CO)-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c} или -(3-11-членный гетероцикл), необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c},

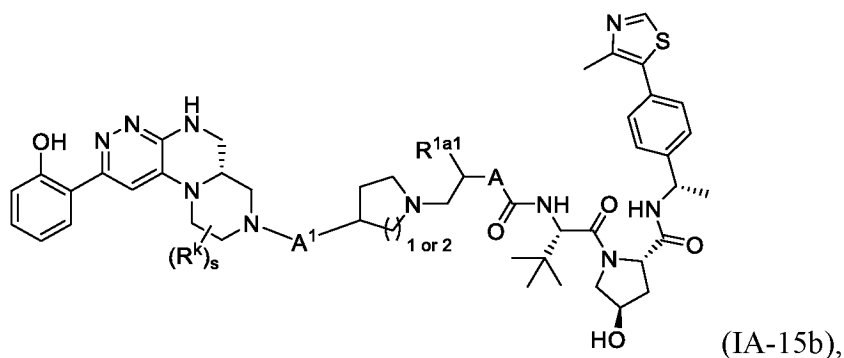
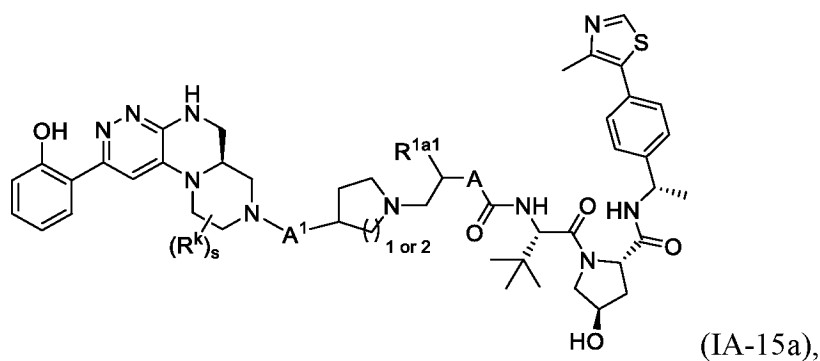
каждый R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1e} независимо представляет собой -H, D, -галоген, -C₁-C₈-алкил, -C₁-C₆-галогеналкил, -O-C₁-C₈-алкил, -S-C₁-C₈-алкил, -NHC₁-C₈-алкил, -N(C₁-C₈-алкил)₂, 3-11-членный циклоалкил, арил, гетероарил, 3-11-членный гетероцикл, -O-(3-11-членный циклоалкил), -S-(3-11-членный циклоалкил), NH-(3-11-членный циклоалкил), N(3-11-членный циклоалкил)₂, N-(3-11-членный циклоалкил)(C₁-C₈-алкил), -OH, -NH₂, -SH, -SO₂C₁-C₈-алкил, SO(NH)C₁-C₈-алкил, P(O)(OC₁-C₈-алкил)(C₁-C₈-алкил), -P(O)(OC₁-C₈-алкил)₂, -C≡C-C₁-C₈-алкил, -C≡CH, -CH=CH(C₁-C₈-алкил), -C(C₁-C₈-алкил)=CH(C₁-C₈-алкил), -C(C₁-C₈-алкил)=C(C₁-C₈-алкил)₂, -Si(OH)₃, -Si(C₁-C₈-алкил)₃, -Si(OH)(C₁-C₈-алкил)₂, -C(O)C₁-C₈-алкил, -CO₂H, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NO₂, -SF₅, -SO₂NHC₁-C₈-алкил, -SO₂N(C₁-C₈-алкил)₂, -SO(NH)NHC₁-C₈-алкил, -SO(NH)N(C₁-C₈-алкил)₂, -SONHC₁-C₈-алкил, -SON(C₁-C₈-алкил)₂, -CONHC₁-C₈-алкил, -CON(C₁-C₈-алкил)₂, -N(C₁-C₈-алкил)CONH(C₁-C₈-алкил), -N(C₁-C₈-алкил)CON(C₁-C₈-алкил)₂, -NHCONH(C₁-C₈-алкил), -NHCON(C₁-C₈-алкил)₂, -NHCONH₂, -N(C₁-C₈-алкил)SO₂NH(C₁-C₈-алкил), -N(C₁-C₈-алкил)SO₂N(C₁-C₈-алкил)₂, -NH₂SO₂NH(C₁-C₈-алкил), -NH₂SO₂N(C₁-C₈-алкил)₂ или -NH₂SO₂NH₂; или где контекст допускает, R^{1a} или R^{1b} связаны с другими группами или друг с другом с образованием циклоалкильного и/или гетероциклического фрагмента, необязательно замещенного 0-4 группами R^{1e} .

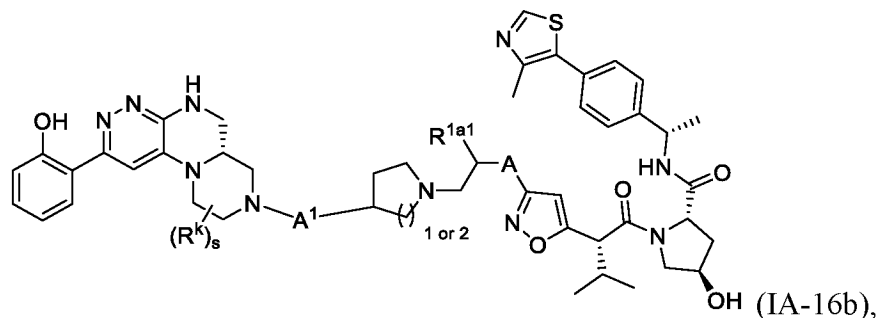
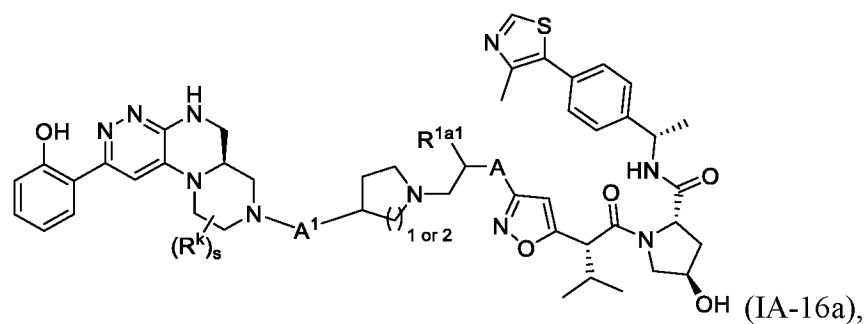
[0315] В некоторых вариантах осуществления соединений Формулы IA-13a, IA-13b, IA-14a или IA-14b R^1 представляет собой -(3-11-членный гетероцикл)-CO-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₃-O-, где каждый R^{1a} представляет собой H, и каждый R^{1b} независимо представляет собой H или -C₁-C₈-алкил, предпочтительно -CH₃.

[0316] В других вариантах осуществления соединений Формулы IA-13a, IA-13b, IA-14a или IA-14b R^1 представляет собой (3-11-членный гетероцикл)-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₃-O-, где каждый R^{1a} представляет собой H, и каждый R^{1b} независимо представляет собой H или -C₁-C₈-алкил, предпочтительно -CH₃.

[0317] В других вариантах осуществления соединений Формулы IA-13a, IA-13b, IA-14a или IA-14b R^1 представляет собой -азабицикло[3.1.1]гептан-CH₂CH₂-O-, -азаспиро[3.3]гептан-CH₂CH₂-O-, -пиперидинил-CH₂CH₂-O-, -фторпиперидинил-CH₂CH₂-O-, -азепанил-CH₂CH₂-O-, -пирролидинил-CH₂CH₂-O-, -пиперидинил-CH₂CH(CH₃)-O-, -октагидроциклопента[с]пиррол-CH₂CH₂-O-, -пирролидинил-CH₂CH(CH₃)-O-, -метилпиперидинил-CH₂CH₂-O-, -пиперидинил-CH₂CH(CH₂CH₃)-O-, -пирролидинил-CH₂CH(CH₂CH₃)-O-, -пирролидинил-CH₂CH(CH₃)-O-, -гидрокси-пирролидинил-CH₂CH₂-O-, -гидрокси-пиперидинил-CH₂CH₂-O- и т. п.

[0318] В некоторых аспектах соединения Формулы I представляют собой соединения, имеющие формулу IA-15a, IA-15b, IA-16a или IA-16b:





где А представляет собой О, S или NR^{1c},

R^{1a1} представляет собой H или -C₁-C₈-алкил, предпочтительно -CH₂CH₃ или -CH₃;

R^{1c} представляет собой -H или -C₁-C₈-алкил, предпочтительно -CH₃;

A¹ представляет собой ковалентную связь или -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₃; и

каждый R^k независимо представляет собой H, D, F, C₁₋₃-алкил, C₁₋₃-галогеналкил, C₁₋₄-алкоксил, замещенный C₁₋₃-алкил, замещенный C₁₋₃-галогеналкил или замещенный C₁₋₄-алкоксил; и s = 0-7.

[0319] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы IA-15a, IA-15b, IA-16a или IA-16b, А представляет собой О и R^{1a1} представляет собой -C₁-C₈-алкил, предпочтительно -CH₂CH₃ или -CH₃.

[0320] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы IA-15a, IA-15b, IA-16a или IA-16b А¹ представляет собой ковалентную связь.

[0321] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы IA-15a, IA-15b, IA-16a или IA-16b А¹ представляет собой -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₃.

[0322] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IA-15a, IA-15b, IA-16a или IA-16b, А представляет собой О, и R^{1a1} представляет собой -CH₃.

[0323] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы IA-15a, IA-15b, IA-16a или IA-16b s = 0.

[0324] В некоторых вариантах реализации соединения Формулы IA-15a, IA-15b, IA-16a или IA-16b s = 1 и R^k представляет собой -CH₃.

[0325] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению включают:

(2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино [2,3-с]пиридазин-8-ил)ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;

(2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино [2,3-с]пиридазин-8-ил)ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;

(2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-(4-(5-метилтиазол-4-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид;

(2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-(4-(5-метилтиазол-4-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид;

(2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино [2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-4-метилпиперидин-1-ил)ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;

(2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-(((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино [2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;

(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этоксизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;

(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино [2,3-с]пиридазин-8-ил)этоксизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;

(2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(3-(2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с] пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этоксизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;

(2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(3-(2-(4-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с] пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;

(2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(4-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)бутанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;

(2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)бутанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;

2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил-((R)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамат;

2-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил-((R)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамат;

(2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(3-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;

(2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(3-(4-(((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;

(3R,5S)-1-((R)-2-(3-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-5-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-3-илацетат;

(3R,5S)-1-((R)-2-(3-(2-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-5-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-3-илацетат;(3R,5S)-1-((R)-2-(3-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с] пиридазин-8-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-

метилбутаноил)-5-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-3-илизобутират;

(3R,5S)-1-((R)-2-(3-(2-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с] пиридазин-8-ил)этоксизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-5-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-3-илизобутират;

(2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с] пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;

(2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;

(2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-(2-(6-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)этоксизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;

(2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-(2-(6-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)этоксизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;

(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-(6-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)этоксизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;

(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-(6-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)этоксизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;

(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(((R)-1-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропан-

2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;
(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(((S)-1-(4-(S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;
(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(((R)-1-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;
(2S, 4R) -4-гидрокси- 1- (R) - 2- (3- (S) - 1- (4- (R) - 2- (2-гидроксифенил) -5,6,6,а, 7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино [1^с, 2^в]:4,5] пиазино [2,3-с] пиридазин - 8-ил) пиперидин - 1-ил) пропан - 2-ил) окси) изоксазол - 5-ил) -3-метилбутаноил) -N- (S) - 1- (4- (4-метилтиазол-5-ил) фенил) этил) пирролидин - 2-карбоксамид;
(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-((S)-3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;
(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-((R)-3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;
(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-((S)-3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;
(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-((R)-3-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;
(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(((S)-2-((S)-3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-

ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;
(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-((R)-3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;
(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-((R)-3-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;
(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-((S)-3-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;
(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(((S)-2-((R)-3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;
(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(((S)-2-((S)-3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;
(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(((S)-2-((S)-3-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;
(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(((S)-2-((R)-3-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;
(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(((R)-1-(R)-3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-

ил)пропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;
(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(((R)-2-((S)-3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;
(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(((R)-2-((S)-3-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;
(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(((R)-2-((R)-3-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;
(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-((2R,4R)-4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;
(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-((2S,4R)-4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;
(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-((2R,4S)-4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;
(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-((2S,4S)-4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;
(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-((2R,4R)-4-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-2-метилпиперидин-1-

ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;
(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-((3S,4R)-4-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-3-метилпиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;
(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-((3R,4R)-4-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-3-метилпиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;
(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-((3S,4S)-4-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-3-метилпиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;
(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-(4-((S)-1-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)пиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;
(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-(4-((R)-1-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)пиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;
(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-(4-((S)-1-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)пиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;
(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-(4-((R)-1-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)пиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;
(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-(4-((R)-3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-

ил)пропил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;
(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(3-((R)-3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид;
(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(3-((R)-3-(((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид; или
(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(3-((S)-3-(((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид.

[0326] Будет очевидно, что соединения по настоящему изобретению, включая все подроды, описанные в настоящем документе, могут иметь множество стереогенных центров. В результате существует множество стереоизомеров (энантиомеров и диастереомеров) соединений (и подродов, описанных в настоящем документе). Настоящее изобретение предусматривает и охватывает каждый стереоизомер любого соединения, охваченного в настоящем изобретении, а также смеси указанных стереоизомеров.

[0327] Фармацевтически приемлемые соли и сольваты соединений по настоящему изобретению (включая все подроды, описанные в настоящем документе), также входят в объем настоящего изобретения.

[0328] Изотопные варианты соединений по настоящему изобретению (включая все подроды, описанные в настоящем документе), также предусмотрены в настоящем изобретении.

[0329] Подразумевается, что ссылки на Формулу I или ее суброды (например, формулу IA, IA-1, IA-2, IA-3, IA-4, IA-5, IA-6, IA-7, IA-8, IA-9, IA-9а, IA-10, IA-10а, IA-11, IA-12, IA-13а, IA-13b, IA-14а, IA-14b, IA-15а, IA-15b, IA-16а, IA-16b) охватывают идентифицированную формулу и все применимые суброды.

[0330] Кроме того, следует учитывать, что определенные признаки изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть представлены в комбинации в одном варианте осуществления. То есть, если

0,002 %, 0,001 %, 0,0009 %, 0,0008 %, 0,0007 %, 0,0006 %, 0,0005 %, 0,0004 %, 0,0003 %, 0,0002 % или 0,0001 % (или число в диапазоне, определяемом любыми двумя числами выше и включающем их) мас/мас, мас/об или об/об.

[0333] В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений по настоящему изобретению составляет более 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 19,75 %, 19,50 %, 19,25 %, 19 %, 18,75 %, 18,50 %, 18,25 %, 18 %, 17,75 %, 17,50 %, 17,25 %, 17 %, 16,75 %, 16,50 %, 16,25 %, 16 %, 15,75 %, 15,50 %, 15,25 %, 15 %, 14,75 %, 14,50 %, 14,25 %, 14 %, 13,75 %, 13,50 %, 13,25 %, 13 %, 12,75 %, 12,50 %, 12,25 %, 12 %, 11,75 %, 11,50 %, 11,25 %, 11 %, 10,75 %, 10,50 %, 10,25 %, 10 %, 9,75 %, 9,50 %, 9,25 %, 9 %, 8,75 %, 8,50 %, 8,25 %, 8 %, 7,75 %, 7,50 %, 7,25 %, 7 %, 6,75 %, 6,50 %, 6,25 %, 6 %, 5,75 %, 5,50 %, 5,25 %, 5 %, 4,75 %, 4,50 %, 4,25 %, 4 %, 3,75 %, 3,50 %, 3,25 %, 3 %, 2,75 %, 2,50 %, 2,25 %, 2 %, 1,75 %, 1,50 %, 1,25 %, 1 %, 0,9 %, 0,8 %, 0,7 %, 0,6 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 %, 0,09 %, 0,08 %, 0,07 %, 0,06 %, 0,05 %, 0,04 %, 0,03 %, 0,02 %, 0,01 %, 0,009 %, 0,008 %, 0,007 %, 0,006 %, 0,005 %, 0,004 %, 0,003 %, 0,002 %, 0,001 %, 0,0009 %, 0,0008 %, 0,0007 %, 0,0006 %, 0,0005 %, 0,0004 %, 0,0003 %, 0,0002 % или 0,0001 % (или число в диапазоне, определяемом любыми двумя числами выше и включающем их) мас/мас, мас/об или об/об.

[0334] В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений по настоящему изобретению находится в диапазоне от около 0,0001 % до около 50 %, от около 0,001 % до около 40 %, от около 0,01 % до около 30 %, от около 0,02 % до около 29 %, от около 0,03 % до около 28 %, от около 0,04 % до около 27 %, от около 0,05 % до около 26 %, от около 0,06 % до около 25 %, от около 0,07 % до около 24 %, от около 0,08 % до около 23 %, от около 0,09 % до около 22 %, от около 0,1 % до около 21 %, от около 0,2 % до около 20 %, от около 0,3 % до около 19 %, от около 0,4 % до около 18 %, от около 0,5 % до около 17 %, от около 0,6 % до около 16 %, от около 0,7 % до около 15 %, от около 0,8 % до около 14 %, от около 0,9 % до около 12 %, от около 1 % до около 10 % мас/мас, мас/об или об/об.

[0335] В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений по настоящему изобретению находится в диапазоне от около 0,001 % до около 10 %, от около 0,01 % до около 5 %, от около 0,02 % до около 4,5 %, от около 0,03 % до около 4 %, от около 0,04 % до около 3,5 %, от около 0,05 % до около 3 %, от около 0,06 % до около 2,5 %, от около 0,07 % до около 2 %, от около 0,08 % до около 1,5 %, от около 0,09 % до около 1 %, от около 0,1 % до около 0,9 % мас/мас, мас/об или об/об.

[0336] В некоторых вариантах осуществления количество одного или более соединений по настоящему изобретению равно или меньше 10 г, 9,5 г, 9,0 г, 8,5 г, 8,0 г, 7,5 г, 7,0 г, 6,5 г, 6,0 г, 5,5 г, 5,0 г, 4,5 г, 4,0 г, 3,5 г, 3,0 г, 2,5 г, 2,0 г, 1,5 г, 1,0 г, 0,95 г, 0,9 г, 0,85 г, 0,8 г, 0,75 г, 0,7 г, 0,65 г, 0,6 г, 0,55 г, 0,5 г, 0,45 г, 0,4 г, 0,35 г, 0,3 г, 0,25 г, 0,2 г, 0,15 г, 0,1 г, 0,09 г, 0,08 г, 0,07 г, 0,06 г, 0,05 г, 0,04 г, 0,03 г, 0,02 г, 0,01 г, 0,009 г, 0,008 г, 0,007 г, 0,006 г, 0,005 г, 0,004 г, 0,003 г, 0,002 г, 0,001 г, 0,0009 г, 0,0008 г, 0,0007 г, 0,0006 г, 0,0005 г, 0,0004 г, 0,0003 г, 0,0002 г или 0,0001 г (или число в диапазоне, определяемом любыми двумя числами выше и включающем их).

[0337] В некоторых вариантах осуществления количество одного или более соединений по настоящему изобретению составляет более 0,0001 г, 0,0002 г, 0,0003 г, 0,0004 г, 0,0005 г, 0,0006 г, 0,0007 г, 0,0008 г, 0,0009 г, 0,001 г, 0,0015 г, 0,002 г, 0,0025 г, 0,003 г, 0,0035 г, 0,004 г, 0,0045 г, 0,005 г, 0,0055 г, 0,006 г, 0,0065 г, 0,007 г, 0,0075 г, 0,008 г, 0,0085 г, 0,009 г, 0,0095 г, 0,01 г, 0,015 г, 0,02 г, 0,025 г, 0,03 г, 0,035 г, 0,04 г, 0,045 г, 0,05 г, 0,055 г, 0,06 г, 0,065 г, 0,07 г, 0,075 г, 0,08 г, 0,085 г, 0,09 г, 0,095 г, 0,1 г, 0,15 г, 0,2 г, 0,25 г, 0,3 г, 0,35 г, 0,4 г, 0,45 г, 0,5 г, 0,55 г, 0,6 г, 0,65 г, 0,7 г, 0,75 г, 0,8 г, 0,85 г, 0,9 г, 0,95 г, 1 г, 1,5 г, 2 г, 2,5 г, 3 г, 3,5 г, 4 г, 4,5 г, 5 г, 5,5 г, 6 г, 6,5 г, 7 г, 7,5 г, 8 г, 8,5 г, 9 г, 9,5 г или 10 г (или число в диапазоне, определяемом любыми двумя числами выше и включающем их).

[0338] В некоторых вариантах осуществления количество одного или более соединений по настоящему изобретению находится в диапазоне 0,0001–10 г, 0,0005–9 г, 0,001–8 г, 0,005–7 г, 0,01–6 г, 0,05–5 г, 0,1–4 г, 0,5–4 г или 1–3 г.

[0339] Соединения по настоящему изобретению могут быть эффективны в широком диапазоне дозировок. Например, при лечении взрослых людей примерами дозировок, которые могут использоваться, служат дозировки от 0,01 до 1000 мг, от 0,5 до 100 мг, от 1 до 50 мг в день и от 5 до 40 мг. Типичная дозировка составляет от 10 до 30 мг в день. Точная дозировка будет зависеть от пути введения, формы, в которой соединение вводится, субъекта, подвергаемого лечению, массы тела субъекта, подвергаемого лечению, а также от предпочтений и опыта лечащего врача.

[0340] Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению обычно содержит активный ингредиент (т. е. соединение по изобретению) по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и/или координационный комплекс, а также один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, носителей, включая, но не ограничиваясь, инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители,

стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилителей проницаемости, солюбилизаторы и адьюванты.

[0341] Ниже описаны не имеющие ограничительного характера примеры фармацевтических композиций и способов их получения.

Фармацевтические композиции для перорального введения.

[0342] В некоторых вариантах осуществления предложена фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая соединение по настоящему изобретению, и фармацевтическое вспомогательное вещество, подходящее для перорального введения.

[0343] В некоторых вариантах осуществления в изобретении предложена твердая фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая: (1) эффективное количество соединения по настоящему изобретению; необязательно (2) эффективное количество второго агента; и (3) фармацевтическое вспомогательное вещество, подходящее для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит: (4) эффективное количество третьего агента.

[0344] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может представлять собой жидкую фармацевтическую композицию, приемлемую для перорального потребления. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных дозированных форм, таких как капсулы, саше или таблетки, или жидкости, или аэрозольные распылители, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента в виде порошка или гранул, раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, эмульсии типа «масло в воде» или эмульсии типа «вода в масле». Такие дозированные формы могут быть получены любым из способов фармации, но все способы включают этап связывания активного ингредиента с носителем, который содержит один или более необходимых ингредиентов. Как правило, композиции получают путем равномерного и тщательного смешивания активного ингредиента с жидкими носителями или мелкодисперсными твердыми носителями, или обоими видами носителей, а затем, при необходимости, приданием продукту желаемого вида. Например, таблетка может быть изготовлена путем прессования или формования, необязательно с одним или более дополнительных ингредиентов. Прессованные таблетки могут быть получены путем прессования в подходящем устройстве активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанной со вспомогательным веществом, таким

как, без ограничений, связующее вещество, смазывающее вещество, инертный разбавитель и/или поверхностно-активное вещество или диспергирующее средство.

Формованные таблетки могут быть получены путем формования в подходящем устройстве смеси порошкового соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

[0345] Данное изобретение дополнительно охватывает безводные фармацевтические композиции и дозированные формы, содержащие активный ингредиент, поскольку вода может способствовать разложению некоторых соединений. Например, вода может добавляться (например, 5 %) в фармацевтической области техники для моделирования длительного хранения с целью определения характеристик, таких как срок хранения или стабильность составов с течением времени. Безводные фармацевтические композиции и дозированные формы по настоящему изобретению могут быть получены с использованием безводных ингредиентов или ингредиентов с низким содержанием влаги в условиях низкой влажности. Фармацевтические композиции и дозированные формы по настоящему изобретению, которые содержат лактозу, могут быть сделаны безводными, если ожидается существенный контакт с влагой и/или влажностью во время изготовления, упаковки и/или хранения. Безводная фармацевтическая композиция может быть получена и храниться таким образом, чтобы сохранялась ее безводная природа. Соответственно, безводные композиции могут упаковываться с использованием материалов, известных своей способностью предотвращать воздействие воды, что позволяет включить их в соответствующие предписанные правилами наборы. Примеры приемлемой упаковки включают, без ограничений, герметично запечатанные фольгу, пластик или т. п., контейнеры с разовой дозой, блистерную упаковку и контурную упаковку.

[0346] Активный ингредиент может быть объединен с фармацевтическим носителем посредством тщательного перемешивания в соответствии с общепринятыми методиками составления фармацевтических композиций. Носитель может иметь большое количество форм в зависимости от формы препарата, желаемой для введения. При изготовлении композиций пероральных дозированных форм в качестве носителей может использоваться любая из обычных фармацевтических сред, таких как, например, вода, гликоли, масла, спирты, ароматизирующие агенты, консерванты, красители и т. п. в случае пероральных жидких препаратов (таких как суспензии, растворы и эликсиры) или аэрозолей; либо могут использоваться такие носители, как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие

вещества и агенты для улучшения распадаемости в случае пероральных твердых препаратов, в некоторых вариантах осуществления без применения лактозы. Например, для твердых пероральных препаратов приемлемые носители включают порошки, капсулы и таблетки. При необходимости таблетки могут быть покрыты с использованием стандартных водных или неводных методов.

[0347] Связующие вещества, пригодные для использования в фармацевтических композициях и дозированных формах, включают, без ограничения, кукурузный крахмал, картофельный крахмал или другие крахмалы; желатин; природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, альгинат натрия, альгиновая кислота, другие альгинаты, порошкообразная трагакантовая камедь, гуаровая камедь; целлюлозу и ее производные (например, этилцеллюлозу, целлюлозы ацетат, карбоксиметилцеллюлозу кальция, карбоксиметилцеллюлозу натрия); поливинилпирролидон; метилцеллюлозу; предварительно желатинизированный крахмал; гидроксипропилметилцеллюлозу; микрокристаллическую целлюлозу и их смеси.

[0348] Примеры пригодных наполнителей для использования в фармацевтических композициях и дозированных формах, описанных в настоящем документе, включают, без ограничений, тальк, карбонат кальция (например, гранулы или порошок), микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстраты, каолин, маннит, силиконовую кислоту, сорбит, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и их смеси.

[0349] Агенты для улучшения распадаемости могут использоваться в композициях по настоящему изобретению для получения таблеток, распадающихся при попадании в водную среду. Слишком большое количество агента для улучшения распадаемости может давать таблетки, которые могут распадаться во флаконе. Слишком малое его количество может быть недостаточным для распада, что может влиять на скорость и степень высвобождения активного ингредиента(-ов) из дозированной формы. Таким образом, достаточное количество агента для улучшения распадаемости, которое не является ни слишком малым, ни слишком большим, чтобы отрицательно влиять на высвобождение активного ингредиента(-ов), может использоваться для получения дозированных форм соединений, описанных в настоящем документе. Количество используемого агента для улучшения распадаемости может варьироваться в зависимости от типа состава и способа введения и может быть легко определено специалистом в данной области техники. В фармацевтической композиции может использоваться от около 0,5 до около 15 % мас.

агента для улучшения распадаемости, или от около 1 до около 5 % мас. агента для улучшения распадаемости. Агенты для улучшения распадаемости, которые могут использоваться для получения фармацевтических композиций и дозированных форм по настоящему изобретению, включают, без ограничения, агар-агар, альгиновую кислоту, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, кросповидон, полакрилин калия, натрия крахмал гликолят, картофельный или тапиоковый крахмал, другие крахмалы, предварительно желатинизированный крахмал, другие крахмалы, глины, другие альгины, другие целлюлозы, камеди или их смеси.

[0350] Смазывающие средства, которые могут использоваться для образования фармацевтических композиций и дозированных форм по настоящему изобретению, включают, без ограничения, стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, легкое минеральное масло, глицерин, сорбит, маннит, полиэтиленгликоль, другие гликоли, стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия, тальк, гидрогенизированное растительное масло (например, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, этилолеат, этил лаурат, агар или их смеси. Дополнительные смазывающие средства включают, например, силоидный силикагель, коагулированный аэрозоль синтетического диоксида кремния или их смеси. Смазывающее средство может необязательно быть добавлено в количестве менее около 1 % мас. фармацевтической композиции.

[0351] Если для перорального введения желательны водные суспензии и/или настойки, то активный ингредиент в их составе может быть объединен с различными подсластителями или ароматизирующими агентами, красителями или красящими веществами, и, если это необходимо, эмульгаторами и/или суспендирующими агентами, вместе с такими разбавителями, как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин и их различные комбинации.

[0352] Таблетки могут не иметь оболочки или могут быть покрыты оболочкой с использованием известных методик, чтобы замедлить распад и всасывание в желудочно-кишечном тракте и обеспечить устойчивое действие в течение более длительного периода времени. Например, может использоваться материал, замедляющий высвобождение активного ингредиента, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Составы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде

мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

[0353] Поверхностно-активное вещество, которое может использоваться для образования фармацевтических композиций и дозированных форм по настоящему изобретения, включает, без ограничения, гидрофильные поверхностно-активные вещества, липофильные поверхностно-активные вещества и их смеси. Таким образом, может использоваться смесь гидрофильных поверхностно-активных веществ, смесь липофильных поверхностно-активных веществ или смесь по меньшей мере одного гидрофильного поверхностно-активного вещества и по меньшей мере одно липофильного поверхностно-активного вещества.

[0354] Подходящее гидрофильное поверхностно-активное вещество может по существу иметь значение ГЛБ по меньшей мере 10, в то время как подходящие липофильные поверхностно-активные вещества могут по существу иметь значение ГЛБ равное или менее около 10. Эмпирическим параметром, используемым для описания относительной гидрофильности и гидрофобности неионных амфифильных соединений, служит гидрофильно-липофильный баланс (значение «ГЛБ»). Поверхностно-активные вещества с более низкими значениями ГЛБ являются более липофильными или гидрофобными, и обладают большей растворимостью в маслах, тогда как поверхностно-активные вещества с более высокими значениями ГЛБ являются более гидрофильными и обладают большей растворимостью в водных растворах.

[0355] Гидрофильными поверхностно-активными веществами по существу считаются соединения, которые имеют значение ГЛБ более около 10, а также анионные, катионные или цвиттерсионные соединения, к которым шкала ГЛБ по существу не применима. Аналогичным образом, липофильными (т.е. гидрофобными) поверхностно-активными веществами являются соединения, имеющие значение ГЛБ, равное или менее около 10. Однако значение ГЛБ поверхностно-активного вещества является довольно грубой оценкой, обычно используемой для разработки состава промышленных, фармацевтических и косметических эмульсий.

[0356] Гидрофильные поверхностно-активные вещества могут быть либо ионными, либо неионными. Подходящие ионные поверхностно-активные вещества включают, без ограничения, алкиламмониевые соли; соли фузидовой кислоты; производные жирных кислот и аминокислот, олигопептидов и полипептидов; глицеридные производные

аминокислот, олигопептидов и полипептидов; лецитины и гидрогенизированные лецитины; лизолецитины и гидрогенизированные лизолецитины; фосфолипиды и их производные; лизофосфолипиды и их производные; соли жирнокислотных сложных эфиров карнитина; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докузат натрия; ациллактаты; моно- и диацетиловые эфиры винной кислоты моно- и диглицеридов; сукциниловые моно- и диглицериды; сложные эфиры лимонной кислоты моно- и диглицеридов; и их смеси.

[0357] В вышеупомянутой группе ионные поверхностно-активные вещества включают, например: лецитины, лизолецитин, фосфолипиды, лизофосфолипиды и их производные; соли жирнокислотных сложных эфиров карнитина; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докузат натрия; ациллактаты; моно- и диацетиловые эфиры винной кислоты моно- и диглицеридов; сукциниловые моно- и диглицериды; сложные эфиры лимонной кислоты моно- и диглицеридов; и их смеси.

[0358] Ионные поверхностно-активные вещества могут представлять собой ионизированные формы лецитина, лизолецитина, фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилглицерина, фосфатидиновой кислоты, фосфатидилсерина, лизофосфатидилхолина, лизофосфатидилэтаноламина, лизофосфатидилглицерина, лизофосфатидиновой кислоты, лизофосфатидилсерина, ПЭГ-фосфатидилэтаноламина, ПВП-фосфатидилэтаноламина, лактатные сложные эфиры жирных кислот, стеароил-2-лактат, стеароиллактат, сукциниловые моноглицериды, моно/диацетиловые сложные эфиры винной кислоты и моно/диглицеридов, сложные эфиры лимонной кислоты и моно/диглицеридов, холилсаркозин, капроат, каприлат, капрат, лаурат, миристат, пальмитат, олеат, рицинолеат, линолеат, линоленат, стеарат, лаурилсульфат, терецилсульфат, докузат, лауроилкарнитины, пальмитоилкарнитины, миристоилкарнитины и их соли и смеси.

[0359] Гидрофильные неионные поверхностно-активные вещества могут включать, без ограничений, алкилглюкозиды; алкилмальтозиды; алкилтиоглюкозиды; лаурилмакроголглицериды; полиоксиалкиленалкиловые эфиры, такие как алкиловые эфиры полиэтиленгликоля; алкилфенолы полиоксиалкилена, такие как алкилфенолы полиэтиленгликоля; сложные эфиры жирных кислот и алкилфенола полиоксиалкилена, такие как сложные моноэфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля и сложные диэфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля; сложные глицериновые эфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля; сложные полиглицериновые эфиры жирных кислот; сложные

сорбитановые эфиры жирных кислот и полиоксиалкилена, такие как сложные сорбитановые эфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля; гидрофильные продукты трансэтерификации полиола с по меньшей мере одним членом из группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, жирных кислот и стеринов; полиоксиэтиленстерины, их производные и аналоги; полиоксиэтилированные витамины и их производные; блок-сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилен; и их смеси; сложные сорбитановые эфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля и гидрофильные продукты трансэтерификации полиола с по меньшей мере одним членом из группы, состоящей из триглицеридов, растительных масел и гидрогенизированных растительных масел. Полиол может представлять собой глицерин, этиленгликоль, полиэтиленгликоль, сорбит, пропиленгликоль, пентаэритрит или сахарид.

[0360] Другие гидрофильные неионные поверхностно-активные вещества включают, без ограничений, ПЭГ-10 лаурат, ПЭГ-12 лаурат, ПЭГ-20 лаурат, ПЭГ-32 лаурат, ПЭГ-32 дилаурат, ПЭГ-12 олеат, ПЭГ-15 олеат, ПЭГ-20 олеат, ПЭГ-20 диолеат, ПЭГ-32 олеат, ПЭГ-200 олеат, ПЭГ-400 олеат, ПЭГ-15 стеарат, ПЭГ-32 дистеарат, ПЭГ-40 стеарат, ПЭГ-100 стеарат, ПЭГ-20 дилаурат, ПЭГ-25 глицерилтриолеат, ПЭГ-32 диолеат, ПЭГ-20 глицериллаурат, ПЭГ-30 глицериллаурат, ПЭГ-20 глицерилстеарат, ПЭГ-20 глицерилолеат, ПЭГ-30 глицерилолеат, ПЭГ-30 глицериллаурат, ПЭГ-40 глицериллаурат, ПЭГ-40 пальмоядровое масло, ПЭГ-50 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-40 касторовое масло, ПЭГ-35 касторовое масло, ПЭГ-60 касторовое масло, ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-60 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-60 кукурузное масло, ПЭГ-6 капринат/каприлатглицериды, ПЭГ-8 капринат/каприлатглицериды, полиглицерил-10 лаурат, ПЭГ-30 холестерин, ПЭГ-25 фитостерин, ПЭГ-30 соевый стерол, ПЭГ-20 триолеат, ПЭГ-40 сорбит олеат, ПЭГ-80 сорбит лаурат, полисорбат 20, полисорбат 80, ПОЭ-9 лауриловый эфир, ПОЭ-23 лауриловый эфир, ПОЭ-10 олеиловый эфир, ПОЭ-20 олеиловый эфир, ПОЭ-20 стеариловый эфир, токоферил ПЭГ-100 сукцинат, ПЭГ-24 холестерин, полиглицерил-10 олеат, Твин 40, Твин 60, сахарозы моностеарат, сахарозы монолаурат, сахарозы монопальмитат, ПЭГ 10-100 нонилфеноловую серию, ПЭГ 15-100 октилфеноловую серию и полксамеры.

[0361] Подходящие липофильные поверхностно-активные вещества включают, исключительно в качестве примера: жирные спирты; сложные эфиры жирных кислот и глицерина; ацелированные сложные эфиры жирных кислот и глицерина; сложные

эфиры жирных кислот и низших спиртов; сложные эфиры жирных кислот и пропиленгликоля; сложные эфиры жирных кислот и сорбитана; сложные сорбитановые эфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля; стерина и производные стерина; полиоксиэтилированные стерина и производные стерина; алкиловые эфиры полиэтиленгликоля; сложные эфиры сахаров; простые эфиры сахаров; производные молочной кислоты и моно- и диглицеридов; гидрофобные продукты трансэтерификации полиола с по меньшей мере одним членом из группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, жирных кислот и стерина; жирорастворимые витамины/производные витаминов; и их смеси. В этой группе предпочтительные липофильные поверхностно-активные вещества включают сложные эфиры жирных кислот и глицерина, сложные эфиры жирных кислот и пропиленгликоля и их смеси, или представляют собой гидрофобные продукты трансэтерификации полиола с по меньшей мере одним членом из группы, состоящей из растительных масел, гидрогенизированных растительных масел и триглицеридов.

[0362] В одном варианте осуществления композиция может содержать солюбилизатор для обеспечения хорошей солюбилизации и/или растворения соединения по настоящему изобретению и сведения к минимуму осаждения соединения по настоящему изобретению. Это может быть особенно важно для композиций для не-перорального применения, например, композиций для инъекций. Солюбилизатор также может добавляться для повышения растворимости гидрофильного лекарственного средства и/или других компонентов, таких как поверхностно-активные вещества, или для поддержания композиции в виде стабильного или гомогенного раствора или дисперсии.

[0363] Примеры подходящих солюбилизаторов включают, без ограничений, следующие: спирты и полиолы, такие как этанол, изопропанол, бутанол, бензиловый спирт, этиленгликоль, пропиленгликоль, бутандиолы и их изомеры, глицерин, пентаэритрит, сорбит, маннит, транскутол, диметилизосорбид, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлозу и другие производные целлюлозы, циклодекстрины и производные циклодекстрина; простые эфиры полиэтиленгликолей, имеющие среднюю молекулярную массу от около 200 до около 6000, например ПЭГ эфир (гликофуrol) или метокси ПЭГ тетрагидрофурурилового спирта; амиды и другие азотсодержащие соединения, такие как 2-пирролидон, 2-пиперидон, ϵ -капролактam, N-алкилпирролидон, N-гидроксиалкилпирролидон, N-алкилпиперидон, N-алкилкапролактam, диметилацетамид и

поливинилпирролидон; сложные эфиры, такие как этилпропионат, трибутилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, этилбутират, триацетин, моноацетат пропиленгликоля, диацетат пропиленгликоля, ϵ -капролактон и его изомеры, δ -валеролактон и его изомеры, β -бутиролактон и его изомеры; и другие солюбилизаторы, известные в данной области техники, такие как диметилацетамид, диметилизосорбид, N-метилпирролидоны, монооктаноин, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля и воду.

[0364] Также могут использоваться смеси солюбилизаторов. Примеры включают, без ограничений, триацетин, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, диметилацетамид, N-метилпирролидон, N-гидроксиэтилпирролидон, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилциклодекстрины, этанол, полиэтиленгликоль 200-100, гликофуrol, транскутол, пропиленгликоль и диметилизосорбид. Особенно предпочтительные солюбилизаторы включают сорбит, глицерин, триацетин, этиловый спирт, ПЭГ-400, гликофуrol и пропиленгликоль.

[0365] Количество солюбилизатора, которое может быть включено, не имеет конкретных ограничений. Количество конкретного солюбилизатора может ограничиваться до биоприемлемого количества, которое легко сможет определить специалист в данной области техники. В некоторых случаях может быть выгодно включать солюбилизаторы в количестве значительно выше биоприемлемого количества, например, для достижения максимальной концентрации лекарственного средства, при этом избыток солюбилизатора удаляется до поставки композиции субъекту с использованием традиционных методик, таких как дистилляция или выпаривание. Таким образом, если он присутствует, солюбилизатор может иметь массовое соотношение 10 %, 25 %, 50 %, 100 % или включительно до около 200 %> мас. относительно общей массы лекарственного средства и других вспомогательных веществ. При необходимости также могут использоваться очень небольшие количества солюбилизатора, например 5 %>, 2 %>, 1 %> или даже менее. Как правило, солюбилизатор может присутствовать в количестве от около 1 %> до около 100 %, обычно от около 5 %> до около 25 %> мас.

[0366] Композиция может дополнительно включать одну или более фармацевтически приемлемых добавок и вспомогательных веществ. Такие добавки и вспомогательные вещества включают, без ограничений, агенты для устранения клейкости, противовспенивающие агенты, буферные агенты, полимеры, антиоксиданты, консерванты, хелатирующие агенты, модуляторы вязкости, регуляторы тоничности,

ароматизаторы, красители, отдушки, вещества, придающие непрозрачность, суспендирующие агенты, связующие вещества, наполнители, пластификаторы, смазывающие средства и их смеси.

[0367] Кроме того, в композицию может быть включена кислота или основание для облегчения производства, повышения стабильности или по другим причинам. Примеры фармацевтически приемлемых оснований включают аминокислоты, сложные эфиры аминокислот, гидроксид аммония, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидрокарбонат натрия, гидроксид алюминия, карбонат кальция, гидроксид магния, алюмосиликат магния, синтетический алюмосиликат, синтетический гидрокальцит, магния-алюминия гидроксид, диизопропилэтиламин, этаноламин, этилендиамин, триэтаноламин, триэтиламин, триизопропаноламин, триметиламин, трис(гидроксиметил)аминометан (TRIS) и т. п. Также пригодны основания, которые представляют собой соли фармацевтически приемлемой кислоты, такой как уксусная кислота, акриловая кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, алкансульфоновая кислота, аминокислоты, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, борная кислота, масляная кислота, угольная кислота, лимонная кислота, жирные кислоты, муравьиная кислота, fumarовая кислота, глюконовая кислота, гидрохиносульфоновая кислота, изоаскорбиновая кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, щавелевая кислота, парабромфенилсульфоновая кислота, пропионовая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, дубильная кислота, винная кислота, тиогликолевая кислота, толуолсульфоновая кислота, мочева кислота и т. п. Также можно использовать соли полипротонных кислот, такие как фосфат натрия, гидрофосфат натрия и дигидрофосфат натрия. Если в качестве основания выступает соль, катионом может служить любой подходящий и фармацевтически приемлемый катион, такой как аммоний, щелочные металлы, щелочноземельные металлы и т. п. Примеры могут включать, без ограничений, натрий, калий, литий, магний, кальций и аммоний.

[0368] Пригодные кислоты представляют собой фармацевтически приемлемые органические или неорганические кислоты. Примеры приемлемых неорганических кислот включают хлороводородную кислоту, бромоводородную кислоту, иодоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, борную кислоту, фосфорную кислоту и т. п. Примеры пригодных органических кислот включают уксусную кислоту, акриловую кислоту, адипиновую кислоту, альгиновую кислоту, алкансульфоновые кислоты, аминокислоты, аскорбиновую кислоту, бензойную кислоту, борную кислоту, масляную

кислоту, угольную кислоту, лимонную кислоту, жирные кислоты, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, глюконовую кислоту, гидрохиносульфоновую кислоту, изоаскорбиновую кислоту, молочную кислоту, малеиновую кислоту, метансульфоновую кислоту, щавелевую кислоту, парабромфенилсульфоновую кислоту, пропионовую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, дубильную кислоту, винную кислоту, тиогликолевую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, мочевую кислоту и т. п.

Фармацевтические композиции для инъекций.

[0369] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена фармацевтическая композиция для инъекции, содержащая соединение по настоящему изобретению и фармацевтическое вспомогательное вещество, подходящее для инъекции. Компоненты и количества агентов в композициях соответствуют описанным в настоящем документе.

[0370] Формы, в которые могут включаться новые композиции по настоящему изобретению для введения путем инъекции, включают водные или масляные суспензии или эмульсии с использованием кунжутного масла, кукурузного масла, хлопкового масла или арахисового масла, а также настойки, маннит, декстрозу или стерильный водный раствор и аналогичные фармацевтические носители.

[0371] Водные растворы в физиологическом солевом растворе также традиционно используют для инъекций. Также могут использоваться этанол, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и т. п. (и их приемлемые смеси), производные циклодекстрина и растительные масла. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем использования покрытия, такого как лецитин, для поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и путем использования поверхностно-активных веществ. Предотвращение воздействия микроорганизмов можно обеспечить использованием различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и т. п.

[0372] Стерильные растворы для инъекций получают путем включения соединения по настоящему изобретению в необходимом количестве в подходящий растворитель с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, с последующей стерилизацией фильтрованием при необходимости. Как правило, дисперсии получают путем включения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и другие необходимые

ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций определенными желательными способами приготовления являются методики сушки в вакууме и сушки замораживанием с получением порошка активного ингредиента плюс любого дополнительного требуемого ингредиента из его предварительно стерильно профильтрованного раствора.

Фармацевтические композиции для местной (например, трансдермальной) доставки.

[0373] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена фармацевтическая композиция для трансдермальной доставки, содержащая соединение по настоящему изобретению и фармацевтическое вспомогательное вещество, подходящее для трансдермальной доставки.

[0374] Композиции по настоящему изобретению могут быть составлены в виде препаратов в твердой, полутвердой или жидкой формах, пригодных для местного или поверхностного введения, таких как гели, водорастворимые желе, кремы, лосьоны, суспензии, пены, порошки, взвеси, мази, растворы, масла, пасты, суппозитории, спреи, эмульсии, физиологические солевые растворы, растворы на основе диметилсульфоксида (ДМСО). Как правило, носители с более высокой плотностью способны обеспечивать область длительного воздействия активных ингредиентов. И наоборот, состав в виде раствора может обеспечить более быстрое воздействие активного ингредиента на выбранную область.

[0375] Фармацевтические композиции также могут содержать приемлемые носители или вспомогательные вещества в твердой или гелевой фазе, которые представляют собой соединения, повышающие проникновение или способствующие доставке терапевтических молекул через роговой барьер кожи. Специалистам в области составов для наружного применения известно множество таких улучшающих проникновение молекул.

[0376] Примеры таких носителей и вспомогательных веществ включают, без ограничений, увлажнители (например, карбамид), гликоли (например, пропиленгликоль), спирты (например, этанол), жирные кислоты (например, олеиновую кислоту), поверхностно-активные вещества (например, изопропилмиристат и лаурилсульфат натрия), пирролидоны, глицерина монолаурат, сульфоксиды, терпены (например, ментол), амины, амиды, алканы, алканолы, воду, карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара, крахмалы, производные целлюлозы, желатин и полимеры, такие как полиэтиленгликоли.

[0377] В другом типичном составе для применения в способах по настоящему изобретению используется устройства для трансдермальной доставки («пластыри»). Такие трансдермальные пластыри могут использоваться для обеспечения непрерывной или периодической инфузии соединения по настоящему изобретению в контролируемых количествах, совместно с другим агентом или без него.

[0378] Создание и применение трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических агентов хорошо известны специалистам в данной области техники. См., например, патент США № 5023252, 4992445 и 5001139. Такие пластыри могут быть сконструированы для непрерывной доставки, периодической доставки или доставки фармацевтических агентов по требованию.

Фармацевтические композиции для ингаляции.

[0379] Композиции для ингаляции или вдувания включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях, а также порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать пригодные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, как описано выше. Предпочтительно композиции вводят в дыхательные пути перорально или интраназально для местного или системного эффекта. Композиции в предпочтительных фармацевтически приемлемых растворителях могут распыляться при помощи инертных газов. Распыленные растворы могут вдыхаться непосредственно из распыляющего устройства, или распыляющее устройство может быть соединено с лицевой маской или устройством для вентиляции легких с перемежающимся положительным давлением. Растворы, суспензии или порошковые композиции могут вводиться предпочтительно перорально или назально, из устройств, которые доставляют состав соответствующим образом.

Другие фармацевтические композиции.

[0380] Фармацевтические композиции также могут быть получены из композиций, описанных в настоящем документе, и одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, пригодных для сублингвального, буккального, ректального, внутрикостного, внутриглазного, интраназального, эпидурального или интраспинального введения. Способы получения таких фармацевтических композиций хорошо известны в данной области техники. См., например, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingston, New York, 1990;

Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 2003; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999); все из которых целиком включены в настоящий документ посредством ссылки.

[0381] Введение соединений или фармацевтической композиции по настоящему изобретению можно осуществлять любым из способов, обеспечивающих доставку соединений в место воздействия. Эти способы включают пероральные пути, интрадуоденальные пути, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутримышечную, интраваскулярную, интраперитонеальную или инфузионную), местное (например, трансдермальное нанесение) введение, ректальное введение, локальную доставку катетером, стентом или путем ингаляции. Соединения также можно вводить интрадипозально или интратекально.

[0382] В некоторых вариантах осуществления соединения или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению вводят путем внутривенной инъекции.

[0383] Количество вводимого соединения будет зависеть от подвергаемого лечению субъекта, тяжести расстройства или патологического состояния, скорости введения, расположения соединения и решения лечащего врача. Однако эффективная доза находится в диапазоне от около 0,001 до около 100 мг на кг массы тела в день, предпочтительно от около 1 до около 35 мг/кг/день, однократно или в несколько приемов. Для человека массой 70 кг доза будет составлять от около 0,05 до 7 г/день, предпочтительно от около 0,05 до около 2,5 г/день. В некоторых случаях уровни дозирования ниже нижнего предела вышеуказанного диапазона могут быть более оправданными, тогда как в других случаях можно использовать большие дозы без какого-либо вредного побочного эффекта, например, при разделении таких больших доз на несколько малых доз для введения в течение суток.

[0384] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению вводят в виде однократной дозы.

Как правило, такое введение будет осуществляться путем инъекции, например внутривенной инъекции, для быстрого введения агента. Однако при необходимости можно использовать другие пути введения. Однократная доза соединения по настоящему

изобретению также может использоваться для лечения острого патологического состояния.

[0385] В некоторых вариантах осуществления соединения вводят в виде многократных доз. Введение дозы может осуществляться приблизительно один, два, три раза, четыре раза, пять раз, шесть раз или более шести раз в сутки. Введение дозы может осуществляться приблизительно один раз в месяц, один раз в две недели, один раз в неделю или один раз в сутки. В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению и другой агент вводят совместно от приблизительно одного раза в сутки до приблизительно 6 раз в сутки. В другом варианте осуществления введения соединения по настоящему изобретению и агента продолжается менее чем примерно 7 дней. В еще одном варианте осуществления введения продолжается более чем примерно 6, 10, 14, 28 дней, двух месяцев, шести месяцев или одного года. В некоторых случаях непрерывное введение дозы осуществляют и поддерживают так долго, как это необходимо.

[0386] Введение соединений по настоящему изобретению может продолжаться так долго, как это необходимо. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению вводят в течение более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 или 28 дней. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению вводят в течение менее 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 дня. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению вводят регулярно и длительно, например, для лечения хронических эффектов.

[0387] Эффективное количество соединения по настоящему изобретению может вводиться в виде однократной или многократных доз любым из приемлемых способов введения агентов, имеющих аналогичные полезные свойства, включая ректальный, буккальный, интраназальный и трансдермальный пути, посредством внутриартериальной инъекции, внутривенно, интраперитонеально, парентерально, внутримышечно, подкожно, перорально, местно или путем ингаляции.

[0388] Композиции по изобретению также могут быть доставлены с помощью пропитанного или покрытого устройства, такого как стент, например, или цилиндрический полимер, введенный в артерию. Такой способ введения может, например, способствовать профилактике или ослаблению рестеноза после процедур, таких как баллонная ангиопластика. Не ограничиваясь теорией, соединения по настоящему изобретению могут замедлять или ингибировать миграцию и пролиферацию клеток

гладкой мускулатуры в артериальной стенке, участвующих в рестенозе. Соединение по настоящему изобретению может вводиться, например, путем местной доставки из распорок стента, из стент-графта, из имплантов или из покрытия или оболочки стента. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению примешивают к матрице. Такая матрица может представлять собой полимерную матрицу и может служить для связывания соединения со стентом. Полимерные матрицы, приемлемые для такого применения, включают, например, сложные полиэфиры на основе лактона или сополимеры сложных эфиров, такие как полилактид, поликапролактонгликолид, сложные полиортоэфиры, полиангидриды, полиаминокислоты, полисахариды, полифосфазены, сополимеры поли(простого эфира-сложного эфира) (например, PEO-PLLA); полидиметилсилоксан, поли(этиленвинилацетат), полимеры или сополимеры на основе акрилата (например, полигидроксиэтилметилметакрилат, поливинилпирролидинон), фторированные полимеры, такие как политетрафторэтилен и сложные эфиры целлюлозы. Приемлемые матрицы могут быть неразлагаемыми или могут разлагаться с течением времени, высвобождая соединение или соединения. Соединения по настоящему изобретению могут быть нанесены на поверхность стента различными способами, такими как покрытие методом погружения/центрифугирования, покрытие распылением, покрытие погружением и/или покрытие с помощью щеточного устройства. Соединения могут наноситься в растворителе, после чего растворителю позволяют испариться, таким образом образуя слой соединения на стенте. В альтернативном варианте осуществления соединения может быть расположено в теле стента или импланта, например, в микроканалах или микропорах. После имплантации соединения диффундирует из тела стента и контактирует с артериальной стенкой. Такие стенты могут быть получены путем погружения стента, изготовленного для размещения таких микропор или микроканалов, в раствор соединения по настоящему изобретению в подходящем растворителе с последующим испарением растворителя. Избыток лекарственного средства на поверхности стента может быть удален путем дополнительного кратковременного промывания растворителем. В других вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению могут быть ковалентно связаны со стентом или имплантом. Можно использовать линкер для ковалентного присоединения, который разлагается *in vivo*, высвобождая соединение по настоящему изобретению. Для такой цели можно использовать любую биологически совместимую связь, такую как сложноэфирная, амидная или ангидридная связи. Соединения по настоящему

изобретению можно дополнительно вводить интраваскулярно из баллона, используемого во время ангиопластики. Для уменьшения рестеноза также можно проводить экстраваскулярное введение соединений через перикард или через адвентициальное нанесение составов по настоящему изобретению.

[0389] Предлагаются различные устройства стентов, которые можно использовать как описано, например, в следующих ссылках, все из которых включены в настоящий документ посредством ссылки: патент США № 5451233; патент США № 5040548; патент США № 5061273; патент США № 5496346; патент США № 5292331; патент США № 5674278; патент США № 3657744; патент США № 4739762; патент США № 5195984; патент США № 5292331; патент США № 5674278; патент США № 5879382; патент США № 6344053.

[0390] Соединения по изобретению можно вводить дозированно. В данной области техники известно, что вследствие межсубъектной вариабельности фармакокинетики соединения необходимо индивидуально подбирать режим дозирования для оптимальной терапии. Определение дозы соединения данного изобретения может осуществляться посредством обычного экспериментирования в соответствии с данным описанием.

[0391] Когда соединение по настоящему изобретению вводят в составе композиции, содержащей один или более агентов, и агент имеет более короткий период полувыведения, чем соединение по настоящему изобретению, то стандартную дозированную форму агента и соединения по настоящему изобретению можно скорректировать соответствующим образом.

Испытуемая фармацевтическая композиция может, например, иметь форму, подходящую для перорального введения, в виде таблетки, капсулы, пилюли, порошка, составов с замедленным высвобождением, раствора, суспензии, для парентеральной инъекции в виде стерильного раствора, суспензии или эмульсии, для местного и наружного применения в виде мази или крема, или для ректального введения в виде суппозитория.

Фармацевтическая композиция может иметь стандартную дозированную форму, подходящую для разового введения точных доз. Фармацевтическая композиция будет включать общепринятый фармацевтический носитель или вспомогательное вещество, а также соединение по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Кроме того, она может включать другие лекарственные или фармацевтические агенты, носители, адъюванты и т.д.

Типичные формы для парентерального введения включают растворы или суспензии активного соединения в стерильных водных растворах, например в водных растворах пропиленгликоля или декстрозы. При желании такие дозированные формы можно надлежащим образом забуферить.

Способы применения

[0392] Способ обычно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению. Терапевтически эффективное количество испытуемой комбинации соединений может варьироваться в зависимости от предполагаемого применения (*in vitro* или *in vivo*) или субъекта и степени заболевания, которое лечат, например, от массы и возраста субъекта, тяжести заболевания, способа введения и т. п., и может быть легко определено специалистом в данной области техники. Термин также относится к дозе, которая индуцирует конкретный ответ в клетках-мишенях, например, снижение пролиферации или угнетение активности целевого белка. Конкретная доза будет варьироваться в зависимости от определенных выбранных соединений, режима дозирования, который необходимо соблюдать, независимо от того, вводят ли ее в комбинации с другими соединениями, времени введения, ткани, в которую она вводится, и физической системы доставки, в которой она переносится.

[0393] В конкретном варианте осуществления в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение биспецифической формулы или его фармацевтически приемлемую соль.

[0394] В конкретном варианте осуществления в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение биспецифической формулы для применения в разрушении целевого белка в клетке.

[0395] В конкретном варианте осуществления способ разрушения целевого белка включает введение в клетку терапевтически эффективного количества биспецифического соединения или фармацевтически приемлемой соли, причем указанное соединение является эффективным для разрушения целевого белка.

[0396] В конкретном варианте осуществления в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение биспецифической формулы, для применения в лечении или профилактике заболевания или расстройства, в котором играет роль SMARCA2 и/или SMARCA4.

[0397] В конкретном варианте осуществления в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение биспецифической формулы, для

применения в лечении или профилактике заболевания или расстройства, в котором играют роль мутации SWI/SNF.

[0398] В конкретном варианте осуществления целевые белки представляют собой SMARCA2, SMARCA4 и/или PB1.

[0399] В конкретном варианте осуществления комплекс целевого белка представляет собой SWI/SNF в клетке.

[0400] В определенном варианте осуществления заболевания или расстройства, зависящие от SMARCA2 или SMARCA4, включают раковые заболевания.

[0401] В определенном варианте осуществления заболевания или расстройства, зависящие от комплекса SWI/SNF, включают раковые заболевания.

[0402] Типичные раковые заболевания, которые могут быть подвергнуты лечению настоящими соединениями либо отдельно, либо в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным противораковым средством, включают плоскоклеточную карциному, базальную карциному, аденокарциному, гепатоцеллюлярную карциному и светлоклеточный карциному, рак мочевого пузыря, кишечника, молочной железы, шейки матки, толстой кишки, пищевода, головы, почки, печени, легкого, шеи, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы и желудка; лейкемии; доброкачественные и злокачественные лимфомы, в частности лимфомы Беркитта и неходжкинской лимфомы; доброкачественные и злокачественные меланомы; миелопролиферативные заболевания; саркомы, включая саркому Эвинга, гемангиосаркому, саркому Капоши, липосаркому, миосаркому, периферическую нейроэпителиому, синовиальную саркому, глиомы, астроцитомы, олигодендроглиомы, эпендимомы, глиобластомы, нейробластомы, ганглионевромы, ганглиоглиомы, медуллобластомы, геминогенный опухоли шишковидной железы, менингеомы, менингеальные саркомы, нейрофибромы и швиномы; рак кишечника, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак шейки матки, рак матки, рак легких, рак яичников, рак яичек, рак щитовидной железы, астроцитомы, рак пищевода, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак печени, рак толстой кишки, меланома; карциноаркому, болезнь Ходжкина, опухоль Вильма и тератокарциномы. Дополнительные раковые заболевания, которые могут подвергаться лечению с использованием соединений по настоящему изобретению, включают, например, острый лимфобластный лейкоз Т-линии (Т-ОЛЛ), лимфобластную лимфому Т-линии (Т-ЛЛ), периферическую Т-клеточную лимфому, Т-клеточные лейкозы взрослых, пре-В ОЛЛ, пре-В лимфомы, В-крупноклеточную лимфому, лимфому Беркитта, В-клеточную ОЛЛ,

положительный по филаделфийской хромосоме ОЛЛ и положительный по филаделфийской хромосоме ХМЛ.

[0403] В конкретном дополнительном варианте осуществления рак представляет собой рак SMARCA2 и/или SMARCA4-зависимый рак.

[0404] Согласно некоторым вариантам осуществления рак содержит мутацию SMARCA4.

[0405] В конкретном варианте осуществления в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение биспецифической формулы для применения в заболеваниях или расстройствах, зависящих от SMARCA2 и/или SMARCA4, которые представляют собой рак.

[0406] Соединения по настоящему изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить для лечения любого из описанных заболеваний, по отдельности или в комбинации с медикаментозным лечением. Медикаментозное лечение включает, например, хирургическое вмешательство и радиотерапию (*например*, гамма-излучение, нейтронную лучевую терапию, электронно-лучевую терапию, протонную терапию, брахитерапию, радионуклидную терапию).

[0407] В других аспектах соединения по настоящему изобретению, а также содержащие их фармацевтические композиции можно вводить для лечения любого из описанных заболеваний, по отдельности или в комбинации с одним или более другими агентами.

[0408] В других способах соединения по настоящему изобретению, а также содержащие их фармацевтические композиции можно вводить в комбинации с агонистами агентов ядерных рецепторов.

[0409] В других способах соединения по настоящему изобретению, а также содержащие их фармацевтические композиции можно вводить в комбинации с антагонистами агентов ядерных рецепторов.

[0410] В других способах соединения по настоящему изобретению, а также содержащие их фармацевтические композиции можно вводить в комбинации с антипролиферативным агентом.

Комбинированная терапия

[0411] Для лечения рака и других пролиферативных заболеваний соединения по изобретению можно использовать в комбинации с химиотерапевтическими агентами, агонистами или антагонистами ядерных рецепторов или другими антипролиферативными агентами. Соединения по изобретению также можно применять в комбинации с

медикаментозной терапией, такой как хирургическое вмешательство или радиотерапия, например, гамма-излучение, нейтронная лучевая терапия, электронно-лучевая терапия, протонная терапия, брахитерапия, радионуклидная терапия. Примеры подходящих химиотерапевтических агентов включают любые из следующих: абареликс, алдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, полностью транс-ретиноевая кислота, алтретамин, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназа, азацитидин, бендамустин, бевацизумаб, бексаротен, блеомицин, бортезомиб, бусульфан внутривенный, бусульфан пероральный, калюстерон, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, далтепарин натрия, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, денилейкин, денилейкин дифтитокс, дексразоксан, доцетаксел, доксорубицин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозида фосфат, этопозид, экземестан, фентанила цитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, флуороурацил, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб озогамицин, госерелина ацетат, гистрелина ацетат, ибритумомаб тиуксетан, идарубицин, ифосфамид, иматиниба мезилат, интерферон альфа 2а, иринотекан, лапатиниба дитозилат, леналидомиб, летрозол, лейковорин, лейпролида ацетат, левамизол, ломустин, меклоретамин, мегэстрола ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексан, метоксален, митомицин С, митотан, митоксантрон, нандролон фенпропионат, неларабин, нофетумомаб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, панобиностат, панитумомаб, пегаспаргаза, пегфилграстим, пеметрексед динатрия, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, квинакрин, расбуриказа, ритуксимаб, руксолитиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниба малеат, тамоксифен, темозоломид, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, урациловый иприт, валрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин, воринстат и золедронат.

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению можно использовать в комбинации с терапевтическим агентом, нацеленным на эпигенетический регулятор.

Примеры эпигенетических регуляторов включают ингибиторы бромдомена, ингибиторы гистоновых лизин-метилтрансфераз, ингибиторы гистоновых аргининметилтрансфераз, ингибиторы гистоновых деметилаз, ингибиторы гистоновых деацетилаз, ингибиторы гистоновых ацетилаз и ингибиторы ДНК-метилтрансферазы. Ингибиторы гистондеацетилазы включают, например, вориностат. Ингибиторы гистоновых

аргининметилтрансфераз включают ингибиторы белковых аргининметилтрансфераз (PRMT), таких как PRMT5, PRMT1 и PRMT4. Ингибиторы ДНК-метилтрансферазы включают ингибиторы DNMT1 и DNMT3.

Для лечения рака и других пролиферативных заболеваний соединения по изобретению можно использовать в комбинации с препаратами таргетной терапии, включая ингибиторы янус-киназы (например, руксолитиниб), ингибиторы фосфоинозитид-3-киназы, включая селективные ингибиторы PI3K-дельта и ингибиторы PI3K широкого спектра, ингибиторы MEK, ингибиторы циклин-зависимой киназы, включая ингибиторы CDK4/6 и ингибиторы CDK9, ингибиторы BRAF, ингибиторы mTOR, ингибиторы протеасом (например, бортезомиб, карфилзомиб), ингибиторы HDAC (например, панобиностат, вориностат), ингибиторы белка ДНК-метилтрансферазы, дексаметазон, ингибиторы семейства бром- и экстратерминальных доменов (BET), ингибиторы ВТК (например, ибрутиниб, акалабрутиб), ингибиторы BCL2 (например, венетоклакс), ингибиторы PARP, ингибиторы FLT3 или ингибиторы LSD1.

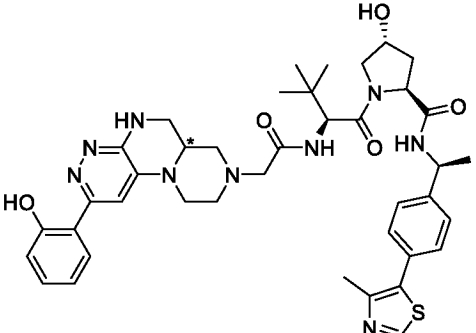
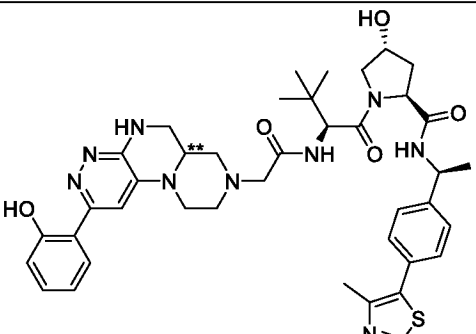
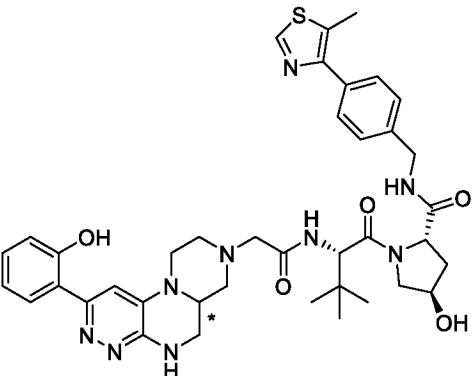
[0412] В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1, например, моноклональное антитело к PD-1. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб (также известный как МК-3475) или PDR001. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения антитело к PD1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1, например моноклональное антитело к PD-L1. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-L1 представляет собой атезолизумаб, дурвалумаб или BMS-935559. В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4, например, антитело к CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб.

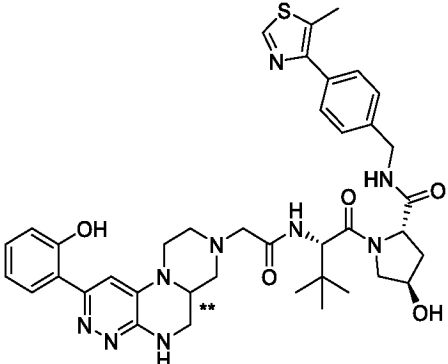
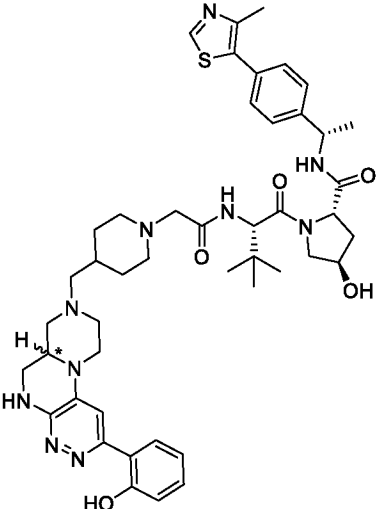
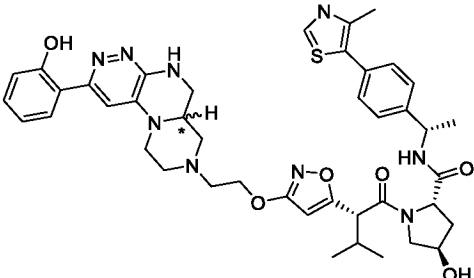
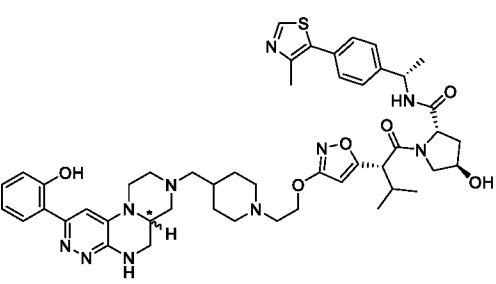
[0413] В некоторых вариантах осуществления агент представляет собой алкилирующий агент, ингибитор протеасом, кортикостероид или иммуномодулирующий агент. Примеры алкилирующего агента включают циклофосфамид (CY), мелфалан (MEL) и бендамустин. В некоторых вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид представляет собой

дексаметазон (DEX). В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующий агент представляет собой леналидомид (LEN) или помалидомид (POM).

[0414] Соединения по настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, те, которые приведены в Таблице 1.

Таблица 1.

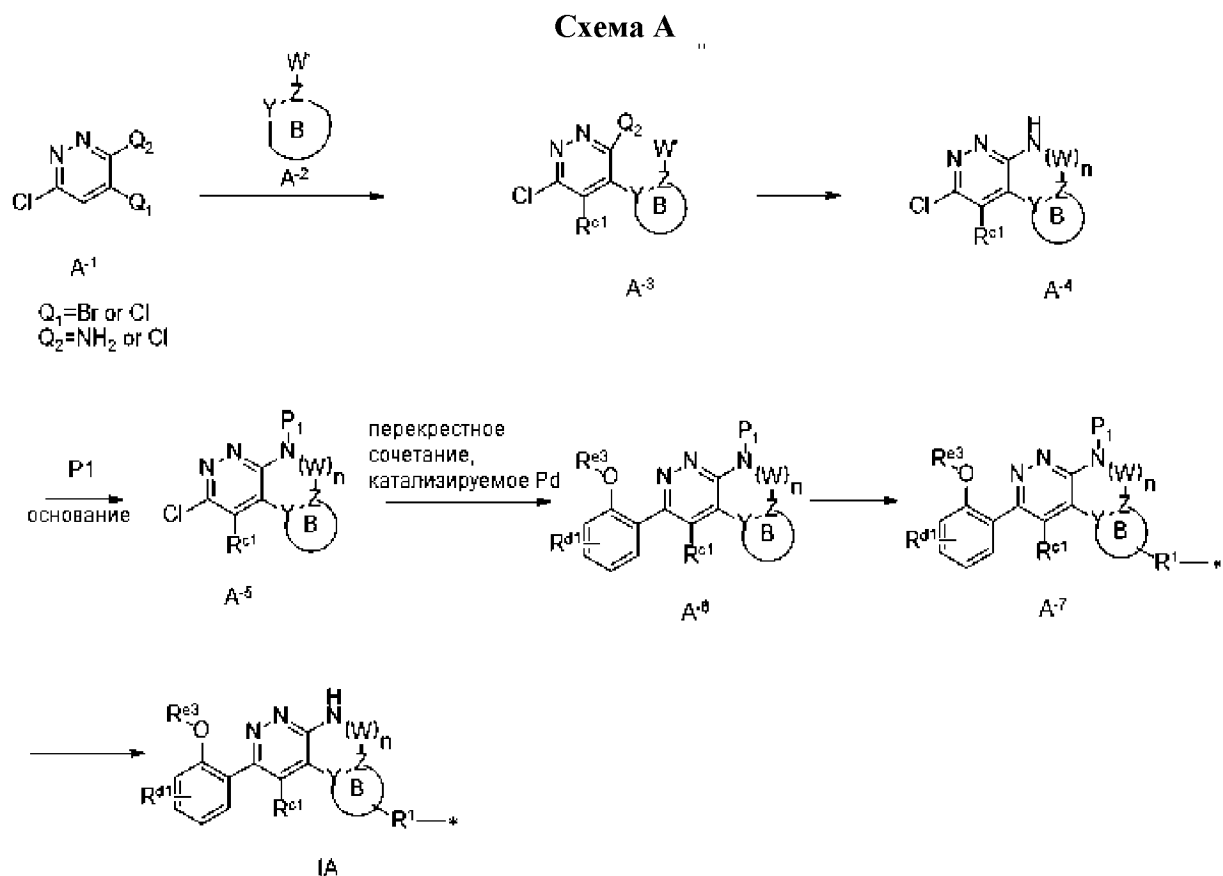
Прим.	Структура	Название
1a		<p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокси-1-((2<i>S</i>)-2-(2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-<i>N</i>-((<i>S</i>)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (диастереомер 1 - *)</p>
1b		<p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокси-1-((2<i>S</i>)-2-(2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-<i>N</i>-((<i>S</i>)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (диастереомер 2 - **)</p>
2a		<p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокси-<i>N</i>-[[4-(5-метил-1,3-тиазол-4-ил)фенил]метил]-1-[(2<i>S</i>)-2-[[2-[4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадец-2,4,6-триен-12-ил]ацетил]амино]-3,3-диметилбутаноил]пирролидин-2-карбоксамид (диастереомер 1 - *)</p>

<p>2b</p>		<p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокси-N-[[4-(5-метил-1,3-тиазол-4-ил)фенил]метил]-1-[(2<i>S</i>)-2-[[2-[4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадец-2,4,6-триен-12-ил]ацетил]амино]-3,3-диметилбутаноил]пирролидин-2-карбоксамид (диастереомер 2 - **)</p>
<p>3</p>		<p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокси-1-((2<i>S</i>)-2-(2-(4-((2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((<i>S</i>)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (Смесь диастереомеров при *)</p>
<p>4</p>		<p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокси-1-((2<i>R</i>)-2-(3-(2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)этоксизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((<i>S</i>)-1-(4-(4-метил-1)-λ³,3λ²-тиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (Смесь диастереомеров при *)</p>
<p>5</p>		<p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокси-1-((2<i>S</i>)-2-(3-(2-(4-((2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиазиномпиазино [2,3-с]пиадазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этоксизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((<i>S</i>)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (Смесь диастереомеров при *)</p>

6		<p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокси-1-((2<i>S</i>)-2-(4-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)бутанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-<i>N</i>-((<i>S</i>)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (Смесь диастереомеров при *)</p>
---	--	--

ПРИМЕРЫ

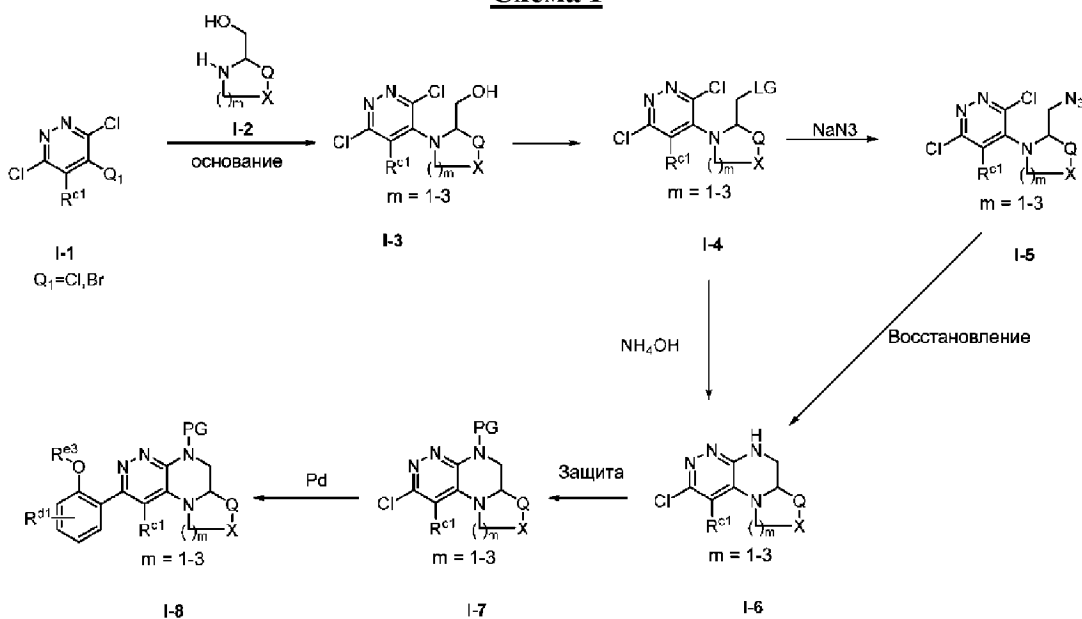
[0415] Соединения по изобретению могут быть получены с использованием общих процедур, описанных ниже.



[0416] Соединения Формулы (IA) могут быть синтезированы, например, с помощью последовательностей, изображенных на схеме А. Сочетание между соединениями А-1 и А-2 через реакцию S_NAr или катализируемое Pd перекрестное сочетание дает соединение А-3. Следующее внутримолекулярное взаимодействие S_NAr или образование амида могут давать циклический продукт А-4. Введение защитной группы для облегчения

металлоорганического введения Ag посредством, *например*, условий реакции Судзуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как, но не ограничиваясь им, тетраис(трифенилфосфин)палладий (0) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекса с дихлорметаном и основания (например, карбонатное основание)) с использованием соответствующей бороновой кислоты или сложного эфира или других катализируемых Pd реакций дает **A-6**. Введение R¹ с помощью соответствующих способов синтеза (таких как, но не ограничиваясь ими, реакция S_N2, реакция S_NAr, восстановительное аминирование, реакция Бухвальда, образование амида, реакция Мицунобу, реакция обмена олефина и т. д.) может давать соединение **A-7**. Защитные группы на **A-7** могут быть удалены с использованием стандартных условий для получения соединений **IA**.

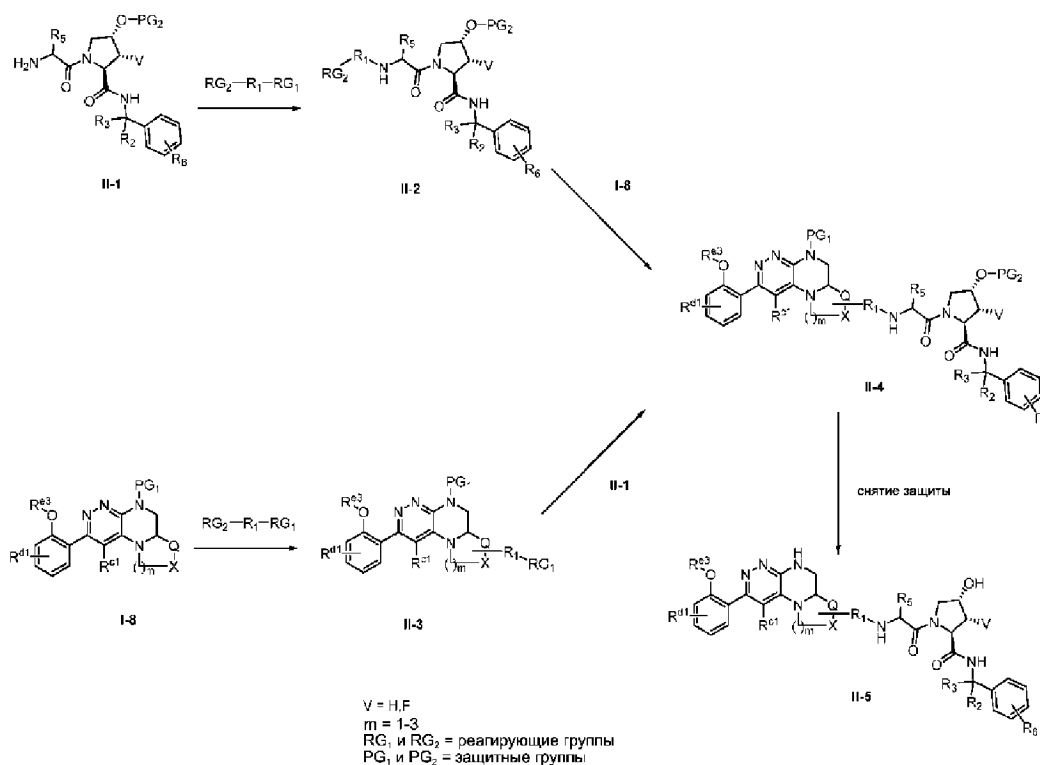
Схема I



[0417] Соединения формулы **I-8** могут быть синтезированы с помощью, например, последовательностей, изображенных на схеме I. Реакция S_NAr между **I-1** и соединением **I-2** в присутствии основания (например, Cs₂CO₃, NaHCO₃, ДИПЭА) при повышенных температурах может давать спирт **I-3**. Преобразование гидроксильной группы **I-3** в замещаемую группу (LG) в соответствующих условиях (таких как, но не ограничиваясь ими, обработка SOCl₂ или CBr₄/PPh₃ или MsCl/Et₃N) может давать соединения **I-4**. Обработка **I-4** с помощью NaN₃ дает соединения **I-5**. Восстановление азидной группы соединений **I-5** с использованием PPh₃ или Pd/H₂ до соответствующих аминов с последующей внутримолекулярной циклизацией дает соединения **I-6**. В альтернативном

варианте соединения **I-4** могут быть обработаны гидроксидом аммония при повышенных температурах с получением соединений **I-6**. Защита группы -NH соответствующей группой (например, Boc, SEM, Bn и т. д.) может давать соединения **I-7**, которые могут быть преобразованы в соединения **I-8** в стандартных условиях Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как, но не ограничиваясь им, тетраакс(трифенилфосфин)палладий (0) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекса с дихлорметаном и основания (например, карбонатного основания)) с использованием соответствующей бороновой кислоты или сложного эфира (например, 2-гидроксифенилбороновой кислоты).

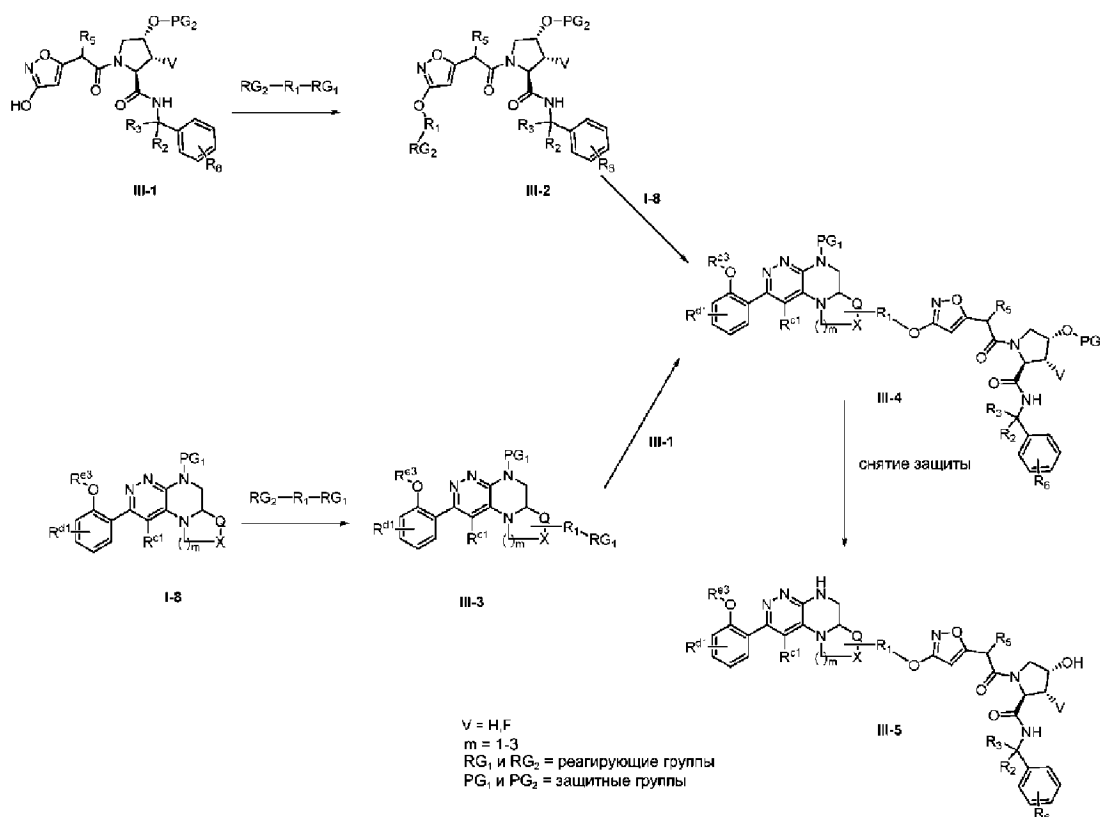
Схема II



[0418] Соединения формулы **II-5** могут быть синтезированы, например, с помощью последовательностей, изображенных на схеме II. Сочетание соединений **II-1** с R_1 с применением соответствующих способов синтеза (таких как, но не ограничиваясь, образование амида, реакция $\text{S}_{\text{N}}2$, восстановительное аминирование и т. д. например, RG_1 представляет собой замещаемую группу, такую как бромид, и замещаемую амином **II-1**) может давать соединения **II-2**. Соединения **I-8** можно вводить с использованием соответствующих способов синтеза (например, но не ограничиваясь, реакцию $\text{S}_{\text{N}}2$, реакцию $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$, восстановительное аминирование, реакцию Бухвальда, образование амида,

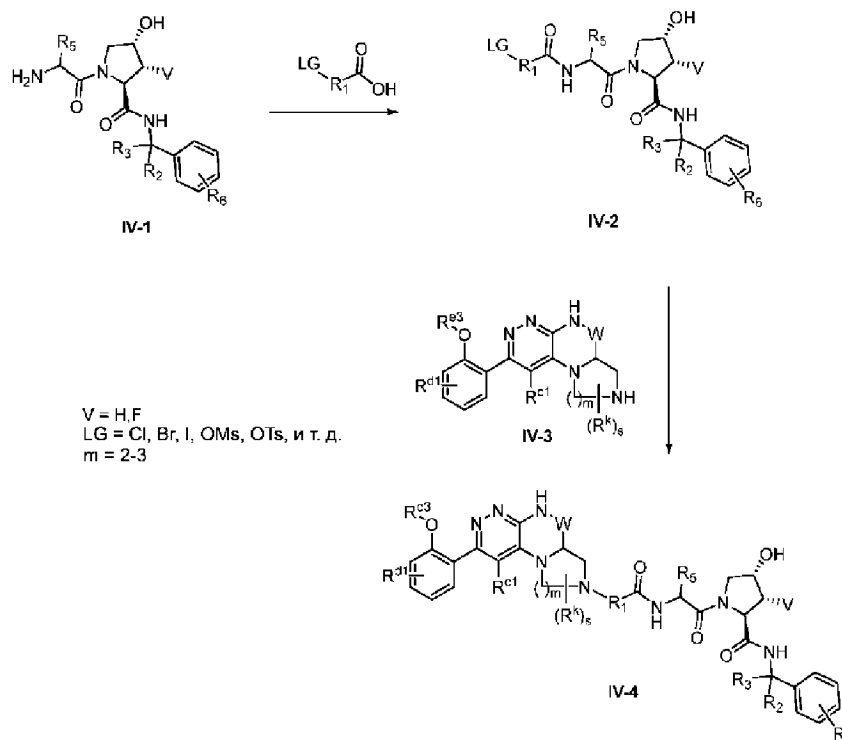
реакцию Мицунобу, реакцию обмена олефина и т. д.) с получением соединений **II-4**. В альтернативном варианте синтез **II-4** может быть выполнен путем сочетания **I-8** с R_1 с последующим введением **II-1** с применением соответствующих способов синтеза, упомянутых выше. Удаление защитных групп может давать соединения Формулы **II-5**.

Схема III



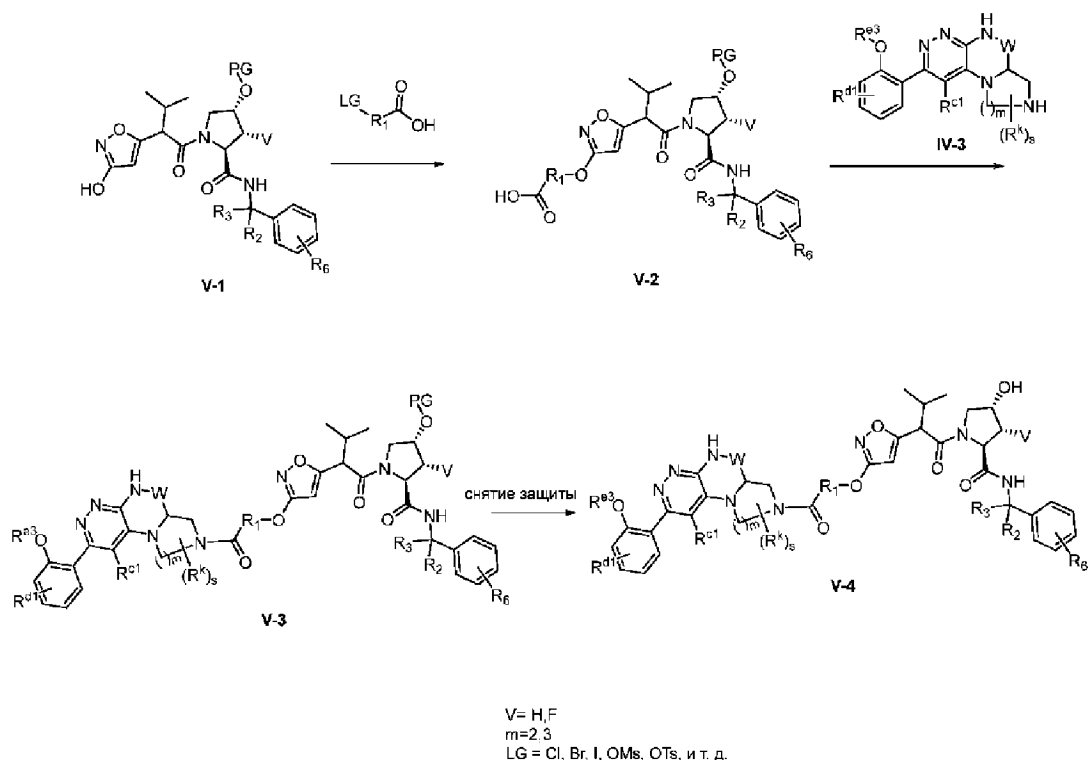
[0419] Соединения Формулы **III-5** могут быть синтезированы, например, с помощью последовательностей, изображенных на схеме III. Сочетание соединений **III-1** с R_1 с использованием соответствующих способов синтеза (например, но не ограничиваясь, реакцию S_N2 , реакцию S_NAr , реакцию Мицунобу и т. Д.) может давать соединения **III-2**. Соединения **I-8** можно вводить с использованием соответствующих способов синтеза (например, но не ограничиваясь, реакцию S_N2 , реакцию S_NAr , восстановительное аминирование, реакцию Бухвальда, образование амида, реакцию Мицунобу, реакцию обмена олефина и т. д.) с получением соединений **III-4**. В альтернативном варианте синтез **III-4** может быть выполнен путем сочетания **I-8** с R_1 с последующим введением промежуточных соединений **III-1** с применением соответствующих способов синтеза, упомянутых выше. Удаление защитных групп может давать соединения Формулы **III-5**.

Схема IV



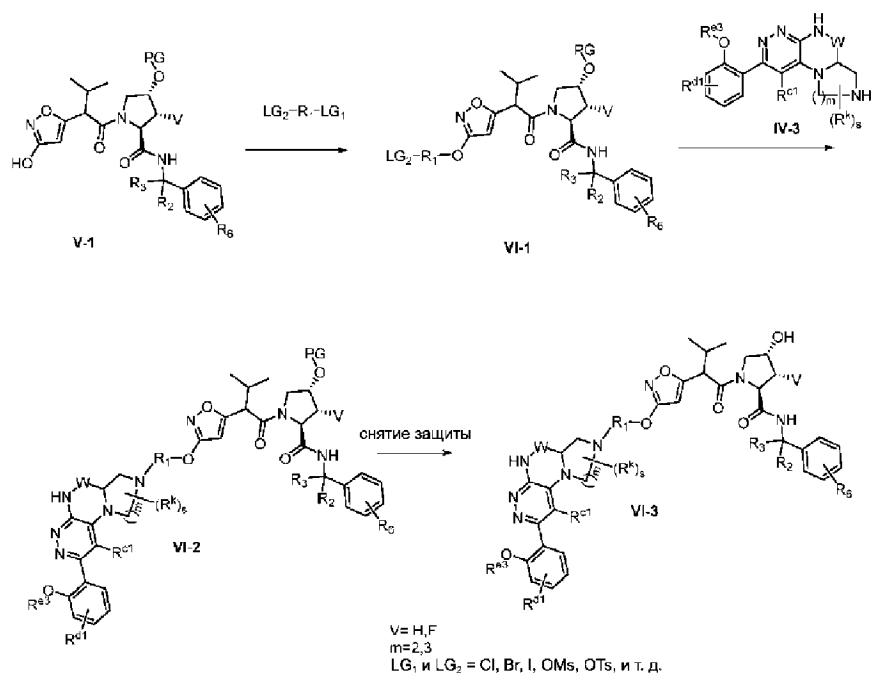
[0420] Соединения Формулы **IV-4** могут быть синтезированы с помощью, например, последовательностей, изображенных на схеме IV. Сочетание соединений **IV-1** с кислотами в стандартных условиях реакции амидного сочетания (например, обработки соответствующим основанием, таким как ДИПЭА или Et_3N и в присутствии агентов сочетания, таких как НАТУ, НОВт или РуВОР) дают амиды **IV-2**. Нуклеофильное введение соединений **IV-3** в основных условиях (например, в присутствии карбоната, ДИПЭА, Et_3N и т. д.) могут давать соединения Формулы **IV-4**.

Схема V



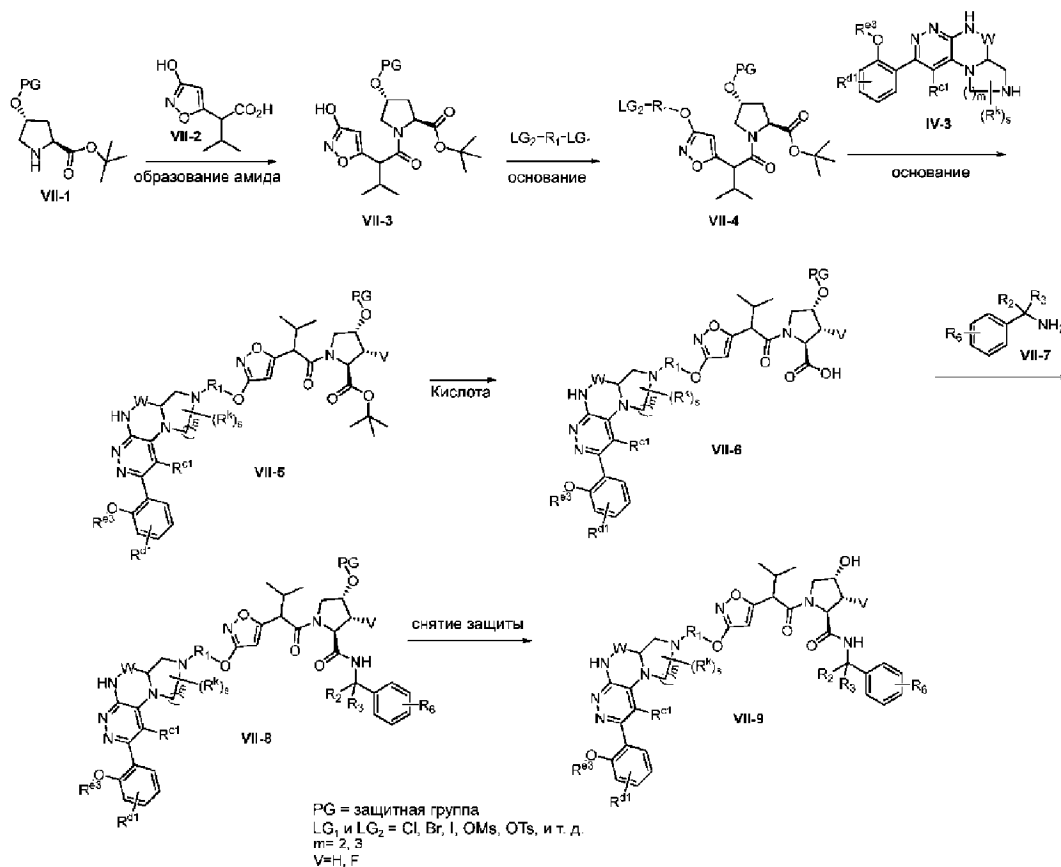
[0421] Пример синтеза для получения соединения **V-4** представлен на схеме V. Нуклеофильное замещение галогеналкилкислот соединениями **V-1** в основных условиях (например, в присутствии карбоната, ДИПЭА, Et₃N и т. д.) могут давать простые эфиры **V-2**. Сочетание аминов **IV-3** с карбоновыми кислотами **V-2** в стандартных условиях сочетания амидов (например, обработки соответствующим основанием, таким как ДИПЭА или триметиламин, и в присутствии связующих агентов, таких как НАТУ, НОВт или РуВОР), может давать амиды **V-3**. Удаление защитной группы с использованием соответствующих условий может давать соединения Формулы **V-4**.

Схема VI



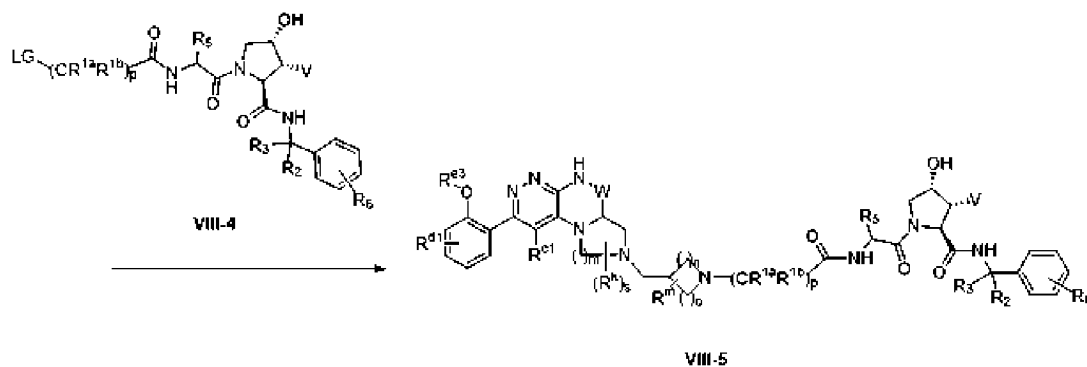
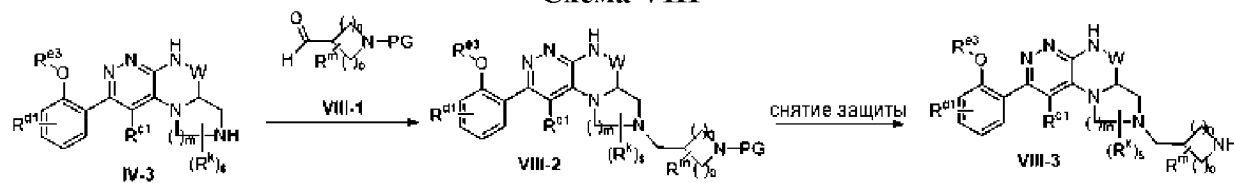
[0422] Пример синтеза для получения соединения **VI-3** изображен на схеме VI. Нуклеофильное замещение алкилдигалогенида спиртом **V-1** в основных условиях (например, в присутствии карбоната, ДИПЭА, Et₃N и т. д.) может давать простые эфиры **VI-1**. Нуклеофильное замещение **VI-1**, в котором LG₂ представляет собой замещаемую группу, такую как галоген, амином **IV-3** в основных условиях (например, в присутствии карбоната, ДИПЭА, Et₃N и т. д.) может давать соединения **VI-2**. Удаление защитной группы в соответствующих условиях может давать соединения Формулы **VI-3**.

Схема VII

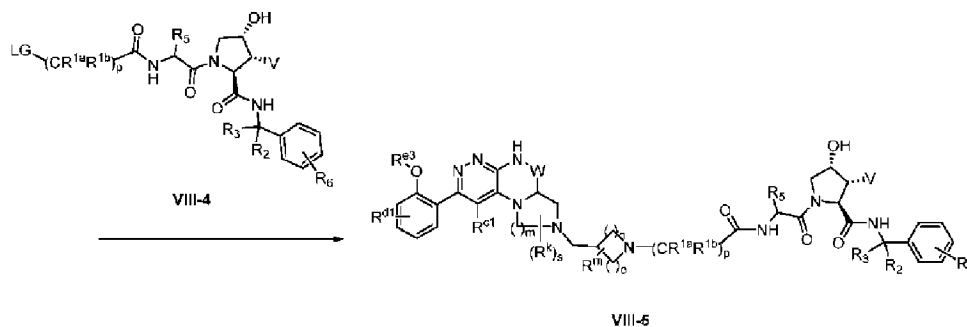
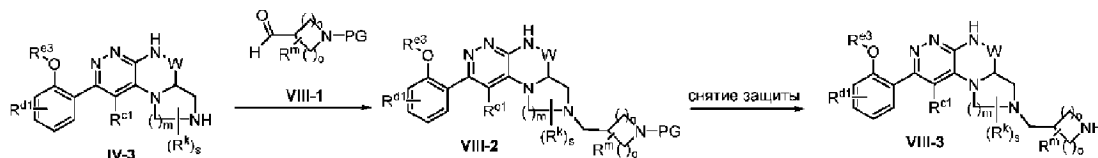


[0423] Соединения Формулы VII-9 могут быть синтезированы, например, с помощью последовательностей, изображенных на схеме VII. Сочетание амина VII-1 с карбоновой кислотой VII-2 в стандартных условиях реакции амидного сочетания (обработки соответствующим основанием, таким как, но не ограничиваясь, ДИПЭА или триметиламин, и в присутствии агентов сочетания, таких как НАТУ, НОВт или РубОР) дает амиды VII-3. Нуклеофильное замещение VII-3 алкилдигалогенидом в основных условиях (например, в присутствии карбоната, ДИПЭА, Et₃N и т. д.) может давать соединения VII-4. Второе нуклеофильное замещение VII-4, в котором LG₂ представляет собой галоген, IV-3 в основных условиях (например, в присутствии карбоната, ДИПЭА, Et₃N и т. д.) может давать соединения VII-5. Гидролиз трет-бутилового эфира с использованием соответствующих условий может давать соединения VII-6. Сочетание соединений VII-6 с соединениями VII-7 в стандартных условиях реакции амидного сочетания, таких как основание (например, ДИПЭА или триметиламин) и в присутствии сочетания (например, НАТУ, НОВт или РубОР) может давать амиды VII-8. Снятие защиты VII-8 может давать соединения Формулы VII-9.

Схема VIII



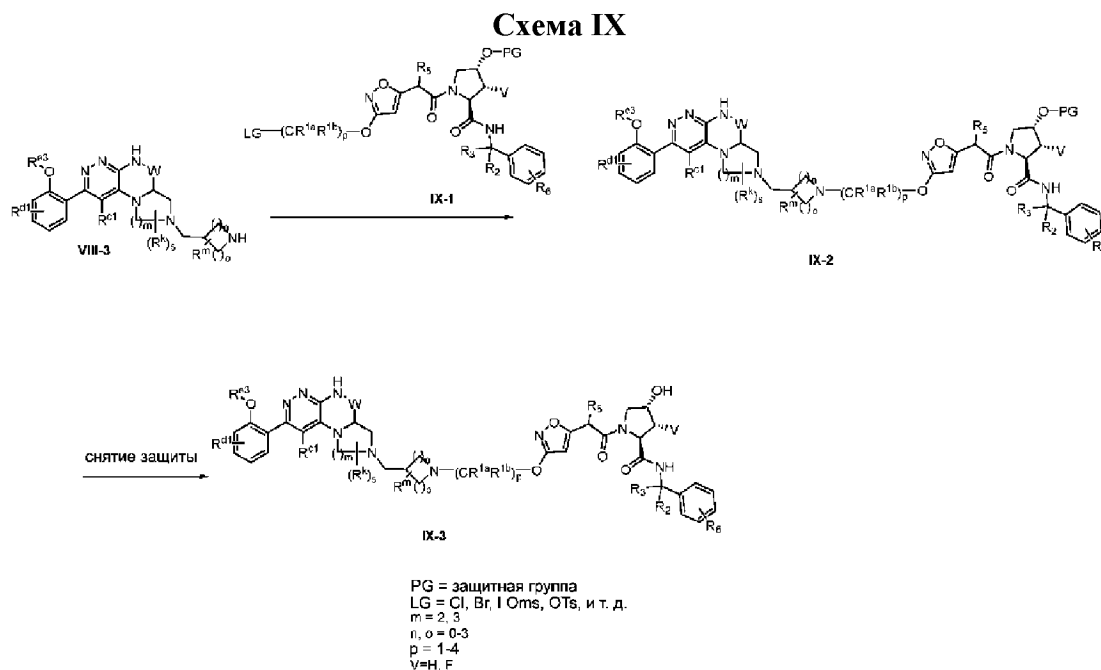
PG = защитная группа
 LG = Cl, Br, I, OMs, OTs, и т.д.
 m = 2, 3
 n, o = 0-3
 p = 1-4
 V = H, F



PG = защитная группа
 LG = Cl, Br, I, OMs, OTs, и т.д.
 m = 2, 3
 n, o = 0-3
 p = 1-4
 V = H, F

[0424] Соединения Формулы VIII-5 могут быть синтезированы с помощью, например, последовательностей, изображенных на схеме VIII. Восстановительное аминирование между соединениями IV-3 и VIII-1 может давать соединения VIII-2. Удаление защитных

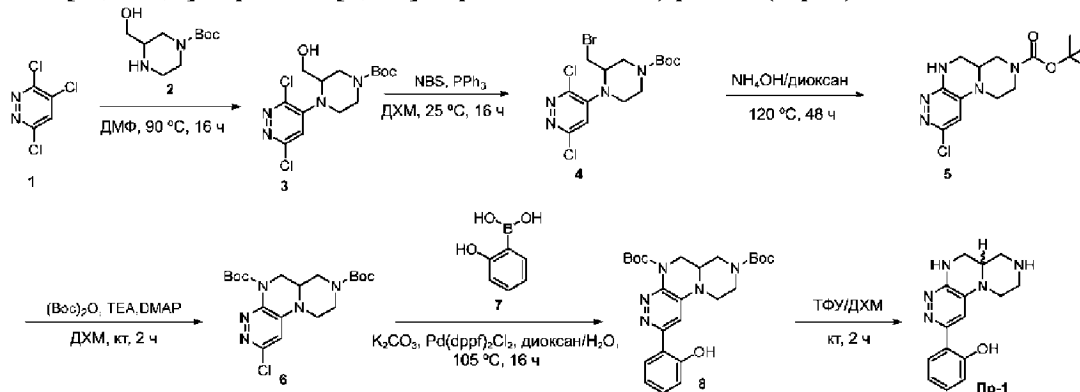
групп с последующим нуклеофильным замещением VIII-4, в котором LG представляет собой галоген, VIII-3 в основных условиях (например, в присутствии карбоната, ДИПЭА, Et₃N и т. д.) может давать соединения Формулы VIII-5.



[0425] Соединения Формулы IX-3 могут быть синтезированы, как изображено на схеме IX. Нуклеофильное замещение IX-1, в котором LG представляет собой галоген, VIII-3 в основных условиях (например, в присутствии карбоната, ДИПЭА, Et₃N и т. д.) может давать соединения IX-2. Удаление защитных групп может давать соединения Формулы IX-3.

Синтез промежуточных соединений

Промежуточное соединение 1-(6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол (Пр-1).



Стадия а. Синтез *трет*-бутил 4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (3).

[0426] К раствору пент-4-ин-1-ола (5,0 г, 59,4 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пирана (10 г, 118 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0 °С добавляли пиридин (9,6 мл, 118 ммоль) и TsOH (22,6 г, 118 ммоль), смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов. Остаток промывали водой (20 мл X 2), затем насыщенным раствором соли (20 мл). Затем органические слои отделяли и высушивали (MgSO₄), после чего концентрировали до сухого остатка. Затем неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (размер 100–200 меш, элюировали ПЭ:EtOAc = 20:1) с получением *трет*-бутил-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (3) (2,0 г, 11,8 ммоль, выход 20 %) в виде маслянистого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (DMCO, 400 МГц): δ 4,54-4,52 (t, 1H), 3,75-3,71 (m, 2H), 3,43-3,35 (m, 2H), 2,72-2,71 (t, 1H), 2,23-2,22 (m, 2H), 1,70-1,59 (m, 4H), 1,47-1,39 (m, 4H).

Стадия б. Синтез *трет*-бутил-3-(бромметил)-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (4).

[0427] К раствору N-бромсукцинимиды (2,0 г, 11,3 ммоль) и *трет*-бутил-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (3) (4,1 г, 11,3 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли трифенилфосфин (5,9 мг, 22,6 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Смесь промывали водой (50 мл), концентрировали в вакууме, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc = 2:1) с получением *трет*-бутил-3-(бромметил)-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (4) (3,2 г, 7,5 ммоль, выход 66,5 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС вычисл. для C₁₄H₁₉BrCl₂N₄O₂: 426,1; Обнаружено: ЖХМС [M+H]: 427,1.

[0428] Стадия с. Синтез *трет*-бутил-2-хлор-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбоксилата (5). Смесь раствора *трет*-бутил-3-(бромметил)-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (4) (1,1 г, 2,6 ммоль) в растворе гидроксида аммония (20 мл, 240 ммоль) и 1,4-диоксане (20 мл) перемешивали при 80 °С в течение 48 ч в автоклаве. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiO₂, 200-300 меш, ПЭ:EtOAc = 1:2) с получением *трет*-бутил-2-хлор-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино [2,3-с]пиридазин-8-карбоксилата (5) (330 мг, 1,0 ммоль, выход

39 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС вычисл. для $C_{14}H_{20}ClN_5O_2$: 325,8; Обнаружено: ЖХМС [M+H]: 326,2.

[0429] Стадия d. Синтез ди-*трет*-бутил-2-хлор-6а,7,9,10-тетрагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-5,8(6Н)-дикарбоксилата (6). К раствору ди-*трет*-бутилдикарбоната (401 мг, 1,8 ммоль) и трет-бутил-2-хлор-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбоксилата (5) (200 мг, 0,61 ммоль) в ДХМ (5 мл) при кт добавляли ДМАП (62 мг, 0,61 ммоль) и триэтиламин (0,4 мл, 2,5 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc = от 20:1 до 5: 1) с получением ди-*трет*-бутил-2-хлор-6а,7,9,10-тетрагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-5,8(6Н)-дикарбоксилата (6) (130 мг, 0,31 ммоль, выход 50 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС вычисл. для $C_{19}H_{28}ClN_5O_4$: 425,9; Обнаружено ЖХМС [M+H]: 426,3.

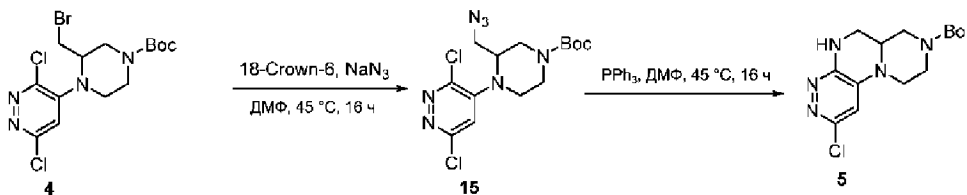
[0430] Стадия e. Синтез ди-трет-бутил-2-(2-гидроксифенил)-6а,7,9,10-тетрагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-5,8(6Н)-дикарбоксилата (8). К раствору ди-*трет*-бутил-2-хлор-6а,7,9,10-тетрагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-5,8(6Н)-дикарбоксилата (6) (130 мг, 0,31 ммоль) и 2-гидроксифенилбороновой кислоты (42 мг, 0,31 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при кт добавляли карбонат калия (84,4 мг, 0,61 ммоль) и $Pd(dppf)_2Cl_2$ (24,9 мг, 0,03 ммоль). Смесь перемешивали при 105 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью гель-хроматографии (SiO_2 , 200-300 меш, ПЭ: EtOAc = 1: 2) с получением ди-*трет*-бутил-2-(2-гидроксифенил)-6а,7,9,10-тетрагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-5,8(6Н)-дикарбоксилата (8) (180 мг, 0,41 ммоль, выход 99,9 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС вычисл. для $C_{25}H_{33}N_5O_5$: 483,5; Обнаружено: ЖХМС [M+H]: 484,3.

Стадия f. Синтез 2-(6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (Пр-1).

[0431] Раствор ди-*трет*-бутил-2-(2-гидроксифенил)-6а,7,9,10-тетрагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-5,8(6Н)-дикарбоксилата (8) (180 мг, 0,37 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) и ТФУ (1,5 мл, 19,6 ммоль) перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Раствор смеси концентрировали в вакууме, остаток добавляли к 5 мл воды, доводили до $pH > 7$ с помощью $NaHCO_3$ (водн.), экстрагировали EtOAc и фильтровали с получением 2-(6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (Пр-1) (70 мг, 0,24 ммоль, выход 64 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС

вычисл. для $C_{15}H_{17}N_5O$: 283,3; Обнаружено: ЖХМС [M+H]: 284,1. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 14,8 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,83-6,86 (m, 2H), 3,92-3,94 (m, 1H), 3,40-3,44 (m, 1H), 3,13-3,15 (m, 2H), 3,00-3,11 (m, 2H), 2,66-2,76 (m, 2H), 2,45-2,50 (m, 1H), 2,28-2,33 (m, 1H).

Альтернативный синтез *трет*-бутил-2-хлор-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбоксилата (5).



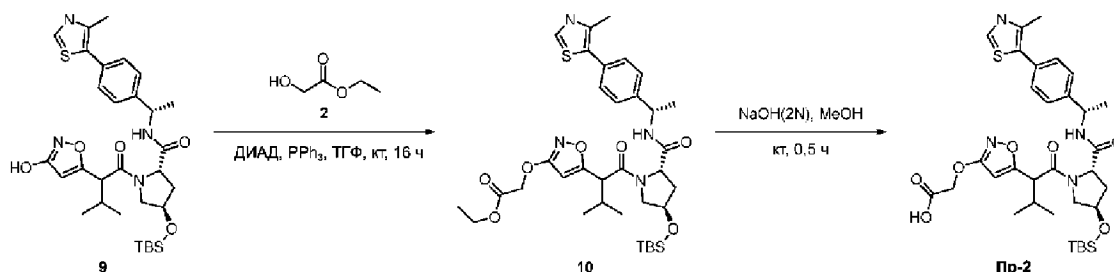
Стадия а. Синтез *трет*-бутил-3-(азидометил)-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (15).

[0432] К раствору *трет*-бутил-3-(бромметил)-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (**4**) (2,7 г, 6,3 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавляли азид натрия (535 мг, 8,2 ммоль) и 18-Crown-6 (1,6 г, 6,3 ммоль), смесь перемешивали при 45 °С в течение 18 ч. К смеси добавляли воду (50 мл) и EtOAc (60 мл). Экстрагировали EtOAc (60 мл X 2). Слой EtOAc концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-3-(азидометил)-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (**15**) (2,0 г, 5,2 ммоль, выход 81 %) в виде маслянистого вещества желтого цвета. ЖХМС рассч. для $C_{14}H_{19}Cl_2N_7O_2$: 387,1; Обнаружено: ЖХМС [M+H]: 388,1.

Стадия б. Синтез *трет*-бутил 2-хлор-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин- 8-карбоксилата (5).

[0433] К раствору *трет*-бутил-3-(азидометил)-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (15) (2,0 г, 5,2 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли трифенилфосфин (1,4 г, 5,2 ммоль), смесь перемешивали при 45 °С в течение 18 ч. Раствор добавляли к смеси воды (60 мл) и EtOAc (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (60 мл X 2), концентрировали в вакууме, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (SiO_2 , 200-300 меш, ПЭ:EtOAc от 10:1 до 1:2) с получением *трет*-бутил-2-хлор-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбоксилата (5) (1500 мг, 4,6 ммоль, выход 89 %) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС вычисл. для $C_{14}H_{20}ClN_5O_2$: 325,1; Обнаружено: ЖХМС [M+H]: 326,2.

Промежуточное соединение 2. 2-((5-(1-((2*S*,4*R*)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((*S*)-1-(4-(4-метил-1-1) λ^3 ,3 λ^2 -тиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)изоксазол-3-ил)окси)уксусная кислота (Пр-2).



Стадия а. Синтез этил-2-((5-(1-((2*S*,4*R*)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((*S*)-1-(4-(4-метил-1-1) λ^3 ,3 λ^2 -тиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)изоксазол-3-ил)окси)ацетата (10).

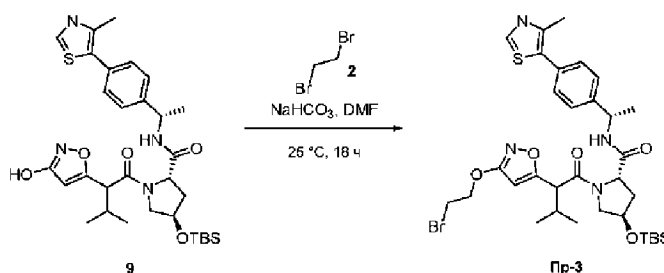
[0434] К раствору (2*S*,4*R*)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-(2-(3-гидроксиизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метил-1-1) λ^3 ,3 λ^2 -тиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (9) (приготовленный с использованием процедуры, описанной в US 2020/0038378, 150 мг, 0,24 ммоль) и этил-2-гидроксиацетата (51 мг, 0,48 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли PPh_3 (128 мг, 0,48 ммоль) и ДИАД (0,15 мл, 0,48 ммоль) при 25 °С, смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Смесь концентрировали, остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ:EtOAc = 1:1) с получением этил-2-((5-(1-((2*S*,4*R*)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((*S*)-1-(4-(4-метил-1-1) λ^3 ,3 λ^2 -тиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)изоксазол-3-ил)окси)ацетата (10) (90 мг, 0,13 ммоль, выход 53 %) в виде маслянистого вещества желтого цвета. ЖХМС вычисл. для $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_7\text{SSi}$ 698,32; Обнаружено: ЖХМС [M+H]: 699,4.

Стадия б. Синтез 2-((5-(1-((2*S*,4*R*)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((*S*)-1-(4-(4-метил-1-1) λ^3 ,3 λ^2 -тиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)изоксазол-3-ил)окси)уксусной кислоты (Пр-2).

[0435] Раствор этил-2-((5-(1-((2*S*,4*R*)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((*S*)-1-(4-(4-метил-1-1) λ^3 ,3 λ^2 -тиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)изоксазол-3-ил)окси)ацетата (10) (90 мг, 0,13 ммоль) в смеси NaOH (10,2 мг, 0,3 ммоль), воды (6,0 мл) и метанола (12,0 мл) перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Смесь доводили до pH 4-5 с помощью HCl (1 Н), экстрагировали EtOAc (40 мл X 2), концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ:EtOAc = 1:1) с

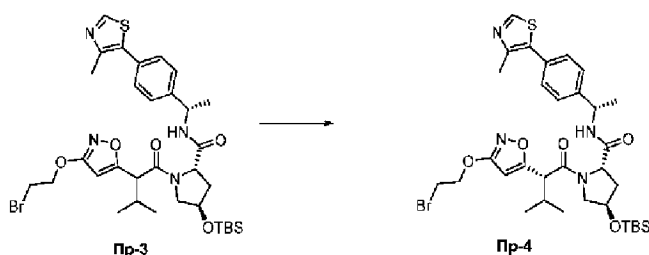
получением 2-((5-(1-((2*S*,4*R*)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((*S*)-1-(4-(4-метил-1-1) $\lambda^3,3\lambda^2$ -тиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)изоксазол-3-ил)окси)уксусной кислоты (**Пр-2**) (45 мг, 0,06 ммоль, выход 52 %) в виде маслянистого вещества желтого цвета. ЖХМС вычисл. для $C_{33}H_{46}N_4O_7SSi$: 670,29; Обнаружено: ЖХМС [M+H]: 671,4.

Промежуточное соединение 3. (2*S*,4*R*)-1-(2-(3-(2-бромэтокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-N-(((*S*)-1-(4-(4-метил-1-1) $\lambda^3,3\lambda^2$ -тиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (Пр-3).



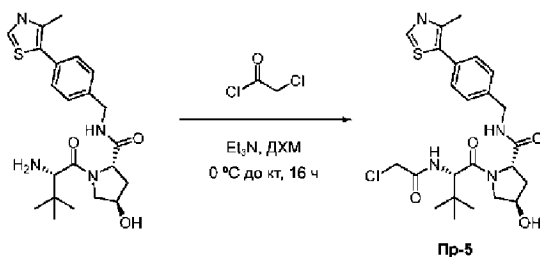
[0436] К раствору (2*S*,4*R*)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-(2-(3-гидроксиизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-(((*S*)-1-(4-(4-метил-1-1) $\lambda^3,3\lambda^2$ -тиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (**9**) (полученный с использованием процедуры, описанной в US 2020/0038378, 100 мг, 0,16 ммоль) и 1,2-дибромэтана (45 мг, 0,24 ммоль) в ДМФ (3 мл), при 25 °С добавляли NaHCO_3 (60 мг, 0,67 ммоль), смесь перемешивали при 30 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь поглощали EtOAc (20 мл), и органические слои промывали водой (20 мл X 3) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Затем органические слои отделяли и высушивали (MgSO_4), после чего концентрировали до сухого остатка. Затем неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (EtOAc : ПЭ = 2: 1) с получением (2*S*,4*R*)-1-(2-(3-(2-бромэтокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-N-(((*S*)-1-(4-(4-метил-1-1) $\lambda^3,3\lambda^2$ -тиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (**Пр-3**) (50 мг, 0,07 ммоль, выход 51 %) в виде липкого бесцветного твердого вещества. ЖХМС вычисл. для $C_{33}H_{47}BrN_4O_5SSi$: 718,2; Обнаружено: ЖХМС [M+H]: 719,3.

Промежуточное соединение 4. (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(3-(2-бромэтокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-N-(((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (Пр-4).



[0437] (2*S*,4*R*)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-(2-(3-гидроксиизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метил-1 λ^3 ,3 λ^2 -тиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (**Пр-3**) отделяли с помощью препаративной ВЭЖХ (элюирование с помощью $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ (0,1% УК) от 50 % до 90 %) с получением (2*S*,4*R*)-1-(2-(3-(2-бромэтокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метил-1 λ^3 ,3 λ^2 -тиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (30 мг, 0,04 ммоль, выход 25 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС вычисл. для $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{BrN}_4\text{O}_5\text{SSi}$: 718,2; Обнаружено: ЖХМС [M+H]: 719,2.

Промежуточное соединение 5. (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(2-хлорацетида)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-*N*-(4-(4-метил-1 λ^3 ,3 λ^2 -тиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид (Пр-5).

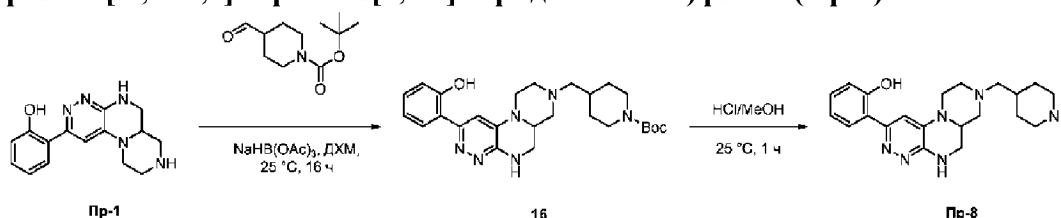


[0438] К раствору (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-*N*-(4-(4-метил-1 λ^3 ,3 λ^2 -тиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид (полученного с использованием процедуры, описанной в WO 2018/0140809, 500 мг, 1,2 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли ТЭА (0,81 мл, 5,8 ммоль), реакционную смесь охлаждали до 0 °C, добавляли раствор хлорацетилхлорида (262 мг, 2,3 ммоль) в ДХМ (2 мл), реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь промывали водой (10 мл X 2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (размер 100–200 меш, элюировали ДХМ:MeOH = 25:1) с получением (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(2-хлорацетида)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-*N*-(4-(4-метил-1 λ^3 ,3 λ^2 -тиазол-5-ил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид (**Пр-5**) (520 мг, 0,98 ммоль, выход 84 %) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС вычисл. для $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$: 507,0; Обнаружено: ЖХМС [m/z]: 507,2.

Промежуточные соединения в Таблице ниже получали способом, применяемым при получении Пр-5:

Пр.	Структура	Название	МФ	ЖХМС (M+H)
Пр-6		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(2-хлорацетиламино)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((<i>S</i>)-1-(4-(4-метил-1λ ³ ,3λ ² -тиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид	C ₂₅ H ₃₃ ClN ₄ O ₄ S	521,1
Пр-7		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-((<i>S</i>)-2-(3-хлорпропанамидамино)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((<i>S</i>)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид	C ₂₆ H ₃₅ ClN ₄ O ₄ S	535,13
Пр-10		2-хлорэтил-((<i>S</i>)-1-((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-гидрокси-2-(((<i>S</i>)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамат	C ₂₆ H ₃₅ ClN ₄ O ₅ S	551,1

Промежуточное соединение 8. 2-(8-(пиперидин-4-илметил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-2-ил)фенол (Пр-8).



Стадия а. Синтез *трет*-бутил 4-((2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (16).

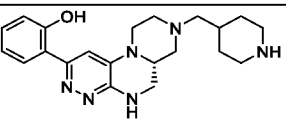
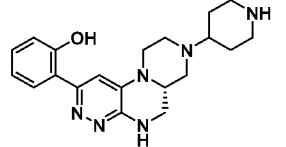
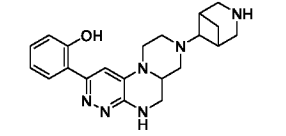
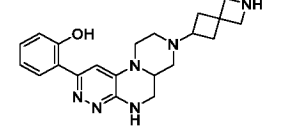
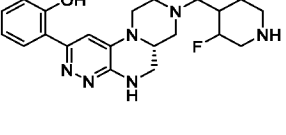
[0439] К раствору 1-Вос-пиперидин-4-карбоксальдегида (63,2 мг, 0,30 ммоль) и 2-(6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино [2,3-с]пиадазин-2-ил)фенол (Пр-1) (56 мг, 0,20 ммоль) в ДХМ (10 мл) при кт добавляли NaBH(OAc)₃ (0,12 мл, 0,59 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ТСХ (MeOH:ДХМ = 1:10) с получением *трет*-бутил-4-((2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (16) (60 мг, 0,12 ммоль, выход 63 %) в

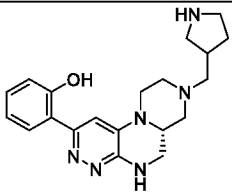
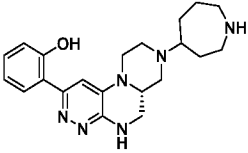
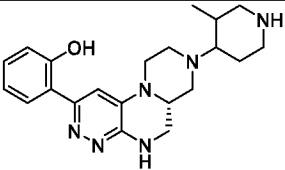
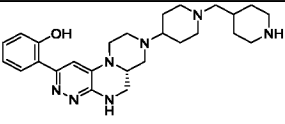
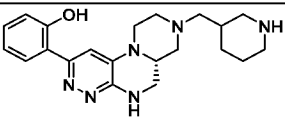
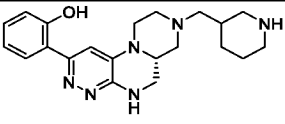
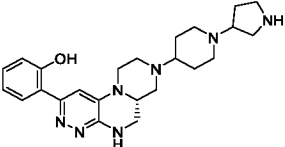
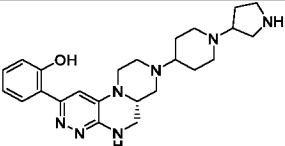
виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС вычисл. для C₂₆H₃₆N₆O₃: 480,3;
Обнаружено: ЖХМС [m/z] = 481,3.

Стадия в. Синтез 2-(8-(пиперидин-4-илметил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол (Пр-8).

[0440] К раствору *трет*-бутил-4-((2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (**16**) (60 мг, 0,12 ммоль) в метаноле (3 мл) при кт добавляли HCl (0,07 мл, 0,37 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением 2-(8-(пиперидин-4-илметил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол (*Пр-8*) (60 мг, 0,11 ммоль, выход 91 %) в виде твердого вещества. ЖХМС вычисл. для C₂₁H₂₈N₆O 380,2; Обнаружено: ЖХМС [m/z] = 381,2.

Промежуточные соединения в Таблице ниже получали способом, применяемым при получении Пр-8, с использованием соответствующих исходных материалов:

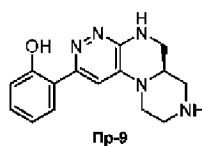
Пр.	Структура	Название	Вычисл. (M+H) ⁺ m/z	Обнаружено (M+H) ⁺ m/z
Пр-8а		(S)-2-(8-(пиперидин-4-илметил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	381,2	381,2
Пр-11		(S)-2-(8-(пиперидин-4-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	367,2	367,3
Пр-14		2-(8-(3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	379,2	379,3
Пр-15		2-(8-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	379,2	379,2
Пр-16		2-(((6аS)-8-(3-фторпиперидин-4-ил)метил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	399,2	399,3

Пр-17		2-((6aS)-8-(пирролидин-3-илметил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-2-ил)фенол	367,2	367,2
Пр-18		2-((6aS)-8-(азепан-4-ил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-2-ил)фенол	381,2	381,2
Пр-21		2-((6aS)-8-(3-метилпиперидин-4-ил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-2-ил)фенол	381,2	381,2
Пр-22		(S)-2-(8-(1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-2-ил)фенол	464,3	464,2
Пр-25	 Диастереомер 1	2-((6aS)-8-(пиперидин-3-илметил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-2-ил)фенол	381,2	381,3
Пр-26	 Диастереомер 2	2-((6aS)-8-(пиперидин-3-илметил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-2-ил)фенол	381,2	381,2
Пр-29	 Диастереомер 1	2-((6aS)-8-(1-(пирролидин-3-ил)пиперидин-4-ил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-2-ил)фенол	436,3	436,2
Пр-30	 Диастереомер 2	2-((6aS)-8-(1-(пирролидин-3-ил)пиперидин-4-ил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-2-ил)фенол	436,3	436,2

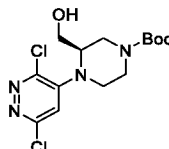
Пр-42		2-((6aS)-8-(пиперидин-3-ил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	367,2	367,4
Пр-43		(S)-2-(8-(4-аминоциклогексил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	381,2	381,4
Пр-44		(S)-2-(8-([1,4'-бипиперидин]-4-ил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	450,3	450,3
Пр-46	 (смесь 2 диастереомеров)	2-((6aS)-8-(пирролидин-3-ил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	353,2	353,2
Пр-47		2-((6aS)-8-(октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	393,2	393,2
Пр-48		2-((6aS)-8-(2-метилпиперидин-4-ил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	381,2	381,4
Пр-49		2-((6aS)-8-(1-(пиперидин-4-ил)этил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	395,3	395,3
Пр-51		2-(6a-метил-8-(пиперидин-4-ил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	381,2	381,3
Пр-53		2-(8-(азетидин-3-ил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	339,2	339,2
Пр-54		2-(6a-метил-8-(пирролидин-3-ил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	367,2	367,1

Пр-55		2-((6aS)-8-(азепан-4-илметил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	395,3	395,2
Пр-56		2-((6aS)-8-(1-(пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	436,3	436,3
Пр-57		(R)-2-(8-(пиперидин-4-ил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	367,2	367,4
Пр-58		2-((6aS)-8-((8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)метил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	407,3	407,3
Пр-61		2-((6aS)-8-((3,3-диметилпиперидин-4-ил)метил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	409,3	409,3
Пр-63		(S)-2-(8-((1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)метил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	379,2	379,3
Пр-66		2-(6-метил-8-(пиперидин-4-ил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	381,2	381,2
Пр-70		2-((6aS,9S)-9-метил-8-(пиперидин-4-илметил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	395,3	395,2
Пр-71		2-((6aS,9S)-9-метил-8-(пирролидин-3-ил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	367,2	367,2

Промежуточное соединение 9: (R)-2-(6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол (Пр-9)

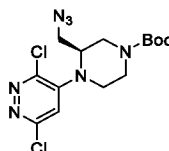


Стадия 1: Синтез *трет*-бутил-(*R*)-4-(3,6-дихлортиридазин-4-ил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата



[0441] К раствору 3,4,6-трихлорпиридазина (5,7 г, 31,1 ммоль) в ДМФ (24 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (5,9 мл, 34,2 ммоль) и *трет*-бутил-(*R*)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (7,1 г, 32,8 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 45 °С и медленно добавляли воду (17 мл). Полученный прозрачный раствор перемешивали при 35 °С в течение 30 мин до образования осадка. Медленно загружали еще одну часть воды (23 мл), и смесь перемешивали при 0 °С еще 1 ч. Смесь фильтровали, и полученное твердое вещество промывали водой и сушили в вакууме с получением *трет*-бутил-(*R*)-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (8,5 г, выход 75 %) в виде твердого вещества беловатого цвета. ЖХМС вычисл. для C₁₄H₂₁Cl₂N₄O₃ [M + H]⁺: 363,1; обнаружено: 363,1.

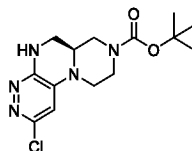
Стадия 2: Синтез *трет*-бутил-(*R*)-3-(азидометил)-4-(3,6-дихлортиридазин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата



[0442] К раствору *трет*-бутил-(*R*)-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (5,45 г, 15 ммоль) и трифенилфосфина (4,7 г, 18 ммоль) в ТГФ (150 мл) при 0 °С добавляли диизопропилазодикарбоксилат (3,5 мл, 18 ммоль) и ДФФА (3,9 мл, 18 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С, гасили

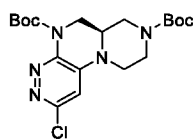
водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного *трет*-бутил-(*R*)-3-(азидометил)-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (19,4 г, выход 100 %), который использовали без дополнительной очистки. Предполагаемый выход 100 %, чистота 30 %. ЖХМС вычисл. для C₁₄H₂₀Cl₂N₇O₂ [M+H]⁺: 388,1; обнаружено: 388,0.

Стадия 3: Синтез трет-бутил-(S)-2-хлор-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбоксилата



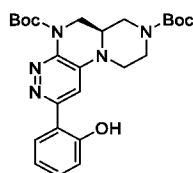
[0443] К перемешанному раствору неочищенного *трет*-бутил-(*R*)-3-(азидометил)-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (чистота 30 %, 20,3 г, 15,7 ммоль) в ТГФ (200 мл), добавляли трифенилфосфин (4,9 г, 18,8 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 60 °С в течение 3 ч. Последовательно добавляли воду (20 мл) и *N,N*-диизопропилэтиламин (8,2 мл, 47,1 ммоль). Через 20 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и водой (100 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100 % EtOAc/гексанов, с получением *трет*-бутил-(*S*)-2-хлор-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбоксилата (3,1 г, выход 60 %) в виде твердого вещества беловатого цвета. ЖХМС вычисл. для C₁₄H₂₁ClN₅O₂ [M+H]⁺: 326,1; обнаружено: 326,2.

Стадия 4: Синтез ди-трет-бутил-(R)-2-хлор-6а,7,9,10-тетрагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-5,8(6H)-дикарбоксилата



[0444] К перемешанному раствору *трет*-бутил-(*S*)-2-хлор-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-8-карбоксилата (3,1 г, 9,5 ммоль) в ДХМ (120 мл) при КТ добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (6,2 г, 28,6 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (1,2 г, 9,5 ммоль). Спустя 1 час реакционную смесь разбавляли ДХМ (120 мл) и насыщ. водн. NH₄Cl (50 мл). Спустя еще 1 час водный слой отделяли и экстрагировали ДХМ. Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 50 % EtOAc/гексанов, с получением ди-*трет*-бутил-(*R*)-2-хлор-6а,7,9,10-тетрагидро-5*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-5,8(6*H*)-дикарбоксилата (3,9 г, выход 96 %). ЖХМС вычисл. для C₁₉H₂₉ClN₅O₄ [M+H]⁺: 426,2; обнаружено: 426,3.

Стадия 5: Синтез ди-трет-бутил-(R)-2-(2-гидроксифенил)-6а,7,9,10-тетрагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-5,8(6H)-дикарбоксилата



[0445] К раствору ди-*трет*-бутил-(*R*)-2-хлор-6а,7,9,10-тетрагидро-5*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-5,8(6*H*)-дикарбоксилата и 2-гидроксифенилбороновой кислоты (1,9 г, 14,1 ммоль) в 1,4-диоксане (110 мл) при КТ добавляли карбонат калия (3,89 г, 28,2 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) в комплексе с дихлорметаном (0,58 г, 0,70 ммоль). Смесь перемешивали при 105 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO₂, 200-300 меш, EtOAc/гексаны = 2/1) с получением ди-*трет*-бутил-(*R*)-2-(2-гидроксифенил)-6а,7,9,10-тетрагидро-5*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-5,8(6*H*)-

дикарбоксилата (2,6 г, 5,4 ммоль, выход 76 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС вычисл. для $C_{25}H_{34}N_5O_5$ $[M+H]^+$: 484,3; обнаружено: 484,3.

Стадия 6: Синтез (R)-2-(6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола

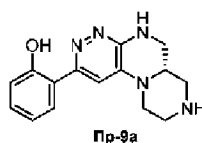
[0446] К перемешанному раствору ди-*трет*-бутил-(R)-2-(2-гидроксифенил)-6а,7,9,10-тетрагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-5,8(6H)-дикарбоксилата (1,3 г, 2,7 ммоль) в ДХМ (10 мл) при КТ добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (4,1 мл).

Спустя 1 час реакционную смесь концентрировали до сухого остатка при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH/ДХМ (1/6, 400 мл), и добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (80 мл). Полученную смесь перемешивали при 30 °С в течение 30 мин. Водный слой отделяли и экстрагировали MeOH/ДХМ (1/6, 80 мл x 4).

Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного (R)-2-(6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-

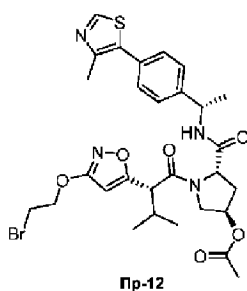
пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (700 мг, выход 92 %) в виде твердого вещества бежевого цвета. ЖХМС вычисл. для $C_{15}H_{18}N_5O$ $[M+H]^+$: 284,2; обнаружено: 284,1. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 14,8 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,83-6,86 (m, 2H), 3,92-3,94 (m, 1H), 3,40-3,44 (m, 1H), 3,13-3,15 (m, 2H), 3,00-3,11 (m, 2H), 2,66-2,76 (m, 2H), 2,45-2,50 (m, 1H), 2,28-2,33 (m, 1H).

Промежуточное соединение 9а. (S)-2-(6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол

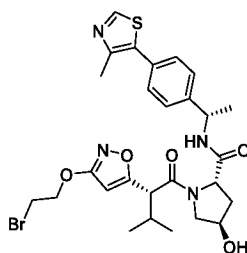


[0447] Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для Пр-9, с использованием соответствующих исходных материалов. ЖХМС вычисл. для $C_{15}H_{18}N_5O$ $[M+H]^+$: 284,2; обнаружено: 284,2.

Промежуточное соединение 12. (3R,5S)-1-((R)-2-(3-(2-бромэтокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-5-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-3-илацетат



Стадия 1: (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(3-(2-бромэтокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-4-гидрокси-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид



[0448] К раствору (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(3-(2-бромэтокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамиды (**Пр-4**) (100 мг, 0,14 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли ТБАФ в ТГФ (0,1 мл, 7,3 ммоль), раствор смеси перемешивали при кт в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ЭА (20 мл) и промывали солевым раствором (30 мл x 2), органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС вычисл. для C₂₇H₃₄BrN₄O₅S [M+H]⁺: 605,1; Обнаружено: 605,1.

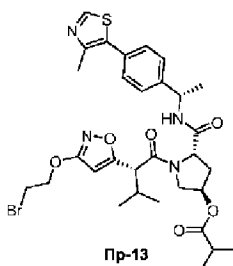
Стадия 2: (3*R*,5*S*)-1-((*R*)-2-(3-(2-бромэтокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-5-(((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-3-илацетат

[0449] К раствору (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(3-(2-бромэтокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-4-гидрокси-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамиды (45 мг, 0,07 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ДМАП (48,0 мг, 0,37 ммоль) и уксусный ангидрид (37,9 мг, 0,37 ммоль), раствор смеси перемешивали при кт в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл), и органический слой промывали водой (2 x 10 мл), затем насыщенным солевым раствором (1 x 10 мл). Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали до сухого остатка при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА = 1:1) с получением (3*R*,5*S*)-1-((*R*)-2-(3-(2-бромэтокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-5-(((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-

ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-3-илацетата (40 мг, 0,06 ммоль, выход 83 %).

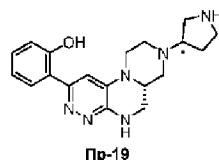
ЖХМС вычисл. для $C_{29}H_{36}BrN_4O_6S$ $[M+H]^+$: 647,1; Обнаружено: 647,1

Промежуточное соединение 13. (3R,5S)-1-((R)-2-(3-(2-бромэтокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-5-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-3-илизобутират

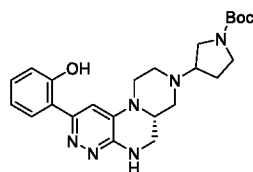


[0450] Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для **Пр-12**, с заменой изомасляного ангидрида уксусным ангидридом на Стадии 2. ЖХМС вычисл. для $C_{31}H_{40}BrN_4O_6S$ $[M+H]^+$: 675,2; Обнаружено: 675,2.

Промежуточное соединение 19. 2-((6aS)-8-(пирролидин-3-ил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол (диастереомер 1)

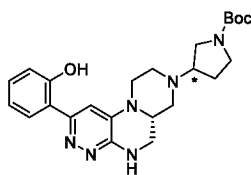


Стадия 1: трет-бутил-3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-тиразино[1',2':4,5]тиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-карбоксилат (смесь 2 диастереомеров)



[0451] Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для **Пр-8**, с использованием соответствующих исходных материалов. ЖХМС вычисл. для $C_{24}H_{33}N_6O_3$ $[M+H]^+$: 453,3; Обнаружено: 453,3.

Стадия 2: трет-бутил-3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-тиразино[1',2':4,5]тиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-карбоксилат (диастереомер 1)

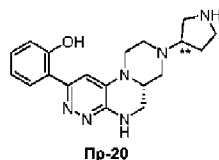


[0452] Получали 46,8 г трет-бутил-3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-карбоксилата (смеси 2 диастереомеров) очищали с помощью хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием следующих условий: колонка: DAICLCHIRALPAK®OJ (250*25 мм 10 мм); подвижная фаза: 50 % EtOH/CO₂; давление: 100 бар; скорость потока: 70 г/мин; УФ волна: 214 нМ; инъекция: 3,0 мл, 58,5 мг/мл в MeOH. 22 г трет-бутил-3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-карбоксилата (диастереомер 1, t_r = 3,0 мин). ЖХМС вычисл. для C₂₄H₃₃N₆O₃ [M+H]⁺: 453,3; Обнаружено: 453,2. Получали 18 г трет-бутил-3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-карбоксилата (диастереомер 2, t_r = 4,5 мин). ЖХМС вычисл. для C₂₄H₃₃N₆O₃ [M+H]⁺: 453,3; Обнаружено: 453,3.

Стадия 3: 2-((6аS)-8-(пирролидин-3-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол (диастереомер 1)

[0453] К перемешанному раствору трет-бутил-3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-карбоксилата (диастереомер 1, 2,0 г, 4,4 ммоль) в ДХМ (10 мл) при кт добавляли ТФУ (1,0 мл). Спустя 16 ч летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС вычисл. для C₁₉H₂₅N₆O [M+H]⁺: 353,2; Обнаружено: 353,0.

Промежуточное соединение 20. 2-((6аS)-8-(пирролидин-3-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол (диастереомер 2)

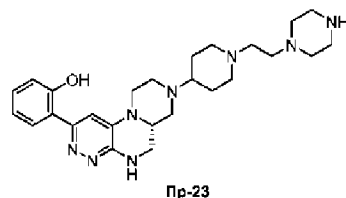


[0454] К перемешанному раствору трет-бутил-3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-карбоксилата (диастереомер 2 из синтеза **Пр-19**, Стадия 2, 2,0 г, 4,42 ммоль) в ДХМ (10 мл) при кт добавляли ТФУ (1 мл). Спустя 16 ч летучие вещества удаляли при пониженном

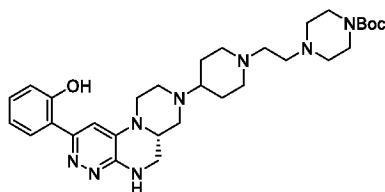
давлении, и остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС вычисл. для $C_{19}H_{25}N_6O$ $[M+H]^+$: 353,2; Обнаружено: 353,1.

Промежуточное соединение 23. (S)-2-(8-(1-(2-(пиперазин-1-ил)этил)пиперидин-4-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-2-ил)фенол



Стадия 1: трет-бутил-(S)-4-(2-(4-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилат

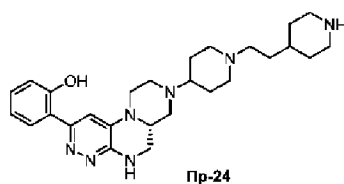


[0455] К раствору **Пр-11** (30 мг, 0,08 ммоль) и трет-бутил-4-(2-бромэтил)пиперазин-1-карбоксилата (40 мг, 0,14 ммоль) в ДМФ (30 мл) при кт добавляли $NaHCO_3$ (13,8 мг, 0,40 ммоль). Смесь перемешивали при 65 °С в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ (MeOH:ДХМ = 1:10) с получением трет-бутил-(S)-4-(2-(4-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилата (40 мг, 0,069 ммоль, выход 84 %) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС вычисл. для $C_{31}H_{47}N_8O_3$ $[M+H]^+$: 579,4; Обнаружено: 579,2.

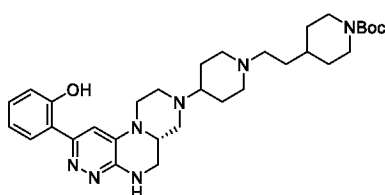
Стадия 2: (S)-2-(8-(1-(2-(пиперазин-1-ил)этил)пиперидин-4-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-2-ил)фенол

[0456] К раствору трет-бутил-(S)-4-(2-(4-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилата (40 мг, 0,07 ммоль) в ДХМ (1 мл) при кт добавляли ТФУ (0,03 мл, 0,16 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме, и остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС вычисл. для $C_{26}H_{39}N_8O$ $[M+H]^+$: 479,3; Обнаружено: 479,2.

Промежуточное соединение 24. (S)-2-(8-(1-(2-(пиперидин-4-ил)этил)пиперидин-4-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-2-ил)фенол



Стадия 1: *трет*-бутил-(*S*)-4-(2-(4-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-*c*]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-карбоксилат

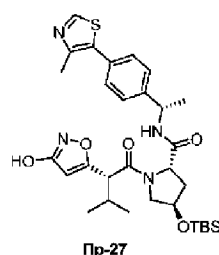


[0457] К раствору **Пр-11** (30,0 мг, 0,08 ммоль) и *трет*-бутил-4-(2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилата (27,91 мг, 0,12 ммоль) в ДХМ (30 мл) при кт добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (34 мг, 0,16 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме, и остаток очищали с помощью препаративной ТСХ ($\text{MeOH}:\text{ДХМ} = 1:10$) с получением *трет*-бутил-(*S*)-4-(2-(4-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-*c*]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-карбоксилата (30,0 мг, 0,051 ммоль, выход 63,4 %) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС вычисл. для $\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{N}_7\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 578,4; Обнаружено: 578,1.

Стадия 2: (*S*)-2-(8-(1-(2-(пиперидин-4-ил)этил)пиперидин-4-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5*H*-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-*c*]пиридазин-2-ил)фенол

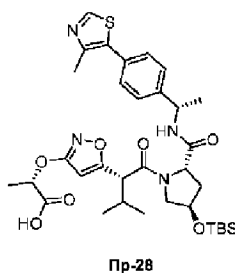
[0458] К раствору *трет*-бутил-(*S*)-4-(2-(4-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-*c*]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-карбоксилата (40,0 мг, 0,07 ммоль) в ДХМ (30 мл) при кт добавляли ТФУ (0,3 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Летучие вещества удаляли в вакууме, и остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС вычисл. для $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_7\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 478,3; Обнаружено: 478,2.

Промежуточное соединение 27. (2*S*,4*R*)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-((*R*)-2-(3-гидроксиизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-*N*-((*S*)-1-(4-4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид

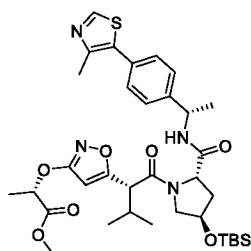


[0459] 23 г (2*S*,4*R*)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-(2-(3-гидроксиизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид очищали на хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии с использованием следующих условий: колонка: DAICEL CHIRALPAK® Welk (250*25 мм 10 мм); подвижная фаза: 50 % ИПС/CO₂; давление: 100 бар; скорость потока: 70 г/мин; УФ волна: 214 нМ; инъекция: 0,2 мл, 76,7 мг/мл в MeOH. Получали 10,7 г (пик 1, *t_r* = 5,0 мин)(2*S*,4*R*)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-((*R*)-2-(3-гидроксиизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид. ЖХМС вычисл. для C₃₁H₄₅N₄O₅SSi [M+H]⁺: 613,3; Обнаружено: 613,3.

Промежуточное соединение 28. (*S*)-2-((5-((*R*)-1-((2*S*,4*R*)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)изоксазол-3-ил)окси)пропановая кислота



Стадия 1: метил-(S)-2-((5-((R)-1-((2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)изоксазол-3-ил)окси)пропаноат



[0460] К перемешанной смеси метил-(2*R*)-2-гидроксипропаноата (67,9 мг, 0,65 ммоль), (2*S*,4*R*)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-((*R*)-2-(3-гидроксиизоксазол-5-ил)-3-

метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (200 мг, 0,33 ммоль) и PPh_3 (171 мг, 0,65 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °С добавляли ДИАД (0,12 мл, 0,65 ммоль). Спустя 1 час реакционную смесь нагревали включительно до кт. Спустя 16 ч летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (элюирование с помощью CH_3CN в H_2O :(0,1 % NH_4HCO_3) от 10 % до 95 %) с получением метила-(S)-2-((5-((R)-1-((2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)изоксазол-3-ил)окси)пропаноата (180 мг, 0,25 ммоль, выход 77,3 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС вычисл. для $\text{C}_{35}\text{H}_{51}\text{N}_4\text{O}_7\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 699,3; Обнаружено: 699,3.

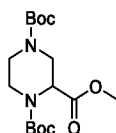
Стадия 2: (S)-2-((5-((R)-1-((2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)изоксазол-3-ил)окси)пропановая кислота

[0461] Смесь LiOH (31 мг, 1,29 ммоль) и (S)-2-((5-((R)-1-((2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)изоксазол-3-ил)окси)пропаноата (180 мг, 0,26 ммоль) в ТГФ (5 мл) и воде (5 мл) перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (элюирование с помощью CH_3CN в H_2O :(0,1 % NH_4HCO_3) от 10 % до 95 %) с получением (S)-2-((5-((R)-1-((2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)изоксазол-3-ил)окси)пропановой кислоты (150 мг, 0,21 ммоль, выход 83,4 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС вычисл. для $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{N}_4\text{O}_7\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 685,3; Обнаружено: 685,3.

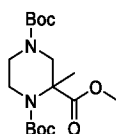
Промежуточное соединение 31. 2-(6а-метил-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол



Стадия 1: 1,4-ди-трет-бутил-2-метилпиперазин-1,2,4-трикарбоксилат

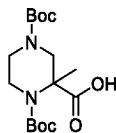


[0462] К раствору 1,4-бис(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (5,0 г, 15,1 ммоль) и карбоната калия (4,18 г, 30,3 ммоль) в ацетоне (50 мл) при кт добавляли йодметан (2,17 г, 15,3 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ЭА (100 мл) и промывали насыщенным соевым раствором (100 мл x 2). Органический слой концентрировали в вакууме с получением 1,4-ди-*трет*-бутил 2-метилпиперазин-1,2,4-трикарбоксилата (5,2 г, 15,1 ммоль, выход 99,7 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС вычисл. для $C_{16}H_{29}N_2O_6$ $[M+H]^+$: 345,2; Обнаружено: 345,2.
Стадия 2: 1,4-ди-трет-бутил-2-метил-2-метилпиперазин-1,2,4-трикарбоксилат



[0463] К раствору 1,4-ди-*трет*-бутил 2-метилпиперазин-1,2,4-трикарбоксилат (5,2 г, 15,1 ммоль) в ТГФ (100 мл) при -78 °С добавляли LiHMDS (2,8 г, 16,6 ммоль). Смесь перемешивали при -78 °С в течение 2 ч, затем добавляли йодметан (6,4 г, 45,3 ммоль) при -78 °С. Полученную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (100 мл) при 0 °С, разбавляли ЕА (200 мл) и промывали водой (2 x 100 мл), затем насыщенным соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили ($MgSO_4$), фильтровали, и фильтрат концентрировали до сухого остатка. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (размер 100-200 меш), элюировали с помощью ПЭ:ЭА = от 3:1 до 1:1 с получением 1,4-ди-*трет*-бутил-2-метил 2-метилпиперазин-1,2,4-трикарбоксилата (5,0 г, 13,9 ммоль, выход 91,4 %) в виде маслянистого вещества желтого цвета. ЖХМС вычисл. для $C_{17}H_{31}N_2O_6$ $[M+H]^+$: 359,2; Обнаружено: 359,3.

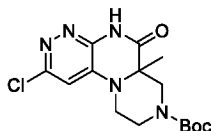
Стадия 3: 1,4-бис(трет-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-2-карбоновая кислота



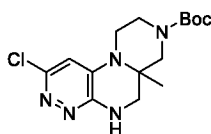
[0464] К раствору 1,4-ди-*трет*-бутил 2-метил 2-метилпиперазин-1,2,4-трикарбоксилата (5,0 г, 13,9 ммоль) в ТГФ (12 мл)/метаноле (2 мл)/воде (2 мл) добавляли LiOH (713 мг, 17,0 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершена. Смесь промывали ПЭ (100 мл x 2). рН водного слоя доводили до 3-4 с помощью 1 Н HCl, затем экстрагировали ЭА (100 мл x 3). Органические слои объединяли,

промывали насыщенным соевым раствором (50 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта 1,4-бис(*трет*-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-2-карбоновой кислоты (4,5 г, 13,1 ммоль, выход 93,7 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС вычисл. для $C_{16}H_{29}N_2O_6$ $[M+H]^+$: 345,2; Обнаружено: 345,2.

Стадия 4: трет-бутил-2-хлор-6а-метил-6-оксо-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбоксилат



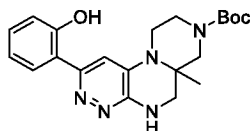
[0465] К раствору 1,4-бис(*трет*-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-2-карбоновой кислоты (4,2 г, 12,2 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляли ДМФ (1 мл) и оксалилхлорид (4,6 г, 36,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при кт в течение 30 мин. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и ДМФ (25 мл), добавляли ДИЭА (10,1 мл, 61,0 ммоль) и 5-бром-6-хлорпиридазин-3-амин (5,1 г, 24,4 ммоль). Полученную смесь нагревали при 120 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили ЭА (100 мл) и промывали насыщенным соевым раствором (30 мл x 2). Органический слой концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ТСХ, элюируя ПЭ:ЭА = 1:1 с получением *трет*-бутил 2-хлор-6а-метил-6-оксо-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбоксилата (1,5 г, 4,2 ммоль, выход 34,7 %) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС вычисл. для $C_{15}H_{21}ClN_5O_3$ $[M+H]^+$: 354,1; Обнаружено: 354,1. *Стадия 5: трет-бутил-2-хлор-6а-метил-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбоксилат*



[0466] К раствору *трет*-бутил-2-хлор-6а-метил-6-оксо-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбоксилата (87,3 мг, 0,25 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли NH_3 в THF (1 М, 0,74 мл, 0,74 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли MeOH (20 мл) и перемешивали при 80 °С в течение дополнительных 16 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH = 10:1) с получением *трет*-бутил 2-хлор-6а-метил-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбоксилата (40,0 мг, 0,12 ммоль, выход

47,7 %) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС вычисл. для $C_{15}H_{23}ClN_5O_2$ $[M+H]^+$: 340,2; Обнаружено: 340,1

Стадия 6: *трет*-бутил-2-(2-гидроксифенил)-6а-метил-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбоксилат

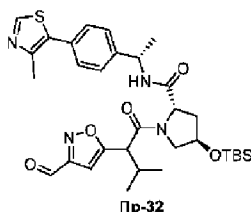


[0467] К раствору 2-гидроксифенилбороновой кислоты (731 мг, 5,3 ммоль), карбоната калия (1,1 г, 7,95 ммоль) и *трет*-бутил-2-хлор-6а-метил-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбоксилата (900 мг, 2,65 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1 мл) добавляли $Pd(dppf)_2Cl_2$ (216 мг, 0,26 ммоль). Смесь перемешивали при 105 °С в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли ЭА (200 мл) и промывали насыщенным солевым раствором (100 мл x 2). Органический слой концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (размер 100-200 меш), элюируя ПЭ:ЭА = от 3:1 до 1:1 с получением *трет*-бутил-2-(2-гидроксифенил)-6а-метил-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбоксилата (1,0 г, 2,51 ммоль, выход 95,0 %) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС вычисл. для $C_{21}H_{28}N_5O_3$ $[M+H]^+$: 398,2; Обнаружено: 398,2.

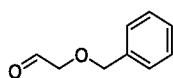
Стадия 7: 2-(6а-метил-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол

[0468] К раствору *трет*-бутил-2-(2-гидроксифенил)-6а-метил-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбоксилата (60,0 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (1,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя CH_3CN в H_2O (0,1 % HCl) от 5,0 % до 95 % для получения 2-(6а-метил-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола в виде соли HCl (45,0 мг, 0,13 ммоль, выход 87,9 %). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,54-7,52 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,06-7,01 (m, 2H), 4,26-4,22 (m, 1H), 3,65-3,44 (m, 5H), 3,24-3,12 (m, 2H), 1,55 (m, 3H). ЖХМС вычисл. для $C_{16}H_{20}N_5O$ $[M+H]^+$: 298,2; Обнаружено: 298,2.

Промежуточное соединение 32: (2*S*,4*R*)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-(2-(3-формилизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид

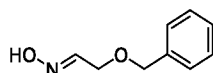


Стадия 1: 2-(бензилокси)ацетальдегид



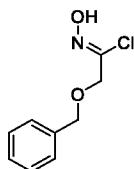
[0469] К раствору 2-(бензилокси)этан-1-ола (1,0 г, 6,6 ммоль) в MeCN (30 мл) добавляли IBX (8,4 г, 19,7 ммоль). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали водой (2 x 10 мл), затем насыщенным соевым раствором (1 x 10 мл). Органический слой сушили над Mg₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Затем неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ЭА:ПЭ = 1:5) с получением 2-(бензилокси)ацетальдегида (150 мг, 1,00 ммоль). ЖХМС вычисл. для C₉H₁₁O₂ [M+H]⁺: 151,1; Обнаружено: 151,1.

Стадия 2: (E)-2-(бензилокси)ацетальдегидоксим



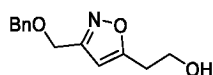
[0470] К раствору 2-(бензилокси)ацетальдегида (1,0 г, 6,7 ммоль) и гидрохлорида гидросиламина (508 мг, 7,33 ммоль) в этаноле (10 мл) и воде (30 мл) при 0 °С добавляли NaOH (666 мг, 16,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Полученную смесь подкисляли HCl (5 Н) до pH 2. Смесь экстрагировали ЭА (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (8,0 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением (*E*)-2-(бензилокси)ацетальдегидоксима (500 мг, 3,0 ммоль, выход 44,5 %) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС вычисл. для C₉H₁₂NO₂ [M+H]⁺: 166,1; Обнаружено: 166,1.

*Стадия 3: (Z)-2-(бензилокси)-*N*-гидроксиацетимидохлорид*



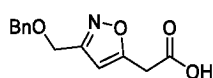
[0471] К раствору (*E*)-2-(бензилокси)ацетальдегидоксима (500 мг, 3,0 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли NCS (808 мг, 6,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 2 ч. Полученную смесь разбавляли ЭА (50 мл) и промывали водой (2 x 30 мл) и насыщенным соевым раствором (1 x 10 мл). Органический слой сушили над MgSO₄ и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 8:1) с получением (*Z*)-2-(бензилокси)-*N*-гидроксиацетимидоилхлорида (603 мг, 2,96 ммоль, выход 97,8 %) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H-ЯМР (CD₃OD-d₄, 400 МГц): δ 12,080 (s, 1H), 7,324-7,369 (m, 5H), 4,492 (s, 2H), 4,262 (s, 2H).

Стадия 4: 2-(3-((бензилокси)метил)изоксазол-5-ил)этан-1-ол



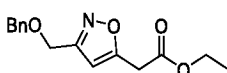
[0472] К раствору (*Z*)-2-(бензилокси)-*N*-гидроксиацетимидоилхлорида (6,4 г, 32,1 ммоль) и NaHCO₃ (3,4 г, 40,1 ммоль) в ЭА (20 мл) и воде (20 мл) добавляли 3-бутин-1-ол (2,76 г, 39,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Полученную смесь разбавляли ЭА (50 мл), затем промывали водой (2 x 30 мл) и насыщенным соевым раствором (1 x 10 мл). Органический слой сушили над MgSO₄ и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 1:1) с получением 2-(3-((бензилокси)метил)изоксазол-5-ил)этан-1-ола (2,7 г, 11,6 ммоль, выход 36,1 %) в виде маслянистого вещества. ЖХМС вычисл. для C₁₃H₁₆NO₃ [M+H]⁺: 234,1; Обнаружено: 234,0.

Стадия 5: 2-(3-((бензилокси)метил)изоксазол-5-ил)уксусная кислота



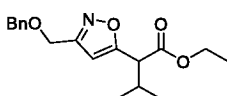
[0473] К раствору 2-(3-((бензилокси)метил)изоксазол-5-ил)этан-1-ола (100 мг, 0,43 ммоль) в воде (0,20 мл) и ацетоне (2 мл) добавляли оксид хрома (III) (65,2 мг, 0,43 ммоль) и серную кислоту (0,04 мл, 0,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ЭА (2 x 30 мл). Объединенные органические слои концентрировали с получением 2-(3-((бензилокси)метил)изоксазол-5-ил)уксусной кислоты (100 мг, 0,40 ммоль, выход 92,5 %) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H-ЯМР (CD₃OD-d₄, 400 МГц): δ 12,858 (s, 1H), 7,284-7,387 (m, 5H), 6,334-6,445 (s, 1H), 4,483-4,647 (m, 4H), 3,884-4,031 (m, 2H).

Стадия 6: этил-2-(3-((бензилокси)метил)изоксазол-5-ил)ацетат



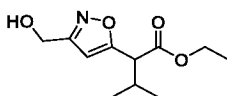
[0474] К раствору 2-(3-((бензилокси)метил)изоксазол-5-ил)уксусной кислоты (80,0 мг, 0,32 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли серную кислоту (0,1 мл, 0,32 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили водой (20 мл) и экстрагировали ЭА (2 x 30 мл). Объединенные органические слои концентрировали с получением этил-2-(3-((бензилокси)метил)изоксазол-5-ил)ацетата (60 мг, 0,21 ммоль, выход 66,0 %) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС вычисл. для $C_{15}H_{18}NO_4$ $[M+H]^+$: 276,1; Обнаружено: 276,1.

Стадия 7: этил-2-(3-((бензилокси)метил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноат



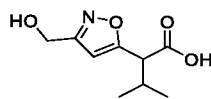
[0475] К раствору этил-2-[3-(фенилметоксиметил)-1,2-оксазол-5-ил]ацетата (1,0 г, 3,63 ммоль) и калия *трет*-бутоксиды (815 мг, 7,26 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0 °С добавляли 2-йодпропан (926 мг, 5,45 ммоль). Полученный раствор перемешивали при кт в течение 3 ч. Смесь разбавляли ЭА (20 мл) и промывали водой (2 x 10 мл) и насыщенным соевым раствором (1 x 10 мл). Органический слой отделяли, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали до сухого остатка с получением этил-2-(3-((бензилокси)метил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноата (800 мг, 2,52 ммоль, выход 69,4 %) в виде маслянистого вещества.

Стадия 8: этил-2-(3-(гидроксиметил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноат



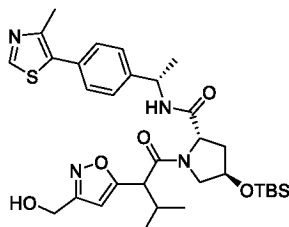
[0476] К раствору этил-2-(3-((бензилокси)метил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноата (100 мг, 0,32 ммоль) в ДХМ (5 мл) при -78 °С добавляли фосфористый трибромид (0,05 мл, 0,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. Смесь разбавляли ЭА (30 мл) и промывали водой (2 x 10 мл) и насыщенным соевым раствором (1 x 10 мл). Органический слой отделяли, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 5:1) с получением этил-2-(3-(гидроксиметил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноата (50 мг, 0,22 ммоль, выход 69,8 %) в виде бесцветного маслянистого вещества. 1H -ЯМР (CD_3OD-d_4 , 400 МГц): δ 6,397 (s, 1H), 4,446-4,516 (m, 2H), 4,097-4,414 (m, 2H), 3,662-3,784 (m, 1H), 2,286-2,373 (m, 1H), 1,166-1,286 (m, 3H), 0,892-0,964 (m, 3H), 0,779-0,843 (m, 3H).

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



[0477] К раствору этил-2-(3-(гидроксиметил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноата (370 мг, 1,63 ммоль) в этаноле (5 мл) при 25 °С добавляли NaOH (651 мг, 16,3 ммоль). Полученный раствор перемешивали при кт в течение 2 ч. Смесь разводили ЭА (50 мл) и промывали водой (2 x 20 мл) и насыщенным солевым раствором (1 x 10 мл). Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄ и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 5:1) с получением 2-(3-(гидроксиметил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутановой кислоты (320 мг, 1,6 ммоль, выход 98,7 %) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆ 400 МГц): δ 12,90 (s, 1H), 6,364 (s, 1H), 5,453 (m, 1H), 4,469–4,582 (m, 2H), 3,624-3,645 (m, 1H), 0,954-0,971 (m, 3H), 0,821-0,837 (m, 3H).

Стадия 10: (2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(2-(3-(гидроксиметил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид

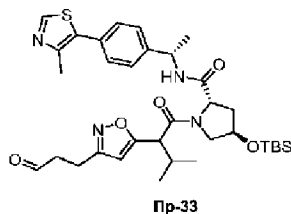


[0478] К раствору 2-(3-(гидроксиметил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутановой кислоты (300,0 мг, 1,51 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляли (2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (1,01 г, 2,26 ммоль), НАТУ (859 мг, 2,26 ммоль), ДИПЭА (0,75 мл, 4,2 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O и экстрагировали ЭА (20 мл x 3). Органические слои объединяли, и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением (2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(2-(3-(гидроксиметил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (550 мг, 0,88 ммоль, выход 58,3 %) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС вычисл. для C₃₂H₄₇N₄O₅SSi [M+H]⁺: 627,3; Обнаружено: 627,4.

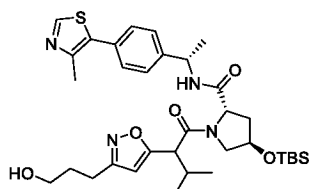
Стадия 11: (2*S*,4*R*)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-(2-(3-формилизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид

[0479] К раствору (2*S*,4*R*)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-(2-(3-(гидроксиметил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (60 мг, 0,10 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли MnO₂ (167 мг, 1,91 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O и экстрагировали ЭА (10 мл x 3). Органические слои объединяли, и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением (2*S*,4*R*)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-(2-(3-формилизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (40 мг, 0,06 ммоль, выход 66,9 %) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС вычисл. для C₃₂H₄₅N₄O₅SSi [M+H]⁺: 625,3; Обнаружено: 625,2.

Промежуточное соединение 33: (2*S*,4*R*)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-(3-метил-2-(3-(3-оксопропил)изоксазол-5-ил)бутаноил)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид



Стадия 10: (2*S*,4*R*)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-(2-(3-(3-гидроксипропил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид

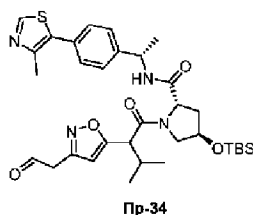


[0480] Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для **Пр-32**, со Стадии 1 по Стадию 10, с использованием соответствующих исходных материалов. ЖХМС вычисл. для C₃₄H₅₁N₄O₅SSi [M+H]⁺: 655,3; Обнаружено: 655,3.

Стадия 11: (2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(3-метил-2-(3-(3-оксопропил)изоксазол-5-ил)бутаноил)-N-(S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этилпирролидин-2-карбоксамид

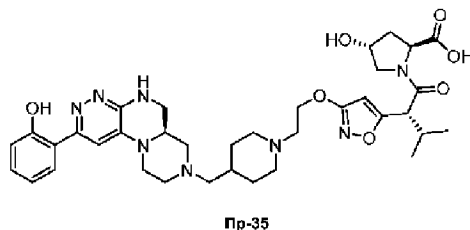
[0481] К раствору (2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(2-(3-(3-гидроксипропил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамида (80 мг, 0,12 ммоль) в MeCN (5 мл) добавляли IBX (104 мг, 0,24 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(3-метил-2-(3-(3-оксопропил)изоксазол-5-ил)бутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамида (80 мг, 0,12 ммоль, выход 100 %) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС вычисл. для C₃₄H₄₉N₄O₅SSi [M+H]⁺: 653,3; Обнаружено: 653,3.

Промежуточное соединение 34: (2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(3-метил-2-(3-(2-оксоэтил)изоксазол-5-ил)бутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид

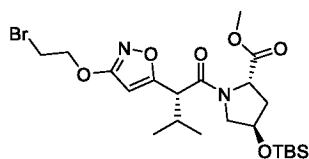


[0482] Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для **Пр-33**, с соответствующими исходными материалами. ЖХМС вычисл. для C₃₃H₄₇N₄O₅SSi [M+H]⁺: 639,3; Обнаружено: 639,3.

Промежуточное соединение 35: (2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-карбоновая кислота

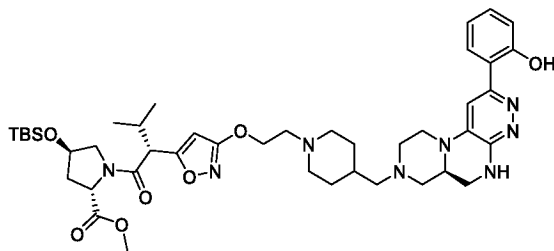


Стадия 1: метил-(2S,4R)-1-((R)-2-(3-(2-бромэтокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-2-карбоксилат



[0483] К раствору 1,2-дибромэтана (15,3 г, 81,6 ммоль) и метил-(2*S*,4*R*)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-((*R*)-2-(3-гидроксиизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-карбоксилата (3,5 г, 8,16 ммоль) в ДМФ (5 мл) при кт добавляли карбонат калия (3,4 г, 24,5 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ЭА (50 мл) и промывали водой (2 x 20 мл) и насыщенным соевым раствором (1 x 10 мл). Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄ и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, элюировали CH₃CN в H₂O (0,1 % NH₃·H₂O) от 5,0 % до 95 % с получением метил-(2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(3-(2-бромэтокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-2-карбоксилата (1,0 г, 1,87 ммоль, выход 22,9 %). ЖХМС вычисл. для C₂₂H₃₈BrN₂O₆Si [M+H]⁺: 533,2; Обнаружено: 533,3.

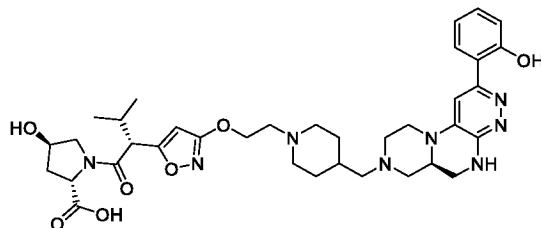
Стадия 2: метил-(2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-((R)-2-(3-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-карбоксилат



[0484] К раствору (*S*)-2-(8-(пиперидин-4-илметил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-2-ил)фенола (60 мг, 0,16 ммоль) и метил-(2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(3-(2-бромэтокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-2-карбоксилата (92,5 мг, 0,17 ммоль) в ДМФ (5 мл) при кт добавляли NaHCO₃ (132 мг, 1,58 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Смесь разбавляли ЭА (50 мл) и промывали водой (2 x 20 мл) и насыщенным соевым раствором (1 x 10 мл). Органический слой сушили над MgSO₄ и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением метил-(2*S*,4*R*)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-((*R*)-2-(3-(2-(((*S*)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-

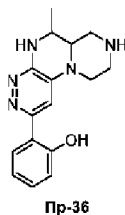
8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-карбоксилата (18,0 мг, 0,021 ммоль, выход 13,7 %). ЖХМС вычисл. для C₄₃H₆₅N₈O₇Si [M+H]⁺: 833,5; Обнаружено: 833,3.

Стадия 3: (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-1-((*R*)-2-(3-(2-(4-(((*S*)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-*c*]пиадазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-карбоновая кислота

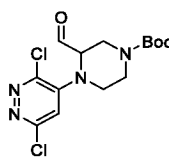


[0485] К раствору метил-(2*S*,4*R*)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-((*R*)-2-(3-(2-(4-(((*S*)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-*c*]пиадазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-карбоксилата (30,0 мг, 0,04 ммоль) в ТГФ (2 мл) и воде (2 мл) при кт добавляли LiOH (15,1 мг, 0,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Смесь разбавляли ЭА (30 мл) и промывали водой (2 x 10 мл) и насыщенным соевым раствором (1 x 10 мл). Органический слой сушили над MgSO₄ и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (элюирование MeCN в H₂O, 0,1 % HCl)с получением продукта des-TBS (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-1-((*R*)-2-(3-(2-(((*S*)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-*c*]пиадазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (18,0 мг, 0,025 ммоль, выход 70,9 %). ЖХМС вычисл. для C₃₆H₄₉N₈O₇ [M+H]⁺: 705,4; Обнаружено: 705,5.

Промежуточное соединение 36: 2-(6-метил-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5*H*-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-*c*]пиадазин-2-ил)фенол

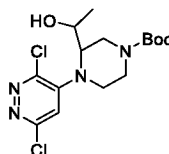


Стадия 1: *трет*-бутил-4-(3,6-дихлорпиадазин-4-ил)-3-формилпиперазин-1-карбоксилат



[0486] К раствору *tert*-бутил-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (3,96 г, 10,9 ммоль) в ДХМ (70 мл) при 0 °С добавляли периодинан Десса-Мартина (9,25 г, 21,8 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором Na₂S₂O₃ (80 мл) и экстрагировали ДХМ (80,0 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали пониженным давлением с получением неочищенного *tert*-бутил-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-3-формилпиперазин-1-карбоксилата (3,6 г, 9,97 ммоль, выход 91,4 %). ЖХМС вычисл. для C₁₄H₁₉Cl₂N₄O₃ [M+H]⁺: 361,1; Обнаружено: 361,1.

Стадия 2: tert-бутил-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-3-(1-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбоксилат



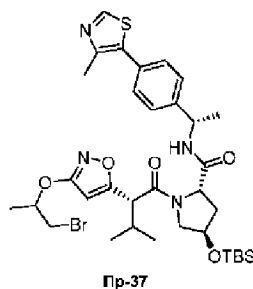
[0487] К раствору *tert*-бутил-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-3-формилпиперазин-1-карбоксилата (3,6 г, 9,97 ммоль) в ТГФ (70 мл) при 0 °С добавляли CH₃MgBr (1 М в Et₂O, 19,9 мл, 19,9 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NH₄Cl (80 мл) и экстрагировали ЭА (80 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = от 3:1) с получением *tert*-бутил-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-3-(1-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбоксилата (2,1 г, 5,6 ммоль, выход 56,9 %) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС вычисл. для C₁₅H₂₃Cl₂N₄O₃ [M+H]⁺: 377,1; Обнаружено: 377,0.

Стадия 3 - Стадия 7: 2-(6-метил-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-тиразино[1',2':4,5]тиразино[2,3-с]тиридазин-2-ил)фенол

[0488] Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для **Пр-9**, со Стадии 2 по Стадию 6, с использованием соответствующих исходных материалов. ЖХМС вычисл. для C₁₆H₂₀N₅O [M+H]⁺: 298,2; Обнаружено: 298,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,75-7,78 (m, 1H), 7,16-7,24 (m, 2H),

6,87-6,90 (m, 2H), 3,91-4,07 (m, 1H), 3,35-3,48 (m, 1H), 3,11-3,30 (m, 2H), 2,99-3,09 (m, 1H), 2,83-2,92 (m, 2H), 2,46-2,65 (m, 1H), 1,22-1,29 (m, 3H).

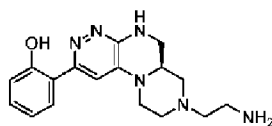
Промежуточное соединение 37. (2*S*,4*R*)-1-((2*R*)-2-(3-(1-бромпропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид



Пр-37

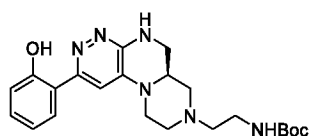
[0489] К раствору (2*S*,4*R*)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-((*R*)-2-(3-гидроксиизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (300 мг, 0,49 ммоль), 1-бромпропан-2-ола (292 мг, 1,47 ммоль) и трифенилфосфина (385 мг, 1,47 ммоль) в ТГФ (10 мл) по каплям при 0 °С добавляли диизопропилазодикарбоксилат (297 мг, 1,47 ммоль). Полученную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали хроматография на силикагеле (ПЭ:ЭА = 2:1) с получением (2*S*,4*R*)-1-((2*R*)-2-(3-(1-бромпропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (300 мг, 0,41 ммоль, выход 83,5 %). ЖХМС M/z расч. для $C_{34}H_{50}BrN_4O_5SSi$ $[M+H]^+$: 733,2; Обнаружено: 733,4.

Промежуточное соединение 38. (*S*)-2-(8-(2-аминоэтил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5*H*-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-*c*]пиридазин-2-ил)фенол



Пр-38

*Стадия 1: трет-бутил-(S)-2-(2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-*c*]пиридазин-8-ил)этил)карбамат*

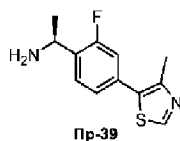


[0490] Смесь (*R*)-2-(6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-2-ил)фенола (29 мг, 0,10 ммоль), *трет*-бутил-(2-бромэтил)карбамата (24,1 мг, 0,11 ммоль) и NaHCO₃ (82,1 мг, 0,98 ммоль) в ДМФ (3 мл) перемешивали при 65 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ЭА (40 мл), промывали H₂O (15 мл x 3) и насыщенным соевым раствором (30 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH = 10:1) с получением *трет*-бутил-(*S*)-(2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-8-ил)этил)карбамата (40 мг, 0,094 ммоль, выход 95,9 %) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС *M/z* расч. для C₂₂H₃₁N₆O₃ [M+H]⁺: 427,2; Обнаружено: 427,1.

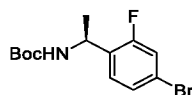
Стадия 2: (S)-2-(8-(2-аминоэтил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол

[0491] К раствору *трет*-бутил-(*S*)-(2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-8-ил)этил)карбамата (40 мг, 0,094 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (1,0 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 10 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного (*S*)-2-(8-(2-аминоэтил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-2-ил)фенола в виде его соли ТФУ (40 мг). ЖХМС вычисл. для C₁₇H₂₃N₆O [M+H]⁺: 327,2; Обнаружено: 327,2.

Промежуточное соединение 39. (*S*)-1-(2-фтор-4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этан-1-амин



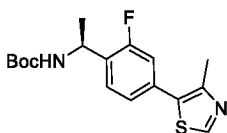
Стадия 1: трет-бутил-(S)-(1-(4-бром-2-фторфенил)этил)карбамат



[0492] ТЭА (2,1 мл, 15,0 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-1-(4-бром-2-фторфенил)этан-1-амин (1,0 г, 5 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбоната (1,6 г, 7,5 ммоль) в ДХМ (10 мл). Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1,5 ч. Реакционную промывали водой (3 x 10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(*S*)-(1-(4-бром-2-фторфенил)этил)карбамата (1,2 г, 3,8 ммоль, выход 76,0 %) в виде бесцветного

твёрдого вещества. ЖХМС m/z вычисл. для $C_{13}H_{18}BrFNO_2$ $[M+H]^+$: 318,0; Обнаружено: 318,0.

Стадия 2: трет-бутил-(S)-(1-(2-фтор-4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамат

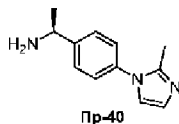


[0493] Ацетат палладия (5,71 мг, 0,03 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил-(S)-(1-(4-бром-2-фторфенил)этил)карбамата (90,0 мг, 0,25 ммоль), ацетата калия (50 мг, 0,51 ммоль) и 4-метил-1,3-тиазола (50,5 мг, 0,51 ммоль) в ДМФ (2 мл). Реакционную смесь барботировали азотом в течение 3 мин. Реакционную смесь нагревали до 90 °С и перемешивали в течение 16 ч. Объединенную реакционную смесь разбавляли EtOAc (25 мл) и промывали водой (4 x 10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ с ПЭ/ЭА (6/1) с получением трет-бутил-(S)-(1-(2-фтор-4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамата (36 мг, 0,093 ммоль, выход 36,5 %). ЖХМС m/z вычисл. для $C_{17}H_{22}FN_2O_2S$ $[M+H]^+$: 337,1; Обнаружено: 337,3.

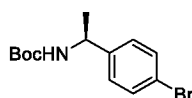
Стадия 3: (S)-1-(2-фтор-4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этан-1-амин

[0494] ТФУ (1,0 мл) добавляли к раствору трет-бутил-(S)-(1-(2-фтор-4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамата (15 мг, 0,04 ммоль) в ДХМ (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 3 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением (S)-1-(2-фтор-4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этан-1-амина (10 мг, 0,04 ммоль, выход 94,9 %) в виде маслянистого вещества. ЖХМС m/z расч. для $C_{12}H_{14}FN_2S$ $[M+H]^+$: 237,1; Обнаружено: 237,1.

Промежуточное соединение 40. (S)-1-(4-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил)этан-1-амин



Стадия 1: трет-бутил-(S)-(1-(4-бромфенил)этил)карбамат

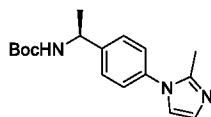


[0495] Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для Пр-39, Стадии 1, с использованием соответствующих

исходных материалов. ЖХМС m/z вычисл. для $C_9H_{11}BrNO_2$ $[M+H-tBu]^+$: 244,0;

Обнаружено: 244,2.

Стадия 2: *трет-бутил-(S)-(1-(4-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил)этил)карбамат*



[0496] CuI (74 мг, 0,39 ммоль) добавляли к раствору *трет-бутил-(S)-(1-(4-бромфенил)этил)карбамата* (1,2 г, 3,9 ммоль), 2-метил-1H-имидазола (640 мг, 7,8 ммоль), карбоната цезия (2,5 г, 7,8 ммоль) и пролина (899 мг, 7,8 ммоль) в ДМСО (3 мл).

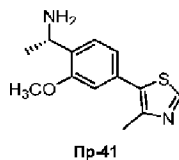
Реакционную смесь барботировали азотом 3 раза. Полученную смесь грели при 130 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили водой (50 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 20 мл).

Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали препаративной ТСХ с ЭА/ПЭ (2/1) с получением *трет-бутил-(S)-(1-(4-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил)этил)карбамата* (120 мг, 0,38 ммоль, выход 9,7 %) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z вычисл. для $C_{17}H_{24}N_3O_2$ $[M+H]^+$: 302,2; Обнаружено: 302,1

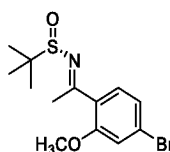
Стадия 3: *(S)-1-(4-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил)этан-1-амин*

[0497] ТФУ (1,0 мл) добавляли к раствору *трет-бутил-(S)-(1-(4-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил)этил)карбамата* (15 мг, 0,05 ммоль) в ДХМ (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 3 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением *(S)-1-(2-фтор-4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этан-1-амин* (10 мг, 0,05 ммоль, выход 99,8 %) в виде маслянистого вещества. ЖХМС m/z вычисл. для $C_{12}H_{16}N_3$ $[M+H]^+$: 202,1; Обнаружено: 202,1.

Промежуточное соединение 41. *(S)-1-(2-метокси-4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этан-1-амин*

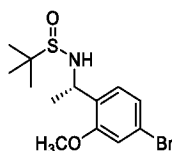


Стадия 1: *(S,E)-N-(1-(4-бром-2-метоксифенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид*



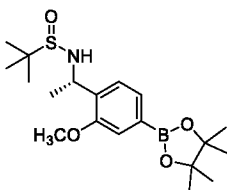
[0498] К раствору 1-(4-бром-2-метоксифенил)этанона (1,0 г, 4,4 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли этюксид титана (2,0 г, 8,7 ммоль) и (*R*)-трет-бутансульфинамид (635 мг, 5,24 ммоль). После продувки N₂ 3 раза перемешивали смесь при 70 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 30 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, концентрировали *in vacuo*, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = от 20:1 до 3:1) с получением (*S,E*)-*N*-(1-(4-бром-2-метоксифенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (400 мг, 1,2 ммоль, выход 27 %) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС *m/z* вычисл. для C₁₃H₁₉BrNO₂S [M+H]⁺: 332,0; Обнаружено: 332,0.

Стадия 2: N-(S)-1-(4-бром-2-метоксифенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



[0499] К раствору (*S,E*)-*N*-(1-(4-бром-2-метоксифенил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (400 мг, 1,2 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0 °С добавляли L-селектрид (1 М, 8,73 мл, 8,73 ммоль). После продувки N₂ 3 раза перемешивали смесь при 70 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 30 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, концентрировали *in vacuo*, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = от 20:1 до 1:1) с получением *N*-((*S*)-1-(4-бром-2-метоксифенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (206 мг, 0,59 ммоль, выход 51,2 %) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС *m/z* вычисл. для C₁₃H₂₁BrNO₂S [M+H]⁺: 334,0; Обнаружено: 334,1.

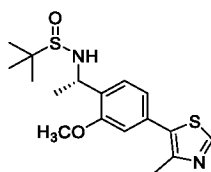
Стадия 3: N-(S)-1-(2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



[0500] К раствору *N*-((*S*)-1-(4-бром-2-метоксифенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (175 мг, 0,52 ммоль) и бис(пинаколато)диборона (200 мг, 0,79 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (38 мг, 0,05 ммоль) и ацетат калия (154 мг, 1,57

ммоль). Полученный раствор перемешивали при 90 °С в атмосфере N₂ в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = от 10:1 до 1:1) с получением *N*-((*S*)-1-(2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (160 мг, 0,4 ммоль, выход 76,8 %) в виде твердого вещества. ЖХМС *m/z* вычисл. для C₁₉H₃₃BNO₄S [M+H]⁺: 382,2; Обнаружено: 382,3.

Стадия 4: N-((*S*)-1-(2-метокси-4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид

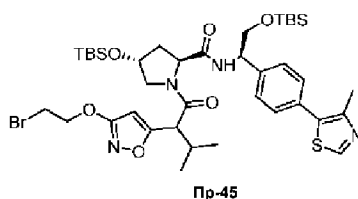


[0501] К раствору *N*-((*S*)-1-(2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (100 мг, 0,26 ммоль) и 5-бром-4-метил-1,3-тиазола (70 мг, 0,39 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (19 мг, 0,03 ммоль) и ацетат калия (77 мг, 0,79 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 90 °С в атмосфере N₂ в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH = 20:1) с получением *N*-((*S*)-1-(2-метокси-4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (50 мг, 0,14 ммоль, выход 52 %) в виде твердого вещества. ЖХМС *m/z* вычисл. для C₁₇H₂₅N₂O₂S₂ [M+H]⁺: 353,1; Обнаружено: 353,3.

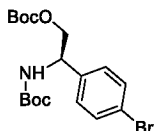
Стадия 5: (S)-1-(2-метокси-4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этан-1-амин

[0502] Раствор *N*-((*S*)-1-(2-метокси-4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (100 мг, 0,28 ммоль) в HCl и диоксане (1 M, 1,42 мл, 1,42 ммоль) перемешивали при кт в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением (*S*)-1-(2-метокси-4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этан-1-амина (60 мг, 0,24 ммоль, выход 85 %) в виде желтого твердого вещества, которое сразу использовали на следующей стадии. ЖХМС *m/z* вычисл. для C₁₃H₁₇N₂OS [M+H]⁺: 249,1; Обнаружено: 249,2.

Промежуточное соединение 45. (2*S*,4*R*)-1-(2-(3-(2-бромэтокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-4-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-*N*-((*R*)-2-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид

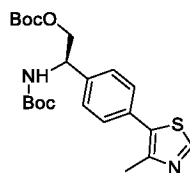


Стадия 1: *трет*-бутил-(*R*)-(1-(4-бромфенил)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)окси)этил)карбамат



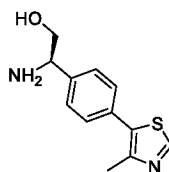
[0503] К раствору (*2S*)-2-амино-2-(4-бромфенил)этанола (1,0 г, 4,6 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (3,0 г, 13,9 ммоль) и триэтиламин (3,2 мл, 23,1 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = от 100:1 до 5:1) с получением *трет*-бутил-(*R*)-(1-(4-бромфенил)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)окси)этил)карбамата (1,4 г, 3,4 ммоль, выход 72,6 %) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z вычисл. для $C_{18}H_{27}BrNO_5$ $[M+H]^+$: 416,1; Обнаружено: 416,1.

Стадия 2: *трет*-бутил-(*R*)-(2-(*трет*-бутоксикарбонил)окси)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамат



[0504] Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедур, аналогичных описанным для Пр-39, Стадии 2, с использованием соответствующих исходных материалов. ЖХМС m/z вычисл. для $C_{22}H_{31}N_2O_5S$ $[M+H]^+$: 435,2; Обнаружено: 435,1.

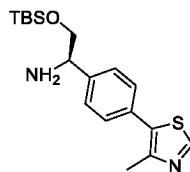
Стадия 3: (*R*)-2-амино-2-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этан-1-ол



[0505] К раствору *трет*-бутил-(*R*)-(2-(*трет*-бутоксикарбонил)окси)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамата (1,0 г, 2,3 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ

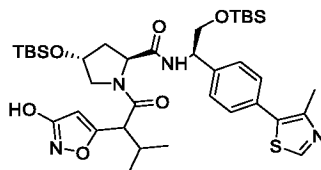
(10 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением (*R*)-2-амино-2-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этан-1-ола (741 мг, 2,2 ммоль, выход 99 %) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС m/z вычисл. для $C_{12}H_{15}N_2OS$ $[M+H]^+$: 235,1; Обнаружено: 235,2.

Стадия 4: (R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этан-1-амин



[0506] К раствору (*R*)-2-амино-2-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этан-1-ола (850 мг, 3,63 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли имидазол (741 мг, 10,9 ммоль) и *трет*-бутилдиметилхлорсилан (820 мг, 5,44 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Органические слои объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 20:1) с получением (*R*)-2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этан-1-амина (500 мг, 1,24 ммоль, выход 34,3 %) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z вычисл. для $C_{18}H_{29}N_2OSSi$ $[M+H]^+$: 349,2; Обнаружено: 349,2.

Стадия 5: (2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)-1-(2-(3-гидроксиизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-карбоксамид



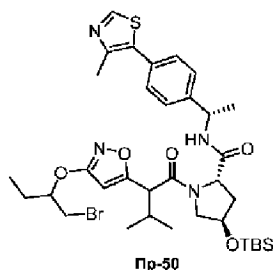
[0507] К перемешанному раствору (*R*)-2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этан-1-амина (360 мг, 1,03 ммоль) и (*2S,4R*)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-(2-(3-гидроксиизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (639 мг, 1,55 ммоль) в ДМФ (10 мл) при кт добавляли НАТУ (141 мг, 2,07 ммоль) и ДИПЭА (0,54 мл, 3,1 ммоль). Спустя 16 ч добавляли воду (20 мл), и полученную смесь экстрагировали ЭА (20 мл X 3). Органические слои объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали с помощью гелевой хроматографии (ДХМ:MeOH = 20:1) с получением (*2S,4R*)-4-((*трет*-

бутилдиметилсилил)окси)-N-((R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)-1-(2-(3-гидроксиизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-карбоксамида (200 мг, 0,23 ммоль, выход 22,6 %) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z вычисл. для $C_{37}H_{59}N_4O_6SSi_2$ $[M+H]^+$: 743,4; Обнаружено: 743,5.

Стадия 6: (2S,4R)-1-(2-(3-(2-бромэтокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид

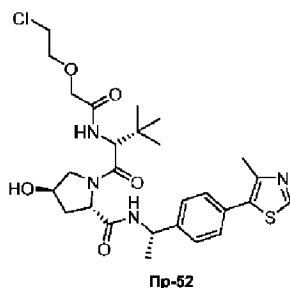
[0508] К перемешанному раствору (2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)-1-(2-(3-гидроксиизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-карбоксамида (40,0 мг, 0,05 ммоль) и 1,2-дибромэтана (15,2 мг, 0,08 ммоль) в ДМФ (10 мл) при кт добавляли карбонат калия (0,06 мл, 0,11 ммоль). Спустя 16 ч добавляли воду (20 мл), и полученную смесь экстрагировали ЭА (20 мл X 3). Органические слои объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 20:1) с получением (2S,4R)-1-(2-(3-(2-бромэтокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамида (40,6 мг, 0,048 ммоль, выход 89,2 %) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z вычисл. для $C_{39}H_{62}BrN_4O_6SSi_2$ $[M+H]^+$: 849,3; Обнаружено: 849,5.

Промежуточное соединение 50. (2S,4R)-1-(2-(3-(1-бромбутан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид



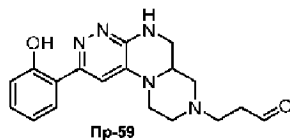
[0509] Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для Пр-37, с соответствующими исходными материалами. ЖХМС m/z вычисл. для $C_{35}H_{52}BrN_4O_5SSi$ $[M+H]^+$: 747,3; Обнаружено: 747,3.

Промежуточное соединение 52. (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-хлорэтокси)ацетиламино)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид

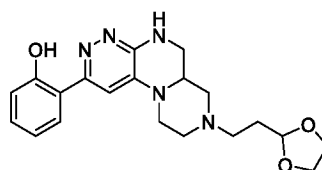


[0510] К раствору (2S,4R)-1-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (50 мг, 0,11 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляли (2-хлорэтокси)уксусную кислоту (18,7 мг, 0,13 ммоль), 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (64 мг, 0,17 ммоль) и ТЭА (0,08 мл, 0,45 ммоль). Смесь перемешивали при 110 °С в течение 4 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили H₂O и экстрагировали ЭА (10,0 мл x 3). Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH = 10:1) с получением (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-хлорэтокси)ацетиламино)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (57 мг, 0,10 ммоль, выход 89,7 %) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z вычисл. для C₂₇H₃₈ClN₄O₅S [M+H]⁺: 565,2; Обнаружено: 565,0.

Промежуточное соединение 59. 3-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пропаналь



Стадия 1: 2-(8-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)этил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол



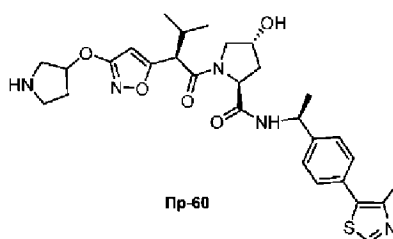
[0511] К перемешанному раствору 2-(6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (60 мг, 0,21 ммоль) в ДМФ (2

мл) при кт добавляли 2-(2-бромэтил)-1,3-диоксолан (96 мг, 0,53 ммоль) и карбонат калия (218 мг, 1,58 ммоль). Спустя 2 ч летучие вещества удаляли, и остаток затем очищали с помощью препаративной ТСХ (ЭА) с получением целевого продукта (40 мг, 0,10 ммоль, выход 48 %) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z вычисл. для $C_{20}H_{26}N_5O_3$ $[M+H]^+$; 384,4; Обнаружено: 384,2.

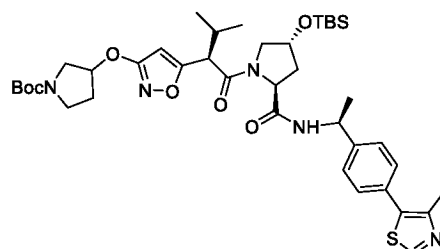
Стадия 2: 3-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пропаналь

[0512] К перемешанному раствору 2-(8-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)этил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (60 мг, 0,16 ммоль) в MeCN (2 мл) при кт добавляли водный HCl (1 Н, 1 мл). Спустя 16 ч реакционную смесь гасили водным NaHCO₃ и экстрагировали ЭА (30 мл). Органический слой концентрировали с получением 3-[4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаацатрицикло[8,4.0.0²,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]пропанола (35 мг, 0,10 ммоль, выход 65,9 %). ЖХМС m/z вычисл. для $C_{18}H_{22}N_5O_2$ $[M+H]^+$: 340,2; Обнаружено: 340,1.

Промежуточное соединение 60. (2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-3-метил-2-(3-(пирролидин-3-илокси)изоксазол-5-ил)бутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид



Стадия 1: трет-бутил-3-((5-((R)-1-((2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)изоксазол-3-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат



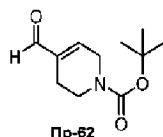
[0513] Смесь (2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-((R)-2-(3-гидроксиизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (500 мг, 0,82 ммоль) и трифенилфосфина (428

мг, 1,6 ммоль) азеотропировали в PhMe. Добавляли ТГФ (30 мл), затем при 0 °С добавляли трет-бутил-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (306 мг, 1,6 ммоль) и ДИАД (0,45 мл, 1,63 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с элюированием ДХМ:MeOH = от 100:1 до 25:1) с получением целевого продукта (480 мг, 0,45 ммоль, выход 56,3 %) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС m/z вычисл. для C₄₀H₆₀N₅O₇SSi [M+H]⁺: 782,4; Обнаружено: 782,4.

Стадия 2: (2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-3-метил-2-(3-(пирролидин-3-илокси)изоксазол-5-ил)бутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид

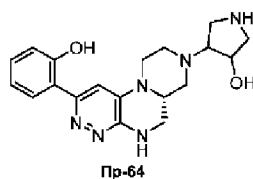
[0514] К перемешанному раствору трет-бутил-3-((5-((R)-1-((2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)изоксазол-3-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (300 мг, 0,29 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 25 °С добавляли ТФУ (1,9 мл). Спустя 2 часа летучие вещества удаляли с получением неочищенного продукта (400 мг, 0,68 ммоль, выход 100 %) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z вычисл. для C₂₉H₃₈N₅O₅S [M+H]⁺: 568,3; Обнаружено: 568,4.

Промежуточное соединение 62. Трет-бутил-4-формил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

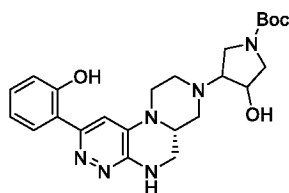


[0515] К перемешанному раствору (метоксиметил)трифенилфосфония хлорида (1,58 г, 4,6 ммоль) в ТГФ (3,0 мл) при 0 °С добавляли LiHMDS (1 М в ТГФ, 4,6 мл, 4,6 ммоль). Спустя 30 мин добавляли трет-бутил-3-фтор-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 2,3 ммоль). Спустя 2 часа реакцию смесь гасили H₂O (20 мл) и экстрагировали ЭА (20 мл X 3). Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 5:1) с получением трет-бутил-4-формил-3,6-дигидро-2H-пиридина-1-карбоксилата (370 мг, 1,75 ммоль, выход 76,0 %) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z вычисл. для C₇H₁₀NO₃ [M+H-56]⁺: 156,0; Обнаружено: 156,1.

Промежуточное соединение 64. 4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-c]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ол



Стадия 1: трет-бутил-3-гидрокси-4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-карбоксилат

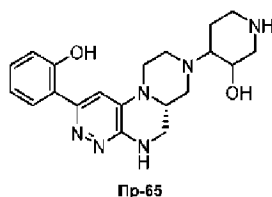


[0516] К раствору (R)-2-(6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (50 мг, 0,18 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли трет-бутил-6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (327 мг, 1,76 ммоль), и раствор перемешивали при 80 °С в течение 6 ч. Летучие вещества удаляли, и остаток очищали с помощью препаративной ТСХ для получения целевого продукта (60 мг, 0,12 ммоль, выход 72,5 %). ЖХМС m/z вычисл. для $C_{24}H_{33}N_6O_4$ $[M+H]^+$: 469,2; Обнаружено: 469,2.

Стадия 2: 4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ол

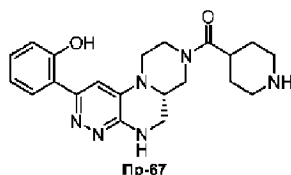
[0517] К перемешанному раствору трет-бутил-3-гидрокси-4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-карбоксилата (60 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) при кт добавляли ТФУ (1 мл). Спустя 2 ч летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением 4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино [2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-3-ола в качестве его соли ТФУ (60 мг, 0,16 ммоль, выход 100 %). ЖХМС m/z вычисл. для $C_{19}H_{25}N_6O_2$ $[M+H]^+$: 369,2; Обнаружено: 369,2.

Промежуточное соединение 65. 4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-3-ол

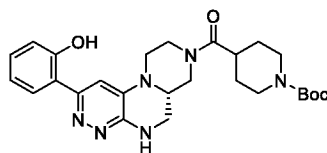


[0518] Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для Пр-64, с соответствующими исходными материалами. ЖХМС m/z вычисл. для $C_{20}H_{27}N_6O_2$ $[M+H]^+$: 383,2; Обнаружено: 383,2.

Промежуточное соединение 67. (S)-2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)(пиперидин-4-ил)метанон



Стадия 1: трет-бутил-(S)-4-(2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-1-карбоксилат

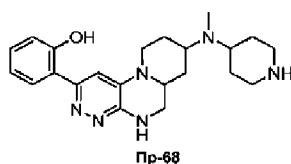


[0519] К перемешанному раствору (R)-2-(6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (200 мг, 0,71 ммоль), 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (135 мг, 0,59 ммоль) и ДИЭА (0,29 мл, 1,76 ммоль) в ДМФ (10 мл) при 30 °С добавляли НАТУ (671 мг, 1,76 ммоль). Спустя 16 ч летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (элюирование с помощью CH₃CN в H₂O: (0,1 % NH₃·H₂O) от 10 % до 95 %) с получением целевого продукта (170 мг, 0,33 ммоль, выход 46,4 %) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z вычисл. для C₂₆H₃₅N₆O₄ [M+H]⁺: 495,3; Обнаружено: 495,3.

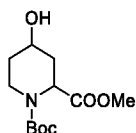
Стадия 2: (S)-2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)(пиперидин-4-ил)метанон

[0520] К перемешанному раствору трет-бутил-(S)-4-(2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-1-карбоксилата (170 мг, 0,34 ммоль) в ДХМ (2 мл) при кт добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл). Спустя 16 ч летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (элюирование с помощью CH₃CN в H₂O: (0,1 % NH₃·H₂O) от 10 % до 95 %) с получением целевого продукта (150 мг, 0,38 ммоль, выход 99 %) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z вычисл. для C₂₁H₂₇N₆O₂ [M+H]⁺: 395,2; Обнаружено: 395,2.

Промежуточное соединение 68. 2-(8-(метил(пиперидин-4-ил)амино)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиридо[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол

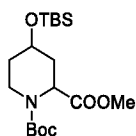


Стадия 1: 1-(трет-бутил)-2-метил-4-гидроксипиперидин-1,2-дикарбоксилат



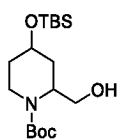
[0521] К перемешанному раствору 1-(трет-бутил)-2-метил-4-оксопиперидин-1,2-дикарбоксилата (4,9 г, 19,0 ммоль) в ТГФ (80 мл) при -78 °С добавляли L-селектрид (1 М, 28,6 мл, 28,6 ммоль). Спустя 1 ч реакционную смесь гасили водн. NH₄Cl (70 мл) и экстрагировали ЭА (100 мл X 3). Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА= 2:1) с получением 1-(трет-бутил)-2-метил-4-гидроксипиперидин-1,2-дикарбоксилата (4,90 г, 18,9 ммоль, выход 99 %) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 1-(трет-бутил)-2-метил-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1,2-дикарбоксилат



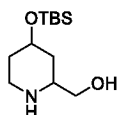
[0522] К перемешанному раствору 1-(трет-бутил)-2-метил-4-гидроксипиперидин-1,2-дикарбоксилата (4,4 г, 17,0 ммоль) в ДМФ (60 мл) при 25 °С добавляли имидазол (5,8 г, 84,8 ммоль) и TBSCl (7,7 г, 50,9 ммоль). Спустя 16 ч реакционную смесь гасили H₂O (400 мл) и экстрагировали ЭА (150 мл X 3). Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=10:1) с получением 1-(трет-бутил)-2-метил-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1,2-дикарбоксилата (5,6 г, 14,9 ммоль, выход 87,5 %) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z вычисл. для C₁₈H₃₅NNaO₅Si [M+Na]⁺: 396,2; Обнаружено: 396,5.

Стадия 3: трет-бутил-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат



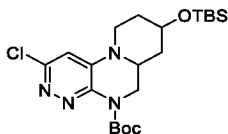
[0523] К перемешанному раствору 1-(трет-бутил)-2-метил-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1,2-дикарбоксилата (5,6 г, 14,9 ммоль) в ТГФ (70 мл) при 0 °С добавляли LiAlH_4 (0,85 г, 22,3 ммоль). Спустя 2 ч реакционную смесь гасили H_2O (0,90 мл), водным NaOH (15 %, 0,90 мл) и H_2O (2,70 мл). Полученную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = от 10:1 до ПЭ:ЭА = 5:1) с получением целевого продукта (4,0 г, 11,6 ммоль, выход 77,9 %) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z вычисл. для $\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{NO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 346,2; Обнаружено $[\text{M}+\text{H}-100]$: 246,2.

Стадия 4: (4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-2-ил)метанол



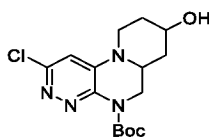
[0524] К перемешанному раствору трет-бутил-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (3,3 г, 9,6 ммоль) в ДХМ (50 мл) при 0 °С добавляли ТФУ (15 мл). Спустя 2 часа летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток обрабатывали водным раствором NaOH (2 Н, 30 мл) и экстрагировали ДХМ:MeOH = 20:1 (30 мл X 3). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта (2,6 г, 8,5 ммоль, выход 89 %). ЖХМС m/z вычисл. для $\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 246,2; Обнаружено: 246,2.

Стадия 5-8: трет-бутил-8-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-хлор-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-тиридо[1',2':4,5]тиразино[2,3-с]тиридазин-5-карбоксилат



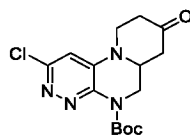
[0525] Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для Пр-9, со Стадии 1 по Стадию 4, с использованием соответствующих исходных материалов. ЖХМС m/z вычисл. для $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 455,2; Обнаружено: 455,3.

Стадия 9: трет-бутил-2-хлор-8-гидрокси-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-тиридо[1',2':4,5]тиразино[2,3-с]тиридазин-5-карбоксилат



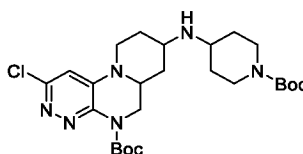
[0526] К перемешанному раствору трет-бутил-8-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-хлор-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиридо[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-5-карбоксилата (170 мг, 0,37 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0 °С добавляли ТВАФ (0,75 мл, 0,75 ммоль). Спустя 1 час реакционную смесь разбавляли ЭА (30 мл) и промывали H₂O (20 мл X 3) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:МеОН = 20:1) с получением целевого продукта (120 мг, 0,35 ммоль, выход 94,2 %) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z вычисл. для C₁₅H₂₂ClN₄O₃ [M+H]⁺: 341,1; Обнаружено: 341,1.

Стадия 10: трет-бутил-2-хлор-8-оксо-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиридо[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-5-карбоксилат



[0527] К перемешанному раствору трет-бутил-2-хлор-8-гидрокси-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиридо[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-5-карбоксилата (110 мг, 0,32 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0 °С добавляли периодинан Десса-Мартина (274 мг, 0,65 ммоль). Полученную смесь грели при 25 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили ДХМ (30 мл), промывали водным NaHCO₃ (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:МеОН = 20:1) с получением целевого продукта (100 мг, 0,29 ммоль, выход 91,4 %) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z вычисл. для C₁₅H₂₀ClN₄O₃ [M+H]⁺: 339,1; Обнаружено: 339,2.

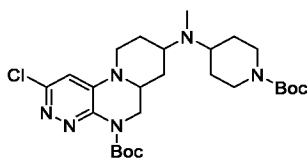
Стадия 11: трет-бутил-8-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)амино)-2-хлор-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиридо[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-5-карбоксилат



[0528] К перемешанному раствору трет-бутил-2-хлор-8-оксо-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиридо[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-5-карбоксилата (80 мг, 0,24 ммоль) в

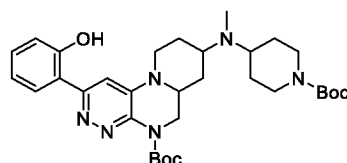
метаноле (5,00 мл) при 25 °С добавляли 4-амино-1-вос-пиперидин (47,3 мг, 0,24 ммоль), одну каплю AcOH и NaBH₃CN (29,7 мг, 0,47 ммоль). Спустя 3 часа реакционную смесь разбавляли ДХМ (40 мл) и промывали водным NaHCO₃ (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH = 20:1) с получением целевого продукта (80 мг, 0,15 ммоль, выход 64,7 %) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z вычисл. для C₂₅H₄₀ClN₆O₄ [M+H]⁺: 523,3; Обнаружено: 523,3.

Стадия 12: трет-бутил-8-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)-2-хлор-6,6,7,8,9,10-гексагидро-5Н-тиридо[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-5-карбоксилат



[0529] К перемешанному раствору трет-бутил-8-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)амино)-2-хлор-6,6,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиридо[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-5-карбоксилата (60 мг, 0,11 ммоль) в метаноле (3 мл) последовательно при 25 °С добавляли 37 мас. % раствора формальдегида в H₂O/MeOH (0,02 мл, 0,57 ммоль), одну каплю AcOH и NaBH₃CN (21,6 мг, 0,34 ммоль). Спустя 16 ч реакционную смесь разбавляли ДХМ (40 мл) и промывали водным раствором NaHCO₃ (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH = 20:1) с получением целевого продукта (60 мг, 0,11 ммоль, выход 97,3 %) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z вычисл. для C₂₆H₄₁ClNaN₆O₄ [M+Na]⁺: 559,3; Обнаружено: 559,3.

Стадия 13: трет-бутил-8-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)-2-(2-гидроксифенил)-6,6,7,8,9,10-гексагидро-5Н-тиридо[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-5-карбоксилат



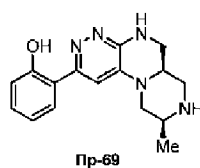
[0530] К раствору трет-бутил-8-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)-2-хлор-6,6,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиридо[1',2':4,5]пиразино[2,3-

с]пиридазин-5-карбоксилата (100 мг, 0,19 ммоль) и 2-гидроксифенилбороновой кислоты (103 мг, 0,74 ммоль) в 1,4-диоксане (8,00 мл) и воде (0,80 мл) при 25 °С добавляли карбонат калия (129 мг, 0,93 ммоль) и Pd(dppf)₂Cl₂ (15,2 мг, 0,02 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 80:1 до ДХМ:MeOH = 30:1) с получением целевого продукта (50 мг, 0,08 ммоль, выход 45,1 %) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС m/z вычисл. для C₃₂H₄₇N₆O₅ [M+H]⁺: 595,4; Обнаружено: 595,4.

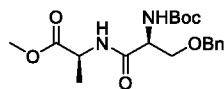
Стадия 14: 2-(8-(метил(пиперидин-4-ил)амино)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиридо[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол

[0531] К перемешанному раствору трет-бутил-8-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиридо[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-5-карбоксилата (50 мг, 0,08 ммоль) в ДХМ (3,00 мл) при 25 °С добавляли ТФУ (1,5 мл). Спустя 1 час летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного 2-(8-(метил(пиперидин-4-ил)амино)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиридо[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (50 мг, 0,07 ммоль, выход 80,7 %). ЖХМС m/z вычисл. для C₂₂H₃₁N₆O [M+H]⁺: 395,3; Обнаружено: 395,3.

Промежуточное соединение 69. 2-((6аR,9S)-9-метил-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол



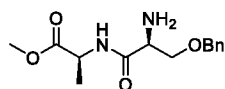
Стадия 1: метил-О-бензил-N-(трет-бутоксикарбонил)-L-серил-L-аланинат



К раствору перемешанной суспензии *O*-бензил-*N*-(трет-бутоксикарбонил)-*L*-серина (20,0 г, 67,7 ммоль) и 1-гидроксибензотриазола гидрата (11,0 г, 81,3 ммоль) в CH₂Cl₂ (451 мл) при 0 °С добавляли ДИПЭА (14,2 мл, 81,3 ммоль). В реакционную смесь добавляли EDCI (15,6 г, 81,3 ммоль) и перемешивали при 0 °С в течение 15 минут. Затем реакционную смесь по каплям при 0 °С в течение 5 минут добавляли к смеси метилового эфира гидрохлорида *L*-серина (11,3 г, 81,3 ммоль) в ДИПЭА (14,2 мл, 81,3 ммоль) и ДМФ (30

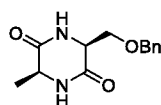
мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. В реакционную смесь добавляли воду (500 мл) и экстрагировали ДХМ (300 мл x 3). Органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат и гептан, от 0 % до 100 %) с получением метил-*O*-бензил-*N*-*трет*-бутоксикарбонил)-*L*-серил-*L*-аланината (26,1 г, выход: 99 %). ЖХМС вычисл. для C₁₉H₂₈N₂O₆ (M+H)⁺: m/z = 381,2; обнаружено: 381,0.

Стадия 2: метил-О-бензил-L-серил-L-аланинат



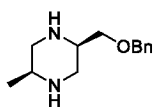
К раствору метил-*O*-бензил-*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*L*-серил-*L*-аланината (26,1 г, 68,6 ммоль) в ДХМ (260 мл) при комнатной температуре добавляли ТФУ (51,4 мл, 672,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 мин. Реакционную смесь подщелачивали до значения между pH 7 и pH 8 посредством насыщенного водного раствора NaHCO₃, экстрагировали ДХМ (100 мл x 3) и промывали насыщенным солевым раствором (100 мл x 1). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток сразу использовали на следующей стадии без очистки (16,9 г неочищенного). ЖХМС рассчитано для C₁₄H₂₀N₂O₄ (M+H)⁺: m/z = 281,1; обнаружено: 281,0.

Стадия 3: (3S,6S)-3-((бензилокси)метил)-6-метилпиперазин-2,5-дион



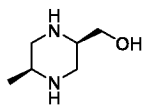
К раствору метил-*O*-бензил-*L*-серил-*L*-аланината (16,9 г, 60,3 ммоль) в диоксане (169 мл) перемешивали при 100 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры (выпадал осадок белого цвета). Белый осадок отфильтровывали, собирали и промывали холодным МТБЭ (100 мл) с получением (3*S*,6*S*)-3-((бензилокси)метил)-6-метилпиперазин-2,5-диона (11 г, выход: 73 %).

Стадия 4: (2R,5S)-2-((бензилокси)метил)-5-метилпиперазин



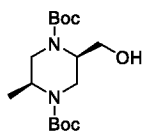
К раствору (3*S*,6*S*)-3-((бензилокси)метил)-6-метилпиперазин-2,5-диона (9,0 г, 36,3 ммоль) в ТГФ (201 мл) добавляли комплекс борана и диметилсульфида (27,5 мл, 290,0 ммоль) на ледяной бане. Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и медленно добавляли MeOH (200 мл). Реакционную смесь нагревали включительно до комнатной температуры, добавляли 1 Н водный раствор HCl до pH 3 и затем перемешивали при 50 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь подщелачивали до pH 12 с помощью 1 Н водного раствора NaOH и экстрагировали с помощью CHCl₃ (200 мл x 3). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток сразу использовали на следующей стадии без очистки (9,8 г неочищенного). ЖХМС вычисл. для C₁₃H₂₀N₂O (M+H)⁺: m/z = 221,2; обнаружено: 221,2.

Стадия 5: (2R,5S)-5-метилпиперазин-2-ил)метанол



К раствору (2*R*,5*S*)-2-((бензилокси)метил)-5-метилпиперазина (0,29 г, 1,3 ммоль) в ДХМ (13 мл) при -78 °С добавляли 1 М BCl₃ в растворе ДХМ (5,2 мл, 5,2 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали включительно до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и медленно добавляли MeOH (10 мл). Реакционную смесь концентрировали до сухого остатка. Остаток сразу использовали на следующей стадии без очистки (0,23 г неочищенного). ЖХМС вычисл. для C₆H₁₄N₂O (M+H)⁺: m/z = 131,1; обнаружено: 131,0.

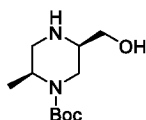
Стадия 6: ди-трет-бутил-(2R,5S)-2-(гидроксиметил)-5-метилпиперазин-1,4-дикарбоксилат



К раствору (2*R*,5*S*)-5-метилпиперазин-2-ил)метанола (9,0 г, 69,1 ммоль) в ДХМ (376 мл) при 0 °С добавляли ТЭА (120,0 мл, 864,0 ммоль) и ди-трет-бутилкарбонат (45,3 г, 207,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и

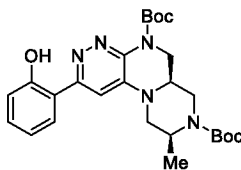
затем концентрировали до сухого остатка. Остаток сразу использовали на следующей стадии без очистки (24,0 г неочищенного). ЖХМС вычисл. для $C_{16}H_{30}N_2O_5$ (M+H)⁺: m/z = 331,2; обнаружено: 331,0.

Стадия 7: *трет-бутил-(2S,5R)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат*



К раствору ди-*трет-бутил-(2R,5S)-2-(гидроксиметил)-5-метилпиперазин-1,4-*дикарбоксилата (14,0 г, 42,4 ммоль) в EtOH (78,5 мл) добавляли раствор NaOH (8,5 г, 211,9 ммоль) в воде (78,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 1 Н водный раствор HCl до pH 9 и экстрагировали с помощью CHCl₃ (100 мл x 3). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (ДХМ и MeOH с 0,1 % ТЭА, от 0 % до 10 %) с получением *трет-бутил-(2S,5R)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата* (2,7 г, выход: 28 %). ЖХМС вычисл. для $C_{11}H_{22}N_2O_3$ (M+H)⁺: m/z = 231,2; обнаружено: 231,0.

Стадия 8-12: *ди-трет-бутил-(6aR,9S)-2-(2-гидроксифенил)-9-метил-6a,7,9,10-тетрагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-5,8(6H)-дикарбоксилат*



Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для Пр-9, со Стадии 1 по Стадию 5, с использованием соответствующих исходных материалов. ЖХМС вычисл. для $C_{26}H_{35}N_5O_5$ [M+H]⁺: m/z = 498,3; Обнаружено: 498,5.

Стадия 13: *2-((6aR,9S)-9-метил-6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол (Пр-69)*

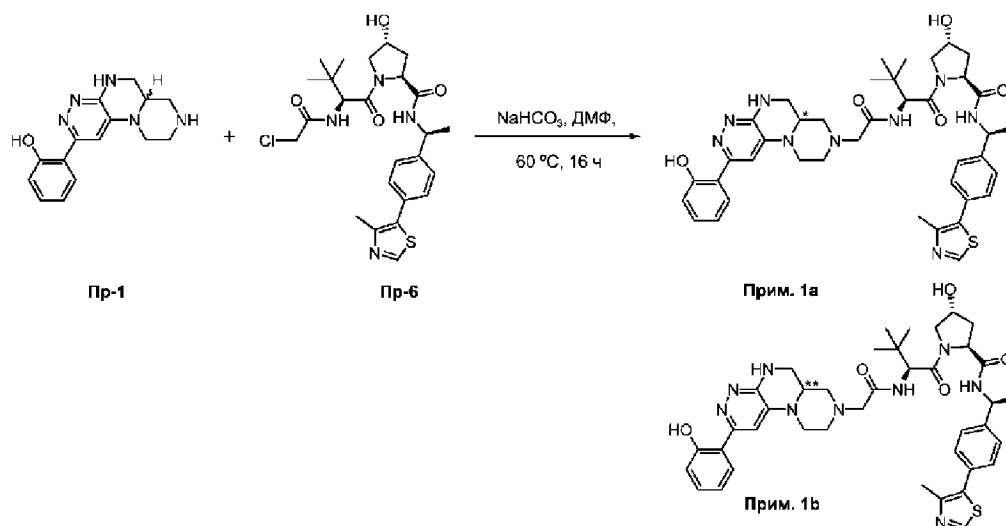
2 М HCl в *i*-PrOAc (21 мл) добавляли к ди-*трет-бутил-(6aR,9S)-2-(2-гидроксифенил)-9-метил-6a,7,9,10-тетрагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-5,8(6H)-*дикарбоксилату (1,07 г, 2,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Исходный материал сначала растворяли, потом осаждали спустя 5 мин. Твердое вещество отфильтровывали, промывали EtOAc и

гептанами небольшими порциями, сушили под потоком воздуха с получением целевого продукта, 2-((6а *R*,9*S*)-9-метил-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5*H*-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-*c*]пиадазин-2-ил)фенола (626 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХМС вычисл. для C₁₆H₂₀N₅O [M+H]⁺: m/z =298,2; Обнаружено: 298,0. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,55 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,44 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,04 (t, *J* = 6,0, 2H), 4,25 (dd, *J* = 15,0, 3,0, 1H), 4,10 – 4,03 (m, 2H), 3,74 (dd, *J* = 12,0, 6,0, 2H), 3,55 – 3,37 (m, 3H), 1,48 (d, *J* = 6,0, 3H).

Синтез примеров

[0532] Примеры, описанные в настоящем документе, представляют собой варианты осуществления изобретения.

Пример 1а и 1б. (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-1-((2*S*)-2-(2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-*c*]пиадазин-8-ил)ацетида)-3,3-диметилбутаноил)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (Пр. 1а и Пр. 1б).



[0533] К раствору 2-(6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5*H*-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-*c*]пиадазин-2-ил)фенола (**Пр-1**) (30 мг, 0,11 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(2-хлорацетида)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (**Пр-6**) (55,2 мг, 0,11 ммоль) и NaHCO₃ (26,7

мг, 0,32 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток очищали препаративной ВЭЖХ, MeCN в H₂O (0,1 % NH₄OH) от 5 % до 95 % с получением (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-1-((2*S*)-2-(2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (**Пр 1а**) (12 мг, 0,015 ммоль, выход 14 %) в виде белого твердого вещества. ЖХМС вычисл. для C₄₀H₄₉N₉O₅S: 767,36; Обнаружено: ЖХМС [m/z]: 769,0. ¹H ЯМР (DMCO-d₆ + D₂O, 400 МГц): δ14,73 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,94-7,95 (m, 1H), 7,76-7,79 (m, 1H), 7,19-7,44 (m, 9H), 6,85-6,86 (m, 3H), 5,13 (s, 1H), 4,87-4,90 (m, 1H), 4,43-4,53 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,08-4,12 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,44-3,47 (m, 1H), 2,95-3,21 (m, 8H), 2,33-2,45 (m, 7H), 2,10 (br, 3H), 1,82 (br, 2H), 1,24-1,50 (m, 8H), 0,95 (s, 9H), 0,77 (br, 2H), (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-1-((2*S*)-2-(2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (**Пр. 1б**). ЖХМС вычисл. для C₄₀H₄₉N₉O₅S: 767,36; Обнаружено: ЖХМС [m/z]: 769,0. ¹H ЯМР (DMCO-d₆ + D₂O, 400 МГц): δ14,73 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,94-7,95 (m, 1H), 7,76-7,79 (m, 1H), 7,19-7,44 (m, 8H), 6,85-6,86 (m, 2H), 5,13 (s, 1H), 4,87-4,90 (m, 1H), 4,43-4,53 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,12-4,15 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,44-3,47 (m, 1H), 2,95-3,21 (m, 8H), 2,33-2,45 (m, 7H), 2,10 (br, 2H), 1,82 (br, 1H), 1,24-1,50 (m, 8H), 0,95 (s, 9H), 0,85 (br, 2H).

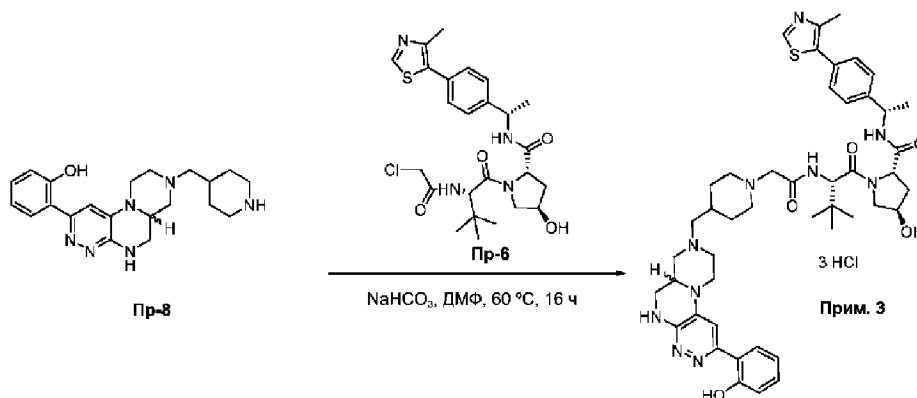
Примеры в Таблице ниже получали в соответствии с тем же способом, что и в Примере 1.

Прим. №	Название	МФ	ЖХМС (М+Н)	НЯМР
Прим. 2а	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-гидрокси- <i>N</i> -[[4-(5-метил-1,3-тиазол-4-ил)фенил]метил]-1-[(2 <i>S</i>)-2-[[2-[4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.0 ² ,7]тетрадец-2,4,6-триен-12-ил]ацетил]амино]-3,3-диметилбутаноил]пирролидин-2-карбоксамид (диастереомер 1)	C ₃₉ H ₄₇ N ₉ O ₅ S	754,0	¹ H ЯМР (400 МН, MeOD): δ 8,85 (s, 1H), 7,69-7,70 (m, 1H), 7,34-7,46 (m, 6H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,83-6,89 (m, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,49-4,60 (m, 4H), 4,29-4,37 (m, 1H), 3,79-3,93 (m, 3H), 3,40-3,63 (m, 3H), 3,21-3,25 (m, 3H), 3,04-3,14 (m, 4H), 2,43-2,48 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,05-2,24 (m, 4H), 1,10 (s, 11H).

Прим. 2б	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-гидрокси- <i>N</i> -[[4-(5-метил-1,3-тиазол-4-ил)фенил]метил]-1-[(2 <i>S</i>)-2-[2-[4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.0 ^{2,7}]тетрадец-2,4,6-триен-12-ил]ацетил]амино]-3,3-диметилбутаноил]пирролидин-2-карбоксамид (диастереомер 2)	C ₃₉ H ₄₇ N ₉ O ₅ S	754,0	¹ H ЯМР (400 МН, MeOD): δ 8,85 (s, 1H), 7,69-7,70 (m, 1H), 7,34-7,46 (m, 6H), 7,12-7,22 (m, 2H), 6,87-6,90 (m, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,49-4,60 (m, 6H), 4,29-4,37 (m, 1H), 3,78-4,01 (m, 4H), 3,40-3,63 (m, 4H), 3,14-3,25 (m, 12H), 2,43-2,48 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,05-2,24 (m, 4H), 1,10 (s, 13H).
Прим. 6	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-гидрокси-1-((2 <i>S</i>)-2-(4-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8 <i>H</i> -пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)бутанамидо)-3,3-диметилбутаноил)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (смесь диастереомеров)	C ₄₂ H ₅₃ N ₉ O ₅ S	796,3	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,59 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,35 (s, 1H), 7,05 (t, 2H), 5,34 (t, <i>J</i> = 10,8 Гц, 1H), 5,02 (m, <i>J</i> = 6,6 Гц, 2H), 4,56 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,07 (m, <i>J</i> = 25,5 Гц, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,0 (s, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 2,67 (d, <i>J</i> = 20,3 Гц, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 2,03 (d, <i>J</i> = 5,7 Гц, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,59 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 1,52 (d, <i>J</i> = 5,3 Гц, 3H), 1,06 (d, <i>J</i> = 14,8 Гц, 9H).
Прим. 7	2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8 <i>H</i> -пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-этил((<i>R</i>)-1-((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-гидрокси-2-(((<i>S</i>)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамат	C ₄₁ H ₅₁ N ₉ O ₆ S	798,2	¹ H ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 8,99 (s, 1H), 8,38-8,40 (m, 2H), 7,36-7,45 (m, 6H), 7,23 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,97-7,05 (m, 2H), 4,89-4,92 (m, 2H), 4,40-4,44 (m, 1H), 4,20-4,29 (m, 5H), 3,58-3,70 (m, 7H), 3,22-3,37 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,03-2,04 (m, 1H), 1,79 (s, 1H), 1,36-1,38 (m, 3H), 0,95 (s, 10H).
Прим. 11	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-гидрокси-1-((<i>S</i>)-2-(2-(4-(((<i>S</i>)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8 <i>H</i> -пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид	C ₄₅ H ₅₈ N ₁₀ O ₅ S	851,3	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц): δ 8,97 (s, 1H), 7,89-7,91 (m, 1H), 7,35-7,47 (m, 4H), 7,19-7,23 (m, 2H), 6,84-6,88 (m, 2H), 5,92-6,10 (m, 1H), 4,99-5,03 (m, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,59-4,44 (m, 3H), 3,93-3,84 (m, 2H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,56-3,54 (m, 1H), 3,12-3,16 (m, 2H), 3,04-2,89 (m, 5H), 2,49-2,34 (m, 5H), 2,27-2,19 (m, 3H), 2,09-2,03 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 3H), 1,69-1,63 (m, 2H), 1,52-1,51 (m, 3H), 1,05 (s, 9H).

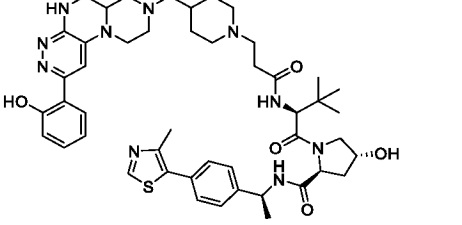
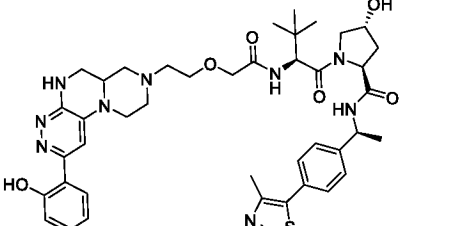
Прим. 3. (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-1-((2*S*)-2-(2-(4-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-

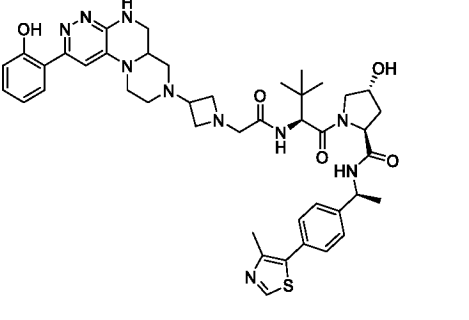
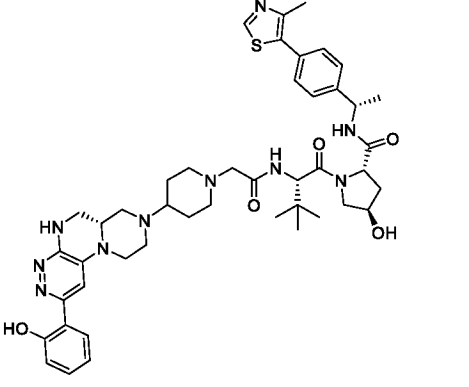
ил)ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид, тригидрохлорид (Пр. 3).

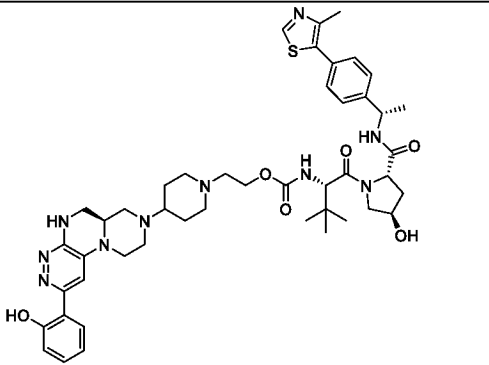


[0534] Смесь 2-(6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (Пр-8) (25 мг, 0,07 ммоль) и (2S,4R)-1-((S)-2-(2-хлорацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (Пр-6) (37,7 мг, 0,07 ммоль), NaHCO₃ (276 мг, 3,3 ммоль) в ДМФ (3 мл) перемешивали при 60 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме до сухого остатка, остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя CH₃CN в H₂O (0,1 % HCl от 10 % до 95 %) с получением (2S,4R)-4-гидрокси-1-((2S)-2-(2-(4-((2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид, тригидрохлорида (Пр. 3). (12,0 мг, 0,011 ммоль, выход 16,4 %) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС вычисл. для C₄₆H₆₀N₁₀O₅S: 864,3; Обнаружено: ЖХМС [m/z] = 865,4. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-d₄) δ 9,01-9,03 (m, 1H), 8,47-7,49 (m, 1H), 7,50-7,59 (m, 5H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,03-7,07 (m, 2H), 4,97-5,05 (m, 2H), 4,45-4,66 (m, 4H), 4,26-4,29 (m, 1H), 3,60-4,14 (m, 10H), 3,45-3,52 (m, 3H), 3,01-3,31 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,36-2,44 (m, 1H), 2,16-2,35 (m, 2H), 1,90-2,01 (m, 1H), 1,72-1,79 (m, 2H), 1,51-1,63 (m, 3H), 1,01-1,07 (m, 9H).

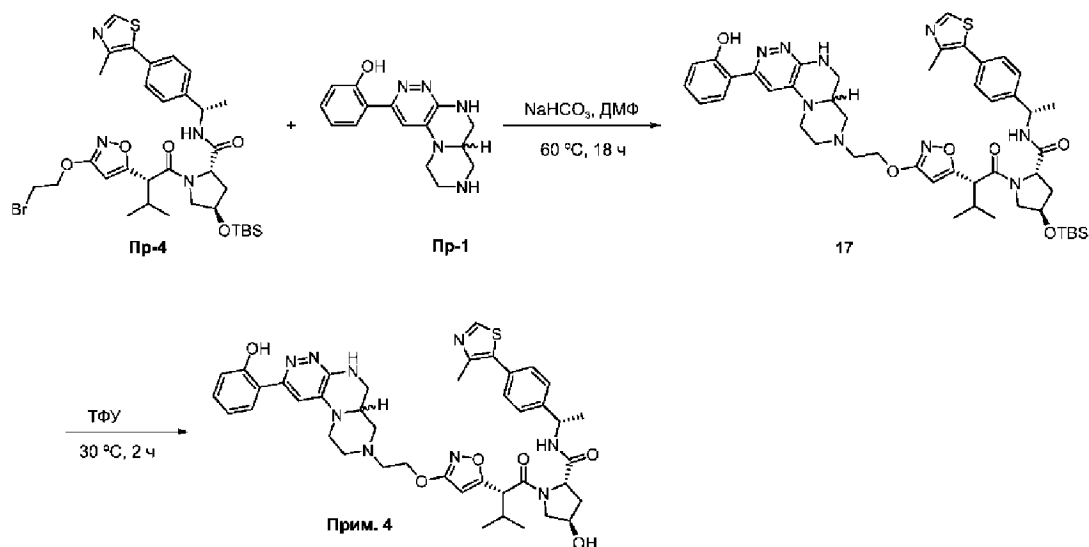
Примеры в Таблице ниже получали в соответствии с тем же способом, что и в Примере 3, с использованием соответствующих исходных материалов.

Прим. №	Структура и название	Вычисл. (M+H) ⁺ m/z	Обна- ружено (M+H) ⁺ m/z	НЯМР
Прим. 8	 <p data-bbox="323 667 802 992">(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокси-1-((2<i>S</i>)-2-(3-(4-((2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-<i>N</i>-((<i>S</i>)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	879,5	879,5	
Прим. 65	 <p data-bbox="323 1294 802 1597">(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокси-1-((2<i>S</i>)-2-(2-(2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этокси)ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-<i>N</i>-((<i>S</i>)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	812,4	812,1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,85 (s, <i>J</i> = 3,4 Гц, 1H), 7,78 (m, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,45 – 7,32 (m, 4H), 7,25 – 7,12 (m, 2H), 6,89 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 4,97 (m, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,55 (m, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,13 – 4,06 (dd, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,84 (m, <i>J</i> = 11,0 Гц, 1H), 3,77 (m, <i>J</i> = 4,6 Гц, 3H), 3,63 – 3,51 (m, 2H), 3,08 (m, <i>J</i> = 23,7, 12,0 Гц, 2H), 2,79 – 2,70 (m, 2H), 2,45 (s, <i>J</i> = 1,1 Гц, 3H), 2,20 (m, <i>J</i> = 7,1 Гц, 1H), 2,00 (dt, <i>J</i> = 21,4, 12,6 Гц, 3H), 1,57 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 1,48 – 1,39 (m, 3H), 1,05 (s, <i>J</i> = 2,0 Гц, 9H)

<p>Прим. 66</p>	 <p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокси-1-((2<i>S</i>)-2-(2-(3-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)ацетида)-3,3-диметилбутаноил)-<i>N</i>-((<i>S</i>)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>823,4</p>	<p>823,5</p>	<p>¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 9,66 (s, 1H), 8,44 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,52 (m, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 7,48 (d, <i>J</i> = 7,9 Гц, 2H), 7,41 (m, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,03 (t, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2H), 5,01 (d, <i>J</i> = 6,7 Гц, 1H), 4,63 (m, <i>J</i> = 5,3 Гц, 1H), 4,55 (t, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,23 (d, 2H), 3,86 (d, <i>J</i> = 11,7 Гц, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,74 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 3,72 – 3,68 (m, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,64 – 3,58 (m, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,42 – 2,34 (m, 1H), 2,21 (m, 2H), 2,02 (d, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,62 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H), 1,51 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 1,06 (s, 9H). (Некоторые протоны были заглушены пиками растворителя или воды, не все протоны были приведены)</p>
<p>Прим. 79</p>	 <p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокси-1-((<i>S</i>)-2-(2-(4-((<i>R</i>)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)ацетида)-3,3-диметилбутаноил)-<i>N</i>-((<i>S</i>)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>851,4</p>	<p>851,4</p>	<p>¹H ЯМР (DMCO-<i>d</i>₆+D₂O, 400 МГц): δ 8,97 (s, 1H), 7,89-7,92 (m, 1H), 7,43-7,45 (m, 2H), 7,30-7,38 (m, 2H), 7,16-7,23 (m, 2H), 6,85-6,90 (m, 2H), 4,86-4,91 (m, 1H), 4,38-4,51 (m, 2H), 4,24-4,29 (m, 1H), 3,99-4,04 (m, 1H), 3,19-3,24 (m, 2H), 3,03-3,17 (m, 3H), 2,87-2,95 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,22-2,37 (m, 3H), 2,06-2,21 (m, 3H), 1,71-1,84 (m, 4H), 1,46-1,48 (m, 2H), 1,38-1,42 (m, 3H), 1,17-1,23 (m, 2H), 0,97 (s, 9H).</p>

<p>Прим. 80</p>  <p>2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этил-((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамат</p>	<p>881,4</p>	<p>881,3</p>	<p>¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,86 (s, 1H), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 4H), 7,23-7,14 (m, 2H), 6,90-6,86 (m, 2H), 5,02-4,97 (m, 2H), 4,58-4,56 (m, 3H), 4,44 (s, 1H), 4,22-4,19 (m, 2H), 3,92-3,54 (m, 4H), 3,19-2,97 (m, 5H), 2,66-2,65 (m, 2H), 2,49-2,34 (m, 5H), 2,19-1,89 (m, 7H), 1,61-1,49 (m, 5H), 1,04 (s, 9H).</p>
--	--------------	--------------	---

Пример 4. (2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-(2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (Пр. 4).



Стадия а. Синтез (2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-((2R)-2-(3-(2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-

c]пиридазин-8-ил)этоксизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (17).

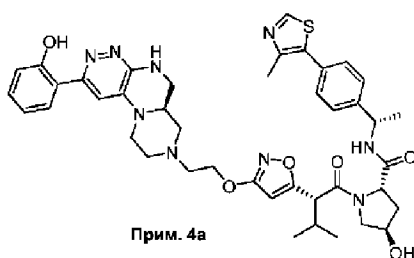
[0535] К раствору 2-(6,6а,7,8,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (**Пр-1**) (22,0 мг, 0,06 ммоль) и (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(3-(2-бромэтоксизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-N-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид) (**Пр-4**) (30 мг, 0,04 ммоль) в ДМФ (3 мл) при кт добавляли NaHCO₃ (36,0 мг, 0,4 ммоль), смесь перемешивали при 60 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь поглощали в EtOAc (20 мл), и органические слои промывали водой (20 мл X 3) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Затем органические слои отделяли и высушивали (MgSO₄), затем концентрировали в вакууме до сухого остатка. Затем неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (0,1 % HCl, MeCN в воде от 10 % до 90 %) с получением (2*S*,4*R*)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-((*R*)-2-(3-(2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этоксизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид) (**17**) (15 мг, 0,02 ммоль, выход 31 %) в виде липкого бесцветного твердого вещества. ЖХМС вычисл. для C₄₈H₆₃N₉O₆SSi: 921,4; Обнаружено: ЖХМС [M+H]: 922,5.

Стадия в. Синтез (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-1-((*R*)-2-(3-(2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этоксизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (Пр. 4).

[0536] Раствор (2*S*,4*R*)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-((*R*)-2-(3-(2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этоксизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид) (**17**) (15,0 мг, 0,02 ммоль) в ТФУ (1,0 мл, 13 ммоль). Раствор перемешивали при 50 °С в течение 2 ч. Раствор концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ (элюировали с помощью H₂O:CH₃CN (0,1 % NH₄OH) от 10 % до 90 %) с получением (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-1-((*R*)-2-(3-(2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этоксизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид) (**Пр. 4**) (7,2 мг, 0,01 ммоль, выход 52 %) в виде белого твердого вещества. ЖХМС вычисл. для C₄₂H₄₉N₉O₆S: 807,35; Обнаружено:

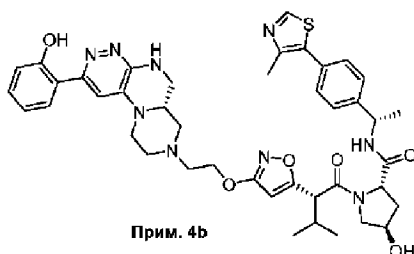
ЖХМС [M+H]: 808,0. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,87 (s, 1H), 7,76-7,78 (m, 1H), 7,36-7,45 (m, 4H), 7,15-7,23 (m, 2H), 6,87-6,90 (m, 2H), 5,97-6,03 (m, 1H), 5,00-5,04 (m, 1H), 4,37-4,51 (m, 4H), 3,48-3,95 (m, 5H), 2,86-3,29 (m, 5H), 2,48-2,51 (m, 3H), 1,90-2,45 (m, 5H), 1,49-1,65 (m, 3H), 1,01-1,10 (m, 3H), 0,80-0,90 (m, 3H).

Пример 4а. (2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид



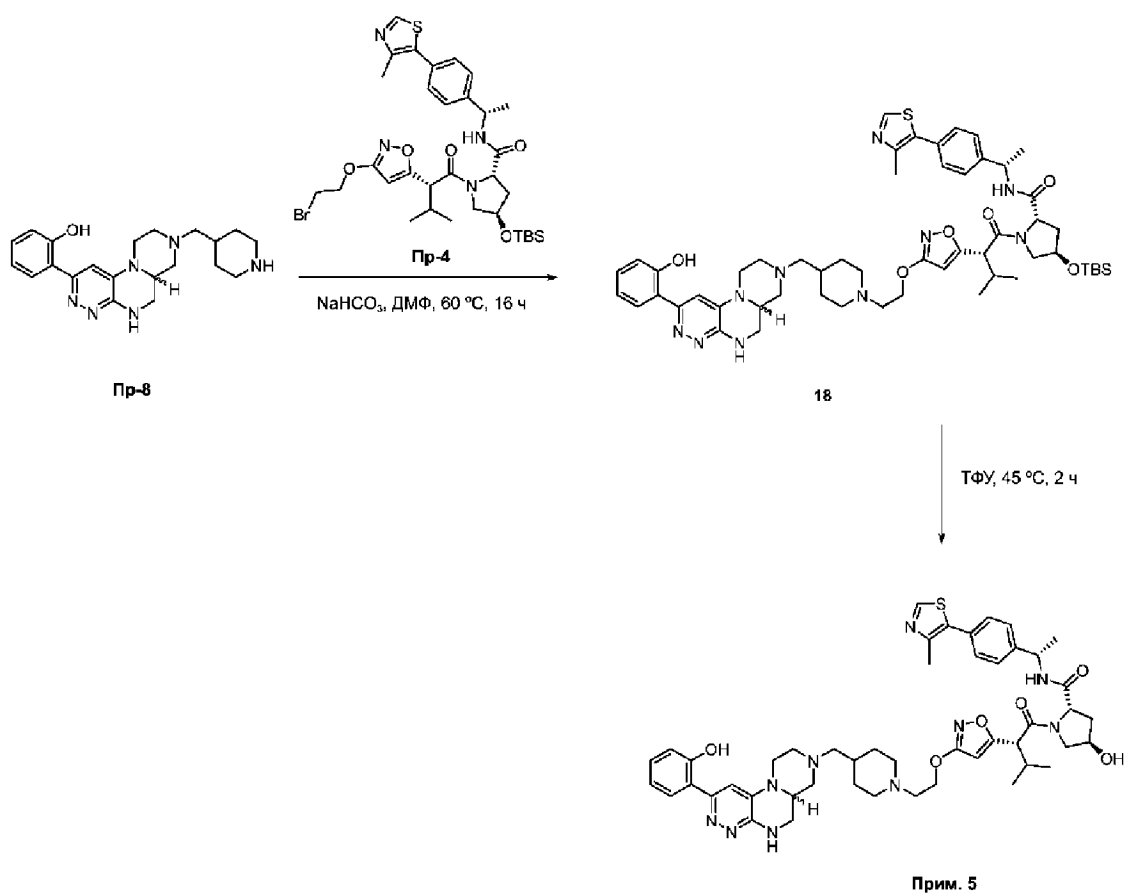
[0537] Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для Примера 4, с соответствующими исходными материалами. ЖХМС вычисл. для C₄₂H₅₀N₉O₆S [M+H]⁺: 808,4; Обнаружено: 808,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,84 (s, 1H), 7,74-7,76 (m, 1H), 7,34-7,45 (m, 4H), 7,10-7,23 (m, 2H), 6,87-6,90 (m, 2H), 5,97-6,03 (m, 1H), 5,00-5,04 (m, 1H), 4,37-4,51 (m, 4H), 3,46-3,90 (m, 5H), 2,86-3,29 (m, 6H), 2,48-2,51 (m, 3H), 1,90-2,45 (m, 5H), 1,49-1,65 (m, 3H), 1,01-1,10 (m, 3H), 0,80-0,90 (m, 3H).

Пример 4б. (2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид



[0538] Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для Примера 4, с соответствующими исходными материалами. ЖХМС вычисл. для C₄₂H₅₀N₉O₆S [M+H]⁺: 808,4; Обнаружено: 808,0.

Пример 5. (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-1-((2*S*)-2-(3-(2-(4-((2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-*c*]пиадазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (Пр. 5).



Стадия а. Синтез (2*S*,4*R*)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-((2*R*)-2-(3-(2-(4-((2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-*c*]пиадазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (18).

[0539] К раствору (2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(3-(2-бромэтокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (Пр-4) (55,8 мг, 0,08 ммоль) и 2-(8-(пиперидин-4-илметил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5*H*-пиазино[1', 2':4,5]пиазино[2,3-*c*]пиадазин-2-ил)фенола (Пр-8) (25 мг, 0,07 ммоль) в ДМФ (3 мл) при кт добавляли NaHCO₃ (55,2 мг, 0,66 ммоль) и йодид натрия (0,48 мг, 0,003 ммоль), раствор смеси перемешивали при 60 °С в течение 16 часов. Остаток экстрагировали EtOAc (10 мл), а

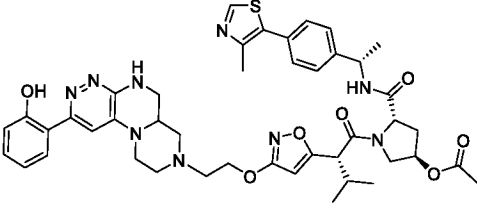
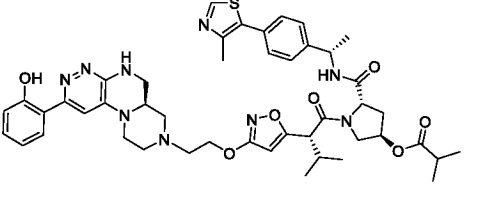
органические слои промывали водой (30 мл X 2) и насыщенным раствором соли (30 мл). Затем органические слои отделяли и сушили над MgSO₄, затем концентрировали до сухого остатка. Затем неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (ПЭ:EtOAc = 1:2) с получением (2*S*,4*R*)-4-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-[(2*R*)-2-[3-[2-[4-[[4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.0²,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]этокси]-1,2-оксазол-5-ил]-3-метилбутаноил]-N-[(1*S*)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамид (18) (50 мг, 0,05 ммоль, выход 75 %) в виде твердого вещества. ЖХМС вычисл. для C₅₄H₇₄N₁₀O₆SSi: 1018,4; Обнаружено: ЖХМС [M+H]: 1019,6.

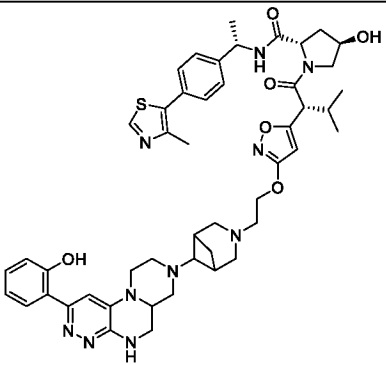
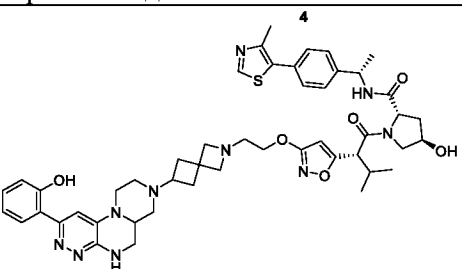
Стадия в. Синтез (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-1-((2*S*)-2-(3-(2-(4-((2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-*c*]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (Пр. 5).

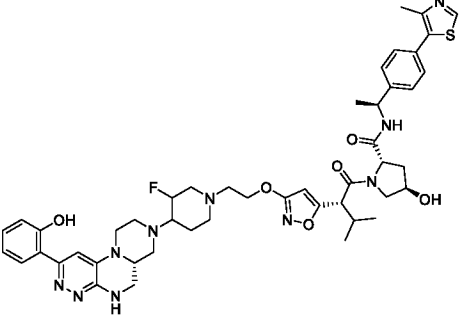
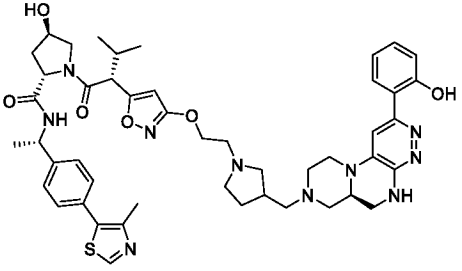
[0540] Раствор (2*S*,4*R*)-4-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-[(2*R*)-2-[3-[2-[4-[[4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.0²,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]этокси]-1,2-оксазол-5-ил]-3-метилбутаноил]-N-[(1*S*)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамид (18) (50 мг, 0,05 ммоль) в трифторуксусной кислоте (1,5 мл, 20 ммоль) перемешивали при 45 °С в течение 2 ч.

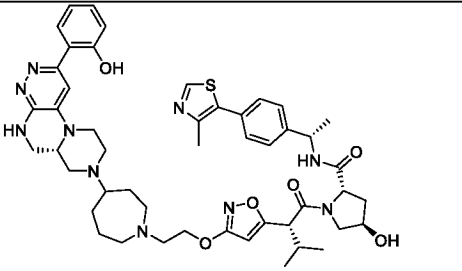
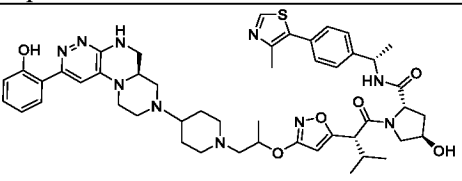
Раствор смеси концентрировали, остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюировали CH₃CN в H₂O (0,1 % HCl) от 10 % до 95 %) с получением (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-1-[(2*R*)-2-[3-[2-[4-[[4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.0²,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]этокси]-1,2-оксазол-5-ил]-3-метилбутаноил]-N-[(1*S*)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамид; тригидрохлорида (**Прим. 6**) (21 мг, 0,02 ммоль, выход 38 %) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС вычисл. для C₄₈H₆₀N₁₀O₆S: 904,4; Обнаружено: ЖХМС [M+H]: 905,5. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 10,00 (s, 1H), 7,36-7,58 (m, 7H), 7,02-7,06 (m, 2H), 6,06-6,11 (m, 1H), 5,02-5,05 (m, 1H), 4,23-4,64 (m, 6H), 3,62-3,96 (m, 11H), 3,31-3,50 (m, 2H), 3,18-3,29 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 1,72-2,45 (m, 8H), 1,49-1,65 (m, 3H), 1,01-1,10 (m, 3H), 0,80-0,90 (m, 3H).

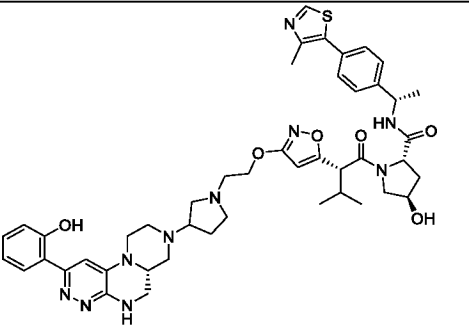
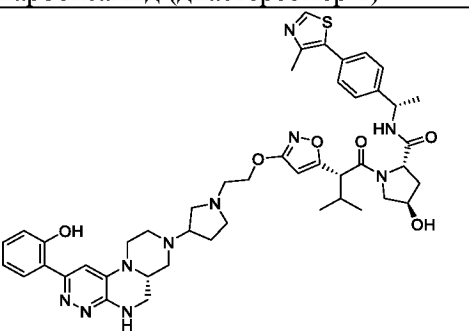
Примеры в Таблице ниже получали в соответствии с тем же способом, что и в Примере 5, с использованием соответствующих исходных материалов.

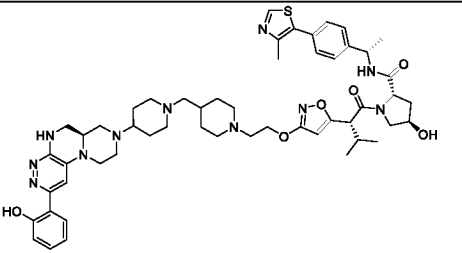
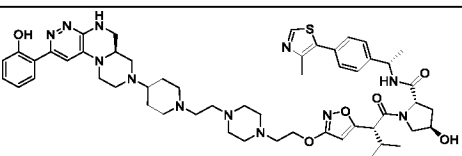
Прим. №	Структура и название	Вычисл. (M+H) ⁺ m/z	Обна- ружено (M+H) ⁺ m/z	НЯМР
Прим. 9	 <p>(3R,5S)-1-((2R)-2-(3-(2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этокс)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-5-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-3-илацетат</p>	850,4	850,4	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц): δ 9,28-9,21 (m, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,50-7,41 (m, 5H), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 2H), 6,13-6,08 (m, 1H), 5,29-5,24 (m, 1H), 5,04-5,03 (m, 2H), 4,72-4,67 (m, 2H), 4,53-4,49 (m, 2H), 4,13-4,10 (m, 1H), 3,94-3,69 (m, 8H), 3,49-3,42 (m, 1H), 3,05-2,86 (m, 2H), 2,52-2,49 (m, 3H), 2,39-2,33 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 3H), 1,31-1,28 (m, 1H), 1,17-1,05 (m, 9H), 0,94-0,89 (m, 3H).
Прим. 10	 <p>(3R,5S)-1-((R)-2-(3-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этокс)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-5-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-3-илизобутират</p>	878,4	878,5	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц): δ 9,28-9,21 (m, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,50-7,41 (m, 5H), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 2H), 6,13-6,08 (m, 1H), 5,29-5,24 (m, 1H), 5,04-5,03 (m, 2H), 4,72-4,67 (m, 3H), 4,53-4,49 (m, 2H), 4,13-4,10 (m, 1H), 3,94-3,69 (m, 8H), 3,49-3,42 (m, 1H), 3,05-2,86 (m, 2H), 2,52-2,49 (m, 3H), 2,39-2,33 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 3H), 1,31-1,28 (m, 1H), 1,17-1,05 (m, 9H), 0,94-0,89 (m, 3H).

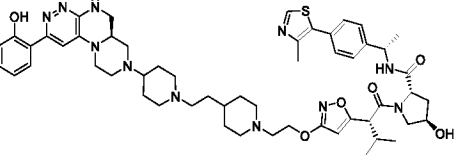
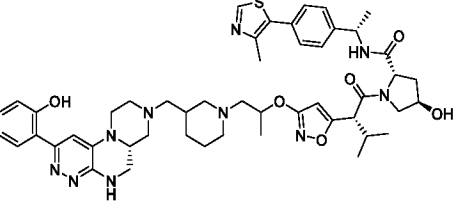
<p>Прим. 12</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-(2-(6-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)этокс)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>903,4</p>	<p>903,3</p>	<p>¹H ЯМР (CD₃OD-d₄, 400 МГц) δ 8,84-8,80 (m, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,47-7,45(m, 4H), 7,42-7,37 (m, 2 H), 6,94-6,95 (m, 2H), 5,97-5,95 (m, 1H), 5,03-5,00 (m, 2H), 4,51-4,50 (m, 4H), 4,49-4,35 (m, 3H), 3,69-3,67 (m, 1H), 3,53-3,51 (m, 3H), 3,49-3,45 (m, 1H), 3,08-3,05 (m, 6H), 2,99-2,88 (m, 2H), 2,47 (m, 6H), 2,45-2,41 (m, 1H), 2,15-2,11 (m, 2H), 1,94-1,90 (m, 2H), 1,72-1,70 (m, 2H), 1,49-1,47 (m, 3H), 1,09-1,06 (m, 3H), 0,92-0,83 (m, 3H).</p>
<p>Прим. 13</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-(2-(6-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)этокс)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>903,4</p>	<p>903,4</p>	<p>¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 14,75 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,42-8,44 (m, 1H), 7,91-7,92 (m, 1H), 7,43-7,46 (m, 2H), 7,35-7,39 (m, 3H), 7,18-7,22 (m, 1H), 6,83-6,87 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 5,11-5,12 (m, 1H), 4,88-4,91 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,93-4,06 (m, 4H), 3,76-3,82 (m, 2H), 3,63-3,66 (m, 1H), 3,45-3,48 (m, 1H), 3,09-3,12 (m, 1H), 2,87-2,92 (m, 3H), 2,62-2,67 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,18-2,24 (m, 3H), 2,03-2,05 (m, 1H), 1,87-1,95 (m, 4H), 1,78-1,80 (m, 1H), 1,52-1,58 (m, 1H), 1,37-1,39 (m, 3H), 1,23 (s, 1H), 0,95-0,98 (m, 4H), 0,79-0,84 (m, 4H).</p>

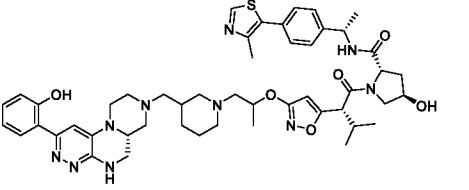
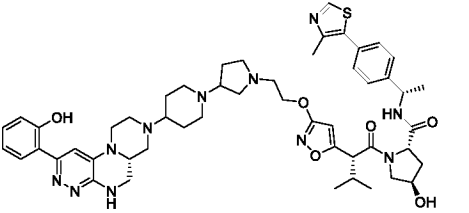
<p>Прим. 14</p>	 <p>(2S,4R)-1-((2R)-2-(3-(2-(3-фтор-4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этоксизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>909,4</p>	<p>909,5</p>	<p>¹H ЯМР (CD₃OD-d₄, 400 МГц): δ 9,82-9,70 (s, 1H), 7,60-7,40 (m, 7H), 7,10-7,02 (m, 2H), 6,10-6,07 (m, 1H), 5,79-5,75 (m, 1H), 5,06-4,95 (m, 2H), 4,62-4,52 (m, 2H), 4,49-4,44 (m, 2H), 4,24-4,23 (m, 1H), 3,99-3,63 (m, 11H), 3,45-3,42 (m, 2H), 3,40-3,38 (m, 3H), 2,98 (s, 1H), 2,57 (m, 3H), 2,47-2,45 (m, 2H), 2,32-2,31 (m, 3H), 1,95-1,93 (m, 1H), 1,51-1,25 (m, 3H), 1,06-1,04 (m, 3H), 0,94-0,89 (m, 3H).</p>
<p>Прим. 15</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-(2-(3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пирролидин-1-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>891,4</p>	<p>891,2</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,86 (s, 1H), 7,56-7,36 (m, 7H), 7,05-7,03 (m, 2H), 6,15 (m, 1H), 5,05-5,01 (m, 2H), 4,60 (m, 2H), 4,54-4,50 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,88-3,66 (m, 11H), 3,55-3,45 (m, 6H), 3,00-2,87 (m, 1H), 2,59 (s, 4H), 2,37-2,18 (m, 3H), 1,99-1,93 (m, 2H), 1,53-1,51 (m, 3H), 1,05-1,04 (m, 3H), 0,89-0,88 (m, 3H).</p>

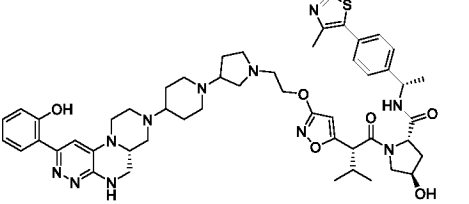
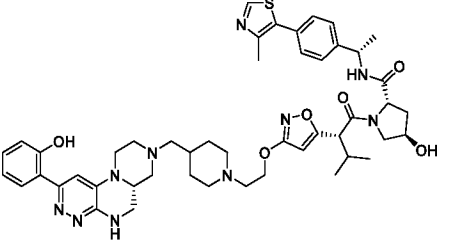
<p>Прим. 16</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-c]пиридазин-8-ил)азепан-1-ил)этоксизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>905,4</p>	<p>905,6</p>	<p>¹H ЯМР (CD₃OD-d₄, 400 МГц): δ 9,45-9,40 (s, 1H), 7,60-7,40 (m, 7H), 7,10-7,02 (m, 2H), 6,64-6,58 (m, 1H), 5,45-5,44 (m, 1H), 5,06-4,95 (m, 1H), 4,70-4,64 (m, 2H), 4,53-4,44 (m, 3H), 4,19-4,18 (m, 1H), 3,85-3,60 (m, 12H), 3,48-3,43 (m, 3H), 2,70-2,69 (m, 1H), 2,57 (m, 3H), 2,49-2,45 (m, 3H), 2,32-2,31 (m, 3H), 2,00-1,94 (m, 3H), 1,51-1,25 (m, 3H), 1,06-1,04 (m, 3H), 0,94-0,89 (m, 3H).</p>
<p>Прим. 17</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-((1-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-c]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>905,4</p>	<p>905,2</p>	<p>¹H ЯМР (CD₃OD-d₄, 400 МГц): δ 9,54 (s, 1H), 7,57-7,34 (m, 7H), 7,04-7,02 (m, 2H), 6,13-6,12 (m, 1H), 6,23-6,08 (m, 3H), 4,58-4,44 (m, 3H), 4,17 (s, 1H), 3,88-3,37 (m, 15H), 2,55 (s, 5H), 2,41-2,19 (m, 4H), 1,95-1,94 (m, 1H), 1,53-1,46 (m, 6H), 1,29-1,28 (m, 1H), 1,06-1,05 (m, 3H), 0,93-0,89 (m, 3H).</p>

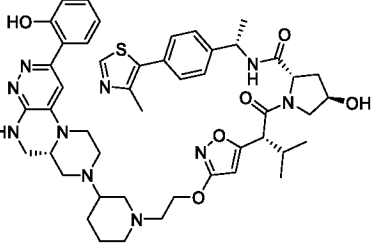
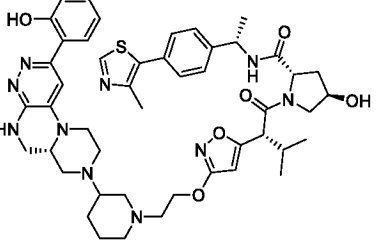
<p>Прим. 18</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-(2-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)этоксизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (диастереомер 1)</p>	<p>877,4</p>	<p>877,3</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,82-9,79 (m, 1H), 7,57-7,31 (m, 7H), 7,06-7,02 (m, 2H), 6,14-6,09 (m, 1H), 5,05-5,01 (m, 1H), 4,83-4,81 (m, 2H), 4,63-4,44 (m, 5H), 4,21-4,10 (m, 3H), 3,85-3,41 (m, 12H), 3,12-2,97 (m, 1H), 2,62-2,59 (m, 5H), 2,40-2,20 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,61-1,51 (m, 3H), 1,07-1,04 (m, 3H), 0,92-0,88 (m, 3H).</p>
<p>Прим. 19</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-(2-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)этоксизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (диастереомер 2).</p>	<p>877,4</p>	<p>877,3</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,93-9,92 (m, 1H), 8,15-8,09 (m, 1H), 7,59-7,35 (m, 7H), 7,06-7,03 (m, 2H), 5,06-5,01 (m, 1H), 4,83-4,81 (m, 2H), 4,63-4,44 (m, 5H), 4,21-3,93 (m, 3H), 3,85-3,43 (m, 12H), 3,4-3,3 (m, 2H), 2,99-2,98 (m, 1H), 2,68-2,60 (m, 5H), 2,40-2,22 (m, 2H), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,61-1,51 (m, 3H), 1,07-1,04 (m, 3H), 0,92-0,88 (m, 3H).</p>

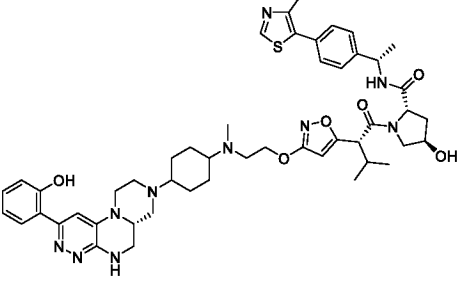
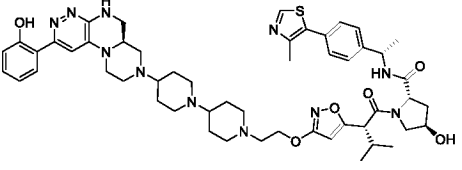
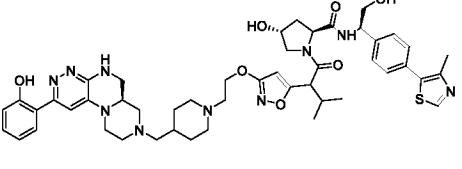
<p>Прим. 20</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-(4-((4-(S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)этоксизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>988,5</p>	<p>988,4</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,99-9,00 (m, 1H), 8,42-8,44 (m, 1H), 7,91-7,93 (m, 1H), 7,43-7,48 (m, 3H), 7,34-7,38 (m, 4H), 7,18-7,22 (m, 2H), 6,83-6,86 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,89-4,93 (m, 1H), 4,34-4,37 (m, 1H), 4,26-4,28 (m, 1H), 4,20-4,21 (m, 2H), 4,03-4,06 (m, 1H), 3,63-3,71 (m, 2H), 3,43-3,47 (m, 2H), 3,14-3,19 (m, 2H), 3,00-3,06 (m, 2H), 2,80-2,85 (m, 4H), 2,62-2,68 (m, 3H), 2,31-2,35 (m, 2H), 2,06-2,08 (m, 2H), 1,90-1,98 (m, 4H), 1,69-1,82 (m, 6H), 1,60-1,64 (m, 3H), 1,35-1,46 (m, 9H), 1,08-1,10 (m, 1H), 0,93-0,98 (m, 3H), 0,79-0,84 (m, 3H).</p>
<p>Прим. 21</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-(4-((4-(S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)этоксизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>1003,5</p>	<p>1003,8</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,80 (m, 1H), 7,59-7,35 (m, 7H), 7,04-7,02 (m, 2H), 8,11-8,10 (m, 1H), 5,04-5,02 (m, 2H), 4,75-4,42 (m, 8H), 4,19 (m, 1H), 3,96-3,38 (m, 20H), 2,98-2,87 (m, 3H), 2,58-2,55 (m, 5H), 2,39-1,92 (m, 6H), 1,61-1,48 (m, 3H), 1,28 (m, 3H), 1,06-1,02 (m, 3H), 0,89-0,85 (m, 3H).</p>

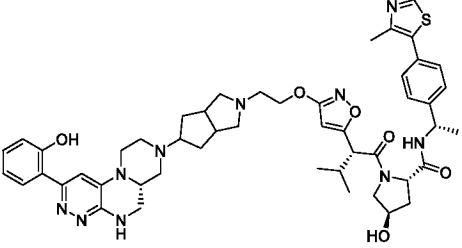
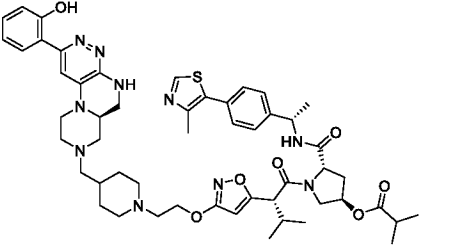
<p>Прим. 22</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-(4-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>1002,5</p>	<p>1002,7</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,88 (m, 1H), 7,56-7,36 (m, 7H), 7,05-7,03 (m, 2H), 8,12-8,10 (m, 1H), 5,05-5,02 (m, 1H), 4,62-4,44 (m, 5H), 4,19 (m, 1H), 3,82-3,48 (m, 18H), 3,13 (m, 4H), 2,60 (m, 5H), 2,35-1,83 (m, 12H), 1,81-1,58 (m, 4H), 1,06-1,04 (m, 3H), 0,89-0,88 (m, 3H).</p>
<p>Прим. 23</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-((1-(3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p> <p>(Синтезировали из Пр-25)</p>	<p>919,5</p>	<p>919,7</p>	<p>¹H ЯМР (CD₃OD-d₄, 400 МГц): δ 9,74 (s, 1H), 7,47-7,34 (m, 7H), 6,97-6,93 (m, 2H), 6,08-6,06 (m, 1H), 5,3-5,2 (m, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 4,95-4,87 (m, 2H), 4,75-4,70 (m, 2H), 4,47-4,15 (m, 4H), 3,83-3,37 (m, 14H), 2,98-2,75 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,41-2,19 (m, 2H), 1,95-1,74 (m, 4H), 1,46-1,39 (m, 7H), 0,96-0,94 (m, 3H), 0,93-0,89 (m, 3H).</p>

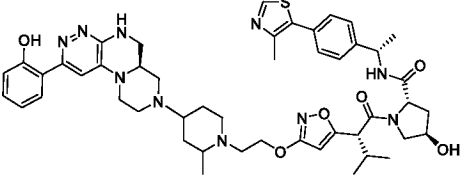
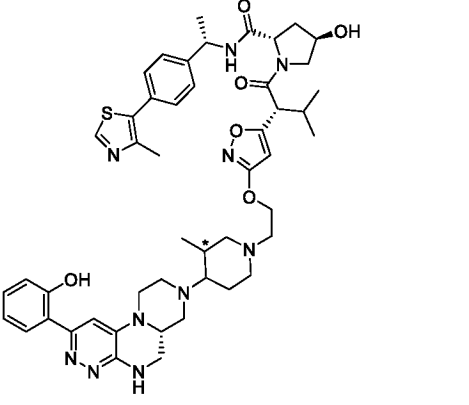
<p>Прим. 24</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-((1-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p> <p>(Синтезировали из Пр-26)</p>	<p>919,5</p>	<p>919,6</p>	<p>¹H ЯМР (CD₃OD-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ 9,74 (s, 1H), 7,47-7,34 (m, 7H), 6,97-6,93 (m, 2H), 6,08-6,06 (m, 1H), 5,2-5,1 (m, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 4,95-4,87 (m, 2H), 4,75-4,70 (m, 2H), 4,47-4,15 (m, 4H), 3,83-3,37 (m, 14H), 2,98-2,75 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,41-2,19 (m, 2H), 1,95-1,74 (m, 4H), 1,46-1,39 (m, 7H), 0,96-0,94 (m, 3H), 0,93-0,89 (m, 3H).</p>
<p>Прим. 25</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-(2-(3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этокс)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p> <p>(Синтезировали из Пр-29)</p>	<p>960,5</p>	<p>960,4</p>	<p>¹H ЯМР (CD₃OD-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ 8,77-8,78 (m, 1H), 7,67-7,69 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 4H), 7,07-7,14 (m, 2H), 6,77-6,81 (m, 2H), 5,86-5,92 (m, 1H), 5,08-5,11 (m, 1H), 4,34-4,45 (m, 2H), 4,21-4,24 (m, 2H), 3,72-3,85 (m, 2H), 3,46-3,59 (m, 5H), 3,38-3,39 (m, 2H), 2,82-2,98 (m, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,24-2,35 (m, 5H), 2,04-2,11 (m, 3H), 1,80-2,00 (m, 8H), 1,48-1,51 (m, 2H), 1,42-1,43 (m, 3H), 0,95-0,97 (m, 3H), 0,80-0,85 (m, 3H).</p>

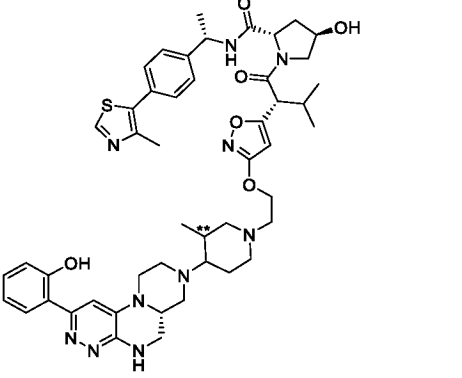
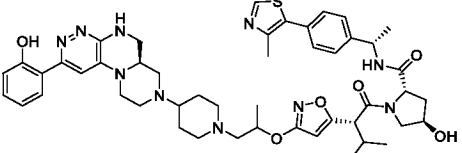
<p>Прим. 26</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-(2-(3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этокс)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p> <p>(Синтезировали из Пр-30)</p>	<p>960,5</p>	<p>960,4</p>	<p>¹H ЯМР (CD₃OD-d₄, 400 МГц): δ 8,78 (s, 1H), 7,67-7,69 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 4H), 7,07-7,14 (m, 2 H), 6,77-6,81 (m, 2H), 5,86-5,92 (m, 1H), 5,08-5,11 (m, 1H), 4,34-4,45 (m, 2H), 4,21-4,24 (m, 2H), 3,72-3,85 (m, 2H), 3,46-3,59 (m, 5H), 3,38-3,39 (m, 2H), 2,82-2,98 (m, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,24-2,35 (m, 5H), 2,04-2,11 (m, 3H), 1,80-2,00 (m, 8H), 1,48-1,51 (m, 2H), 1,42-1,43 (m, 3H), 0,95-0,97 (m, 3H), 0,80-0,85 (m, 3H).</p>
<p>Прим. 38</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-метилбутаноил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>905,4</p>	<p>905,5</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,87 (s, 1H), 7,13-7,76 (m, 7H), 6,86-6,89 (m, 2H), 5,95-6,01 (m, 1H), 5,01-5,03 (m, 1H), 4,33-4,50 (m, 4H), 3,31-3,82 (m, 6H), 3,00-3,25 (m, 5H), 2,80-2,83 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,14-2,28 (m, 8H), 1,81-1,96 (m, 4H), 1,52-1,59 (m, 2H), 1,27-1,31 (m, 2H), 1,01-1,10 (m, 3H), 0,80-0,90 (m, 3H).</p> <p>(Некоторые протоны были заглушены пиками растворителя или воды, не все протоны были приведены)</p>

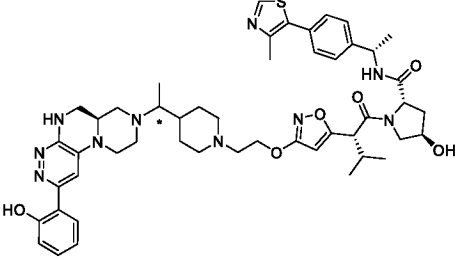
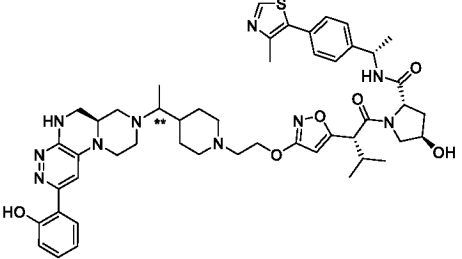
<p>Прим. 41</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-(2-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этоксизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (диастереомер 1)</p>	<p>891,4</p>	<p>891,6</p>	<p>¹H ЯМР (DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ 8,97-9,03 (s, 1H), 8,38-8,48 (m, 1H), 8,09-8,20 (s, 1H), 7,35-7,50 (m, 6H), 7,13-7,20 (s, 1H), 6,94-7,11 (m, 2H), 6,13-6,21 (s, 1H), 5,72-5,79 (s, 1H), 4,86-4,95 (m, 1H), 4,53-4,61 (s, 2H), 4,25-4,40 (m, 3H), 4,12-4,23 (m, 2H), 3,97-4,08 (m, 4H), 3,66-3,73 (m, 4H), 3,04-3,18 (m, 4H), 2,88-2,96 (m, 2H), 2,44-2,47 (s, 3H), 2,17-2,31 (m, 2H), 1,98-2,00 (m, 3H), 1,73-1,92 (m, 3H), 1,44-1,50 (m, 1H), 1,34-1,41 (m, 3H), 1,21-1,26 (s, 1H), 0,93-1,00 (m, 3H), 0,97-0,84 (m, 3H).</p>
<p>Прим. 42</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-(2-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этоксизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (диастереомер 2)</p>	<p>891,4</p>	<p>891,7</p>	

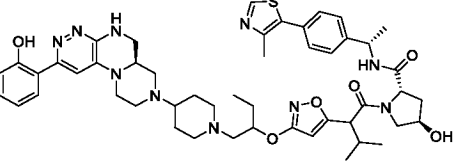
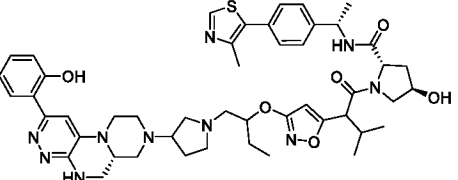
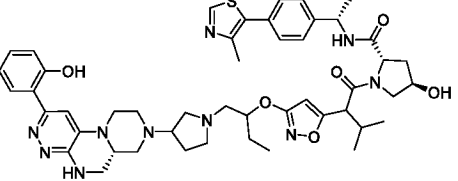
<p>Прим. 43</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)циклогексил)(метил)амино)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>919,5</p>	<p>919,6</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,56 (s, 1H), 7,57-7,34 (m, 7H), 7,04-7,02 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,96-4,82 (m, 2 H), 4,64-4,61 (m, 3H), 4,52-4,48 (m, 4 H), 4,07-3,50 (m, 12 H), 3,03 (s, 3 H), 2,56 (s, 3H), 2,52-2,22 (m, 6 H), 2,14-1,80 (m, 5 H), 1,47-1,35 (m, 3H), 1,19-1,10 (m, 3H), 0,97 (d, J = 6,3 Гц, 3H), 0,81 (d, J = 6,7 Гц, 3H).</p>
<p>Прим. 44</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>974,5</p>	<p>974,7</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,67 (s, 1H), 7,34-7,66 (m, 7H), 6,96-7,06 (m, 2H), 6,59-6,64 (m, 1H), 5,01-5,03 (m, 1H), 4,13-4,62 (m, 5H), 3,61-3,85 (m, 15H), 3,38-3,52 (m, 3 H), 2,48-2,56 (s, 6H), 2,14-2,48 (m, 6H), 1,81-1,96 (m, 1H), 1,52-1,59 (m, 3H), 1,01-1,10 (m, 3H), 0,80-0,90 (m, 3H). (Некоторые протоны были заглушены пиками растворителя или воды, не все протоны были приведены)</p>
<p>Прим. 46</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-N-((R)-2-гидрокси-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)-1-(2-(3-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>921,4</p>	<p>921,6</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,64 (s, 1H), 7,26-7,46 (m, 7H), 6,92-6,97 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,80-4,95 (m, 2H), 4,46-4,75 (m, 4H), 3,25-3,77 (m, 19H), 3,10-3,15 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,49-2,48 (m, 8H), 0,92-1,00 (m, 3H), 0,80-0,90 (m, 3H)</p>

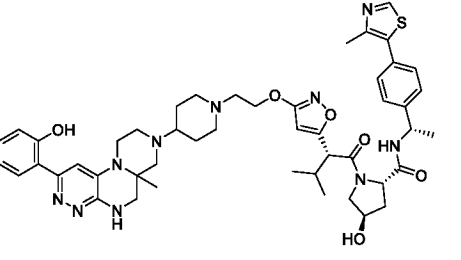
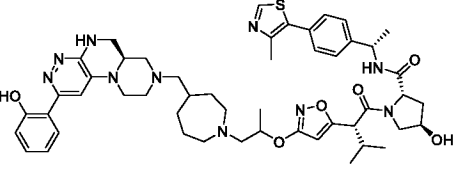
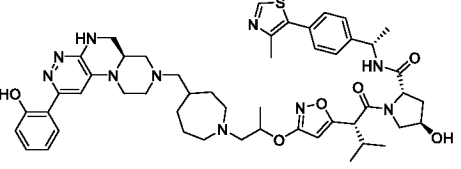
<p>Прим. 47</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-(2-(5-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этокс)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>917,4</p>	<p>917,5</p>	<p>¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD-<i>d</i>₄) δ 8,82-8,73 (m, 1H), 7,73-7,63 (m, 1H), 7,39-7,28 (m, 4H), 7,16-7,01 (m, 2H), 6,85-6,72 (m, 2H), 5,93-5,82 (m, 1H), 4,95-4,89 (m, 1H), 4,54-4,18 (m, 4H), 3,89-3,67 (m, 2H), 3,59-3,38 (m, 4H), 3,27-3,24 (s, 1H), 3,08-3,01 (m, 1H), 2,92-2,73 (m, 3H), 2,62-2,45 (m, 6H), 2,39-2,36 (m, 3H), 2,28-2,06 (m, 5H), 1,91-1,77 (m, 2H), 1,52-1,18 (m, 7H), 1,00-0,89 (m, 3H), 0,82-0,76 (m, 3H).</p>
<p>Прим. 52</p>	 <p>(3R,5S)-1-((R)-2-(3-(2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этокс)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-5-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-3-илизобутират</p>	<p>975,5</p>	<p>975,5</p>	<p>¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,60 (s, <i>J</i> = 28,1 Гц, 1H), 7,60-7,39 (m, 6H), 7,35 (s, 1H), 7,05 (t, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 6,09 (s, <i>J</i> = 14,9 Гц, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,02 (dd, <i>J</i> = 14,0, 7,0 Гц, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,55-4,46 (t, 2H), 4,24 (s, 1H), 3,99-3,90 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,83 (s, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,73 (d, <i>J</i> = 9,9 Гц, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,53-3,40 (m, 2H), 3,34 (s, 6H), 3,22 (s, 2H), 2,56 (s, <i>J</i> = 2,9 Гц, 3H), 2,49 (mm, <i>J</i> = 13,8, 6,7 Гц, 1H), 2,37 (dd, <i>J</i> = 13,8, 7,1 Гц, 2H), 2,25 (d, <i>J</i> = 17,2 Гц, 2H), 2,13-2,03 (m, 1H), 1,72 (d, <i>J</i> = 12,4 Гц, 2H), 1,61 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 1,52 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 1,11 (m, <i>J</i> = 22,3, 10,6, 5,0 Гц, 9H), 0,91 (dd, <i>J</i> = 12,0, 6,6 Гц, 3H).</p>

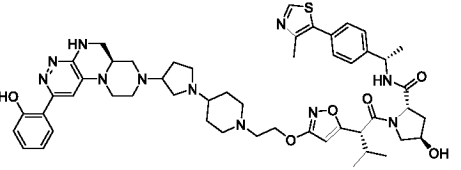
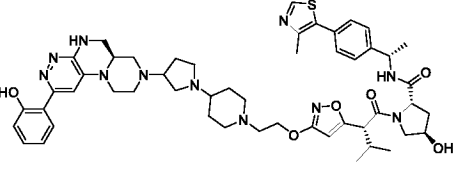
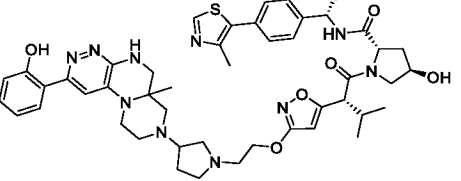
<p>Прим. 54</p>	 <p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокси-1-((2<i>R</i>)-2-(3-(2-(4-((<i>S</i>)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этокс)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-<i>N</i>-((<i>S</i>)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>905,4</p>	<p>905,6</p>	<p>¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,59 (s, <i>J</i> = 21,8 Гц, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 1H), 7,54-7,40 (m, 5H), 7,35 (s, 1H), 7,05 (t, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H), 6,10 (s, <i>J</i> = 22,2 Гц, 1H), 5,03 (m, <i>J</i> = 13,9, 7,0 Гц, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,51 (t, <i>J</i> = 7,9 Гц, 2H), 4,42 (s, <i>J</i> = 17,9 Гц, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,92 (s, 4H), 3,80 (dd, <i>J</i> = 23,3, 11,9 Гц, 4H), 3,72 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 2H), 3,63 (d, <i>J</i> = 10,5 Гц, 2H), 3,50 (m, <i>J</i> = 10,3 Гц, 3H), 2,56 (s, 5H), 2,38 (m, 2H), 2,26-2,11 (m, 2H), 1,96 (m, <i>J</i> = 23,8, 15,5 Гц, 1H), 1,65-1,45 (m, 6H), 1,06 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H), 0,90 (t, <i>J</i> = 8,1 Гц, 3H).</p>
<p>Прим. 55</p>	 <p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокси-1-((2<i>R</i>)-2-(3-(2-(4-((<i>S</i>)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этокс)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-<i>N</i>-((<i>S</i>)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (диастереомер 1)</p>	<p>905,4</p>	<p>905,5</p>	<p>¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,63 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,41 (d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,51-7,30 (m, 7H), 7,20 (s, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 6,99 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,95-4,84 (m, 1H), 4,75-4,49 (m, 2H), 4,35 (t, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 4,31-4,24 (m, 1H), 3,72-3,50 (m, 9H), 3,20-2,76 (m, 6H), 2,75-2,54 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,34-2,30 (m, 1H), 2,30-2,14 (m, 3H), 2,07-1,72 (m, 5H), 1,41 (dd, <i>J</i> = 37,3, 6,9 Гц, 3H), 1,26-1,04 (m, 3H), 0,99-0,93 (m, 3H), 0,82 (dd, <i>J</i> = 14,3, 6,6 Гц, 3H).</p>

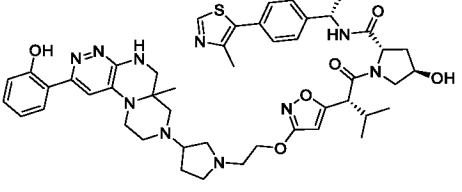
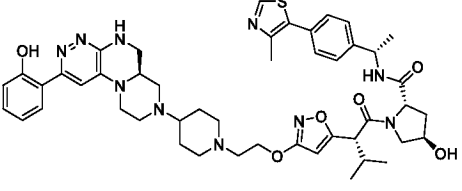
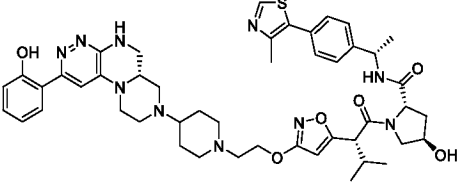
<p>Прим. 56</p>	 <p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокси-1-((2<i>R</i>)-2-(3-(2-(4-((<i>S</i>)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-<i>c</i>]пиридазин-8-ил)-3-метилпиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-<i>N</i>-((<i>S</i>)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (диастереомер 2)</p>	<p>905,4</p>	<p>905,6</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,40 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,45 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,56-7,20 (m, 7H), 7,15 (s, 1H), 7,11-7,02 (m, 1H), 6,96 (t, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,96-4,82 (m, 1H), 4,63-4,49 (m, 2H), 4,36 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 4,32-4,26 (m, 1H), 3,78-3,59 (m, 9H), 3,24-2,73 (m, 6H), 2,72-2,64 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,35-2,32 (m, 1H), 2,26-2,14 (m, 3H), 2,04-1,88 (m, 5H), 1,47-1,35 (m, 3H), 1,19-1,10 (m, 3H), 0,97 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H), 0,81 (d, <i>J</i> = 6,7 Гц, 3H).</p>
<p>Прим. 57</p>	 <p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокси-1-((2<i>R</i>)-2-(3-((1-(4-((<i>S</i>)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-<i>c</i>]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-<i>N</i>-((<i>S</i>)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>905,4</p>	<p>905,5</p>	<p>¹H ЯМР (CD₃OD-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ 9,54 (s, 1H), 7,57-7,34 (m, 7H), 7,04-7,02 (m, 2H), 6,13-6,12 (m, 1H), 6,23-6,08 (m, 3H), 4,58-4,44 (m, 3H), 4,17 (s, 1H), 3,88-3,37 (m, 15H), 2,55 (s, 5H), 2,41-2,19 (m, 4H), 1,95-1,94 (m, 1H), 1,53-1,46 (m, 6H), 1,29-1,28 (m, 1H), 1,06-1,05 (m, 3H), 0,93-0,89 (m, 3H).</p>

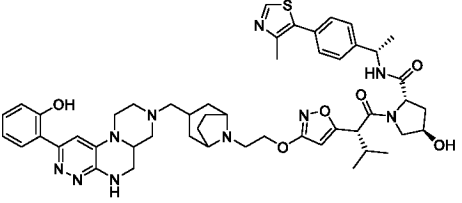
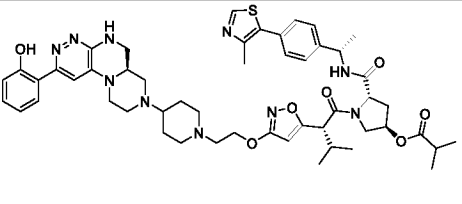
<p>Прим. 58</p>	 <p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокси-1-((2<i>R</i>)-2-(3-(2-(4-(1-((<i>S</i>)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-<i>c</i>]пиридазин-8-ил)этил)пиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-<i>N</i>-((<i>S</i>)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (диастереомер 1)</p>	<p>919,5</p>	<p>919,7</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,78 (s, 1H), 7,57-7,48 (m, 1H), 7,39-7,27 (m, 5H), 7,23 (t, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,86 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 5,97 (s, 1H), 5,13-5,07 (m, 1H), 4,96-4,92 (m, 1H), 4,55-4,45 (m, 3H), 4,40 (t, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,37-4,32 (m, 1H), 3,96-3,84 (m, 1H), 3,74 (dd, <i>J</i> = 10,7, 4,3 Гц, 1H), 3,62 (d, <i>J</i> = 9,7 Гц, 1H), 3,57-3,45 (m, 6H), 3,41-3,35 (m, 3H), 3,06-3,00 (m, 2H), 2,87-2,79 (m, 1H), 2,78-2,67 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,14-2,02 (m, 1H), 2,01-1,81 (m, 4H), 1,51 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 1,42 (d, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2H), 1,21-1,19 (m, 2H), 0,94 (dd, <i>J</i> = 16,6, 6,5 Гц, 6H), 0,80 (d, <i>J</i> = 6,7 Гц, 3H).</p>
<p>Прим. 59</p>	 <p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокси-1-((2<i>R</i>)-2-(3-(2-(4-(1-((<i>S</i>)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-<i>c</i>]пиридазин-8-ил)этил)пиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-<i>N</i>-((<i>S</i>)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (диастереомер 2)</p>	<p>919,5</p>	<p>919,7</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,78 (s, 1H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 5H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,87 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 6,00 (s, 1H), 5,12-5,08 (m, 1H), 4,95-4,93 (m, 1H), 4,54-4,44 (m, 3H), 4,40 (t, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 4,34-4,27 (m, 1H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,74 (dd, <i>J</i> = 10,8, 3,6 Гц, 1H), 3,62 (d, <i>J</i> = 9,8 Гц, 1H), 3,55-3,46 (m, 6H), 3,40-3,36 (m, 3H), 3,10-2,89 (m, 2H), 3,00-2,66 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,97-1,72 (m, 4H), 1,51 (d, <i>J</i> = 7,1 Гц, 1H), 1,42 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 1,21-1,18 (m, 2H), 0,93 (dd, <i>J</i> = 14,9, 6,5 Гц, 6H), 0,80 (d, <i>J</i> = 6,7 Гц, 3H).</p>

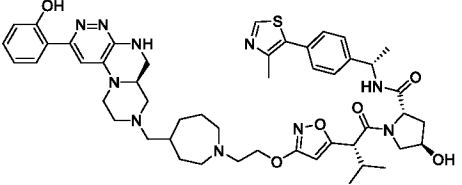
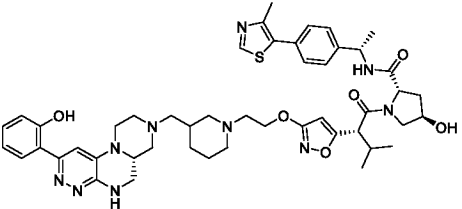
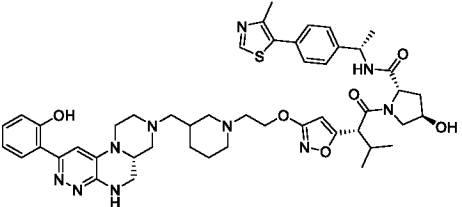
<p>Прим. 60</p>	 <p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокси-1-(2-(3-((1-(4-((<i>S</i>)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-<i>c</i>]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)бутан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-<i>N</i>-((<i>S</i>)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>919,5</p>	<p>919,6</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,50 (s, 1H), 7,59-7,39 (m, 6H), 7,34 (s, 1H), 7,04 (t, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,14-4,97 (m, 2H), 4,61-4,38 (m, 3H), 4,21-4,07 (m, 1H), 3,91-3,60 (m, 11H), 3,55-3,38 (m, 4H), 2,57-2,49 (m, 4H), 2,45-2,29 (m, 3H), 2,25-2,14 (m, 2H), 2,01-1,79 (m, 3H), 1,61 (dd, <i>J</i> = 10,2, 7,2 Гц, 1H), 1,51 (t, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H), 1,39-1,24 (m, 1H), 1,06 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 3H), 1,00 (dd, <i>J</i> = 11,5, 7,3 Гц, 3H), 0,90 (d, <i>J</i> = 6,7 Гц, 3H).</p>
<p>Прим. 61</p>	 <p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокси-1-(2-(3-((1-(3-((<i>S</i>)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-<i>c</i>]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)бутан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-<i>N</i>-((<i>S</i>)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (смесь 1)</p>	<p>905,4</p>	<p>905,4</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,60 (s, 1H), 7,56-7,40 (m, 6H), 7,30 (s, 1H), 7,04 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,05-5,00 (m, 2H), 4,82-4,26 (m, 3H), 4,24-3,35 (m, 16H), 2,58-2,50 (m, 4H), 2,47-2,30 (m, 2H), 2,20 (dd, <i>J</i> = 14,9, 11,0 Гц, 1H), 1,98-1,79 (m, 3H), 1,62-1,54 (m, 1H), 1,53-1,43 (m, 3H), 1,29 (s, 1H), 1,07-0,96 (m, 6H), 0,93-0,83 (m, 3H).</p>
<p>Прим. 62</p>	 <p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокси-1-(2-(3-((1-(3-((<i>S</i>)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-<i>c</i>]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)бутан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-<i>N</i>-((<i>S</i>)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (смесь 2)</p>	<p>905,4</p>	<p>905,4</p>	

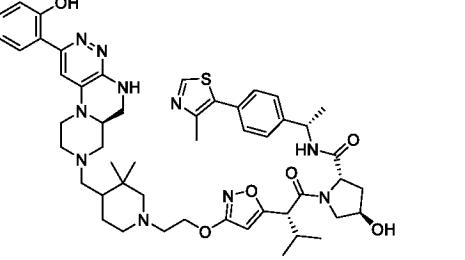
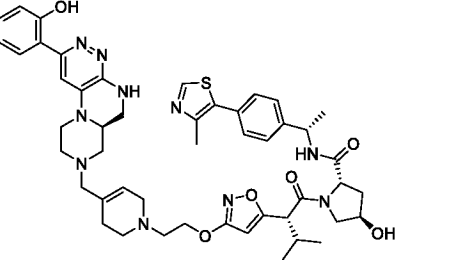
<p>Прим. 63</p>	 <p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокси-1-((2<i>R</i>)-2-(3-(2-(4-(2-(2-гидроксифенил)-6<i>a</i>-метил-5,6,6<i>a</i>,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-<i>c</i>]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-<i>N</i>-((<i>S</i>)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>905,4</p>	<p>905,4</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 10,02 (s, 1H), 7,59-7,43 (m, 6H), 7,30 (s, 1H), 7,07-7,2 (m, 2H), 6,12-6,07 (m, 1H), 5,06-4,90 (m, 1H), 4,64-4,36 (m, 5H), 3,93-3,44 (m, 15H), 2,61-2,60 (m, 5H), 2,48-2,34 (m, 4H), 1,95-1,93 (m, 1H), 1,71-1,70 (m, 3H), 1,52-1,49 (m, 3H), 1,07-1,05 (m, 3H), 0,91-0,85 (m, 3H). (Некоторые протоны были заглушены пиками растворителя или воды, не все протоны были приведены)</p>
<p>Прим. 67</p>	 <p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокси-1-((2<i>R</i>)-2-(3-((1-(4-(((<i>S</i>)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6<i>a</i>,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-<i>c</i>]пиридазин-8-ил)метил)азепан-1-ил)пропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-<i>N</i>-((<i>S</i>)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (смесь 1)</p>	<p>933,5</p>	<p>933,6</p>	<p>¹H ЯМР (CD₃OD-d₄, 400 МГц): δ 9,82-9,77 (s, 1H), 7,60-7,35 (m, 7H), 7,08-6,13 (m, 2H), 6,15-6,13 (m, 1H), 5,22-5,03 (m, 3H), 4,55-4,27 (m, 3H), 3,90-3,36 (m, 15H), 3,27-3,19 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,42-1,94 (m, 9H), 1,55-1,53 (m, 1H), 1,48-1,45 (m, 6H), 1,08-1,07 (m, 3H), 0,95-0,91 (m, 3H).</p>
<p>Прим. 68</p>	 <p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокси-1-((2<i>R</i>)-2-(3-((1-(4-(((<i>S</i>)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6<i>a</i>,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-<i>c</i>]пиридазин-8-ил)метил)азепан-1-ил)пропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-<i>N</i>-((<i>S</i>)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (смесь 2)</p>	<p>933,5</p>	<p>933,5</p>	<p>¹H ЯМР (CD₃OD-d₄, 400 МГц): δ 9,87 (s, 1H), 7,59-7,36 (m, 7H), 7,05-7,3 (m, 2H), 6,15-6,13 (m, 1H), 5,21-5,03 (m, 3H), 4,53-4,46 (m, 3H), 3,89-3,32 (m, 15H), 3,27-3,19 (m, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,42-1,95 (m, 9H), 1,54-1,48 (m, 7H), 1,08-1,07 (m, 3H), 0,93-0,91 (m, 3H)</p>

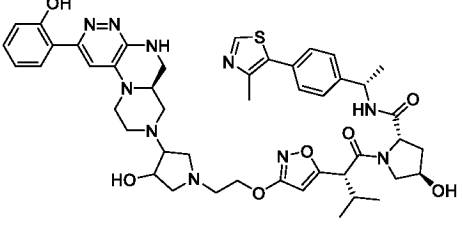
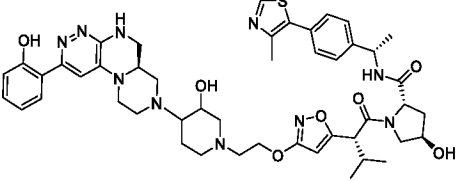
<p>Прим. 69</p>	 <p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокси-1-((2<i>R</i>)-2-(3-(2-(4-(3-((<i>S</i>)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-<i>c</i>]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)этоксизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-<i>N</i>-((<i>S</i>)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (диастереомер 1)</p>	<p>960,5</p>	<p>960,6</p>	<p>¹H ЯМР (CD₃OD-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ 9,91 (s, 1H), 7,28-7,50 (m, 7H), 6,94-6,97 (m, 2H), 6,03 (s, 1H), 4,93-4,98 (m, 2H), 4,43-4,55 (m, 4H), 3,89-4,41 (m, 6H), 3,54-3,78 (m, 13H), 3,29-3,39 (m, 4H), 2,52-2,60 (m, 5H), 2,10-2,48 (m, 6H), 1,83 (s, 1H), 1,42-1,52 (m, 3H), 0,95-0,97 (m, 3H), 0,78-0,83 (m, 3H).</p>
<p>Прим. 70</p>	 <p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокси-1-((2<i>R</i>)-2-(3-(2-(4-(3-((<i>S</i>)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-<i>c</i>]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)этоксизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-<i>N</i>-((<i>S</i>)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (диастереомер 2)</p>	<p>960,5</p>	<p>960,6</p>	<p>¹H ЯМР (CD₃OD-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ 9,83-9,85 (m, 1H), 7,26-7,48 (m, 7H), 6,93-6,97 (m, 2H), 6,03 (s, 1H), 4,92-4,96 (m, 2H), 4,40-4,55 (m, 4H), 3,79-4,34 (m, 6H), 3,53-3,77 (m, 13H), 3,22-3,39 (m, 4H), 2,44-2,51 (m, 6H), 2,11-2,23 (m, 5H), 1,86-1,92 (m, 1H), 1,42-1,52 (m, 3H), 0,95-0,97 (m, 3H), 0,79-0,83 (m, 3H).</p>
<p>Прим. 71</p>	 <p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокси-1-((2<i>R</i>)-2-(3-(2-(3-(2-(2-гидроксифенил)-6а-метил-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-<i>c</i>]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)этоксизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-<i>N</i>-((<i>S</i>)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (смесь 1)</p>	<p>891,4</p>	<p>891,6</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,98 (s, 1H), 7,58-7,40 (m, 7H), 7,05-7,02 (m, 2H), 6,14 (m, 1H), 5,06-5,03 (m, 2H), 4,79-3,37 (m, 20H), 2,60-2,56 (m, 3H), 2,39-2,35 (m, 2H), 2,41-2,39 (m, 1H), 2,35-2,19 (m, 1H), 1,59-1,50 (m, 6H), 1,04-1,03 (m, 3H), 0,92-0,90 (m, 3H). (Некоторые протоны были заглушены пиками растворителя или воды, не все протоны были приведены)</p>

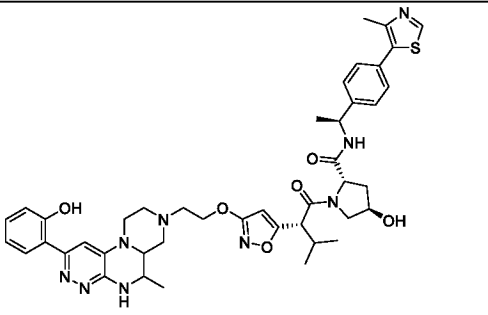
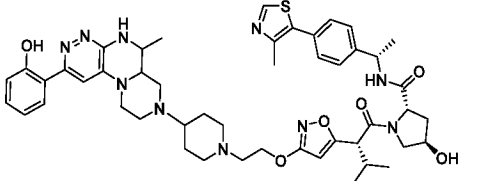
<p>Прим. 72</p>	 <p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокси-1-((2<i>R</i>)-2-(3-(2-(3-(2-(2-гидроксифенил)-6а-метил-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)этокс)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-<i>N</i>-((<i>S</i>)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (смесь 2)</p>	<p>891,4</p>	<p>891,6</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,90(s, 1H), 7,56-7,40 (m, 7H), 7,03-7,01 (m, 2H), 6,14 (m, 1H), 5,04-5,01 (m, 2H), 4,62-3,38 (m, 20H), 2,60-2,57 (m, 3H), 2,40-2,37 (m, 2H), 2,37-2,36 (m, 1H), 2,21-2,20(m, 1H), 1,61-1,49 (m, 6H), 1,06-1,03 (m, 3H), 0,92-0,90 (m, 3H). (Некоторые протоны были заглушены пиками растворителя или воды, не все протоны были приведены)</p>
<p>Прим. 76</p>	 <p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокси-1-((<i>R</i>)-2-(3-(2-(4-((<i>S</i>)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этокс)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-<i>N</i>-((<i>S</i>)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>891,4</p>	<p>891,4</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆+D₂O): δ 8,97 (s, 1H), 7,89-7,91 (m, 1H), 7,35-7,47 (m, 4H), 7,19-7,23 (m, 2H), 6,84-6,88 (m, 2H), 5,92-6,10 (m, 1H), 4,87-4,92 (m, 1H), 4,34-4,38 (m, 1H), 4,21-4,28 (m, 3H), 3,99-4,02 (m, 1H), 3,63-3,72 (m, 2H), 3,43-3,47 (m, 2H), 3,12-3,16 (m, 2H), 3,02-3,05 (m, 2H), 2,93-2,96 (m, 2H), 2,81-2,86 (m, 1H), 2,64-2,66 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,18-2,32 (m, 3H), 1,89-2,02 (m, 4H), 1,73-1,81 (m, 3H), 1,41-1,46 (m, 3H), 1,37-1,40 (m, 3H), 0,94-0,97 (m, 3H), 0,78-0,83 (m, 3H).</p>
<p>Прим. 77</p>	 <p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокси-1-((<i>R</i>)-2-(3-(2-(4-((<i>R</i>)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этокс)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-<i>N</i>-((<i>S</i>)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>891,4</p>	<p>891,4</p>	<p>¹H ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆+D₂O, 400 МГц): δ 8,97 (s, 1H), 7,89-7,91 (m, 1H), 7,35-7,47 (m, 4H), 7,19-7,23 (m, 2H), 6,84-6,88 (m, 2H), 5,92-6,10 (m, 1H), 4,87-4,92 (m, 1H), 4,34-4,38 (m, 1H), 4,21-4,28 (m, 3H), 3,99-4,02 (m, 1H), 3,63-3,72 (m, 2H), 3,43-3,47 (m, 2H), 3,12-3,16 (m, 2H), 3,02-3,05 (m, 2H), 2,93-2,96 (m, 2H), 2,81-2,86 (m, 1H), 2,64-2,66 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,18-2,32 (m, 3H), 1,89-2,02 (m, 4H), 1,73-1,81 (m, 3H), 1,41-1,46 (m, 3H), 1,37-1,40 (m, 3H), 0,94-0,97 (m, 3H), 0,78-0,83 (m, 3H).</p>

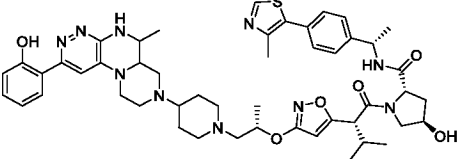
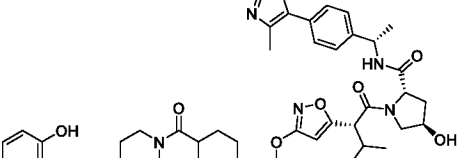
<p>Прим. 78</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-(2-(3-((2-(2-гидроксифенил))-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)этоксизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>931,5</p>	<p>931,3</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-<i>d</i>4): δ 9,69-9,74 (m, 1H), 7,42-7,58 (m, 6H), 7,35 (s, 1H), 7,03-7,07 (m, 2H), 6,07-6,13 (m, 1H), 5,00-5,07 (m, 1H), 4,65-4,70 (m, 2H), 4,38-4,57 (s, 3H), 4,11-4,27 (m, 3H), 3,83-3,99 (m, 5H), 3,69-3,75 (m, 1H), 3,58-3,62 (m, 1H), 3,37-3,52 (m, 4H), 3,18-3,22 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,33-2,43 (m, 3H), 2,14-2,27 (m, 4H), 1,91-1,99 (m, 3H), 1,51-1,62 (m, 3H), 1,28-1,37 (t, 3H), 1,05-1,06 (d, <i>J</i>=6,4 Гц, 3H), 1,05-1,06 (d, <i>J</i>=6,4 Гц, 3H).</p>
<p>Прим. 81</p>	 <p>(3R,5S)-1-((R)-2-(3-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этоксизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-5-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-3-ил-изобутират</p>	<p>961,5</p>	<p>961,4</p>	<p>¹H ЯМР (DMCO-<i>d</i>₆+D₂O, 400 МГц): δ 8,97 (s, 1H), 7,89-7,91 (m, 1H), 7,35-7,47 (m, 4H), 7,19-7,23 (m, 2H), 6,84-6,88 (m, 2H), 5,92-6,10 (m, 1H), 4,87-4,92 (m, 1H), 4,34-4,38 (m, 1H), 4,21-4,28 (m, 3H), 3,99-4,02 (m, 1H), 3,63-3,72 (m, 2H), 3,43-3,47 (m, 2H), 3,12-3,16 (m, 2H), 3,02-3,05 (m, 2H), 2,93-2,96 (m, 2H), 2,81-2,86 (m, 1H), 2,64-2,66 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,18-2,32 (m, 3H), 1,89-2,02 (m, 4H), 1,73-1,81 (m, 3H), 1,41-1,46 (m, 3H), 1,37-1,40 (m, 3H), 0,94-0,97 (m, 3H), 0,78-0,83 (m, 3H).</p>

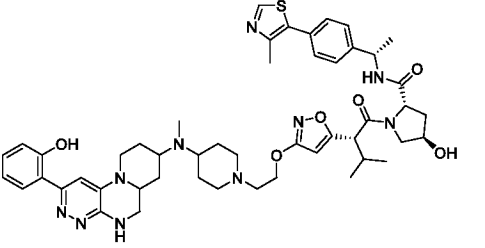
<p>Прим. 84</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-(2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)азепан-1-ил)этокс)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>919,5</p>	<p>919,4</p>	<p>¹HNMR (CD₃OD-d₄, 400 МГц): δ 8,87 (s, 1H), 7,78-7,76 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 4H), 7,21-7,14 (m, 2H), 6,88-6,86 (m, 2H), 6,01 (s, 1H), 5,03-5,01 (m, 1H), 4,50-4,32 (m, 4H), 3,70-3,53 (m, 6H), 3,03-2,78 (m, 9H), 2,47-2,46 (m, 3H), 2,38-2,33 (m, 1H), 2,23-2,17 (m, 4H), 1,94-1,81 (m, 7H), 1,62-1,71 (m, 1H), 1,51-1,43 (m, 4H), 1,42-1,35 (m, 1H), 1,05-1,04 (m, 3H), 0,9-1,87 (m, 3H).</p>
<p>Прим. 85</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-(2-(3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этокс)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (диастереомер 1)</p>	<p>905,4</p>	<p>905,3</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-d₄): δ 8,86-8,87 (m, 1H), 7,75-7,78 (m, 1H), 7,33-7,45 (m, 4H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,13-7,15 (m, 1H), 6,87-6,91 (m, 2H), 5,97-6,02 (m, 1H), 5,00-5,04 (m, 1H), 4,47-4,51 (m, 1H), 4,35-4,40 (m, 3H), 3,91-3,94 (m, 1H), 3,78-3,82 (m, 4H), 3,24-3,28 (m, 2H), 3,05-3,13 (m, 2H), 2,89-3,02 (m, 4H), 2,46-2,47 (m, 3H), 2,14-2,37 (m, 7H), 1,87-2,03 (m, 4H), 1,65-1,82 (m, 3H), 1,47-1,56 (m, 3H), 0,99-1,03 (m, 3H), 0,82-0,90 (m, 3H).</p>
<p>Прим. 86</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-(2-(3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этокс)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (диастереомер 2)</p>	<p>905,4</p>	<p>905,3</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-d₄): δ 8,85-8,87 (m, 1H), 7,76-7,79 (m, 1H), 7,33-7,45 (m, 4H), 7,21-7,23 (m, 1H), 7,12-7,15 (m, 1H), 6,86-6,90 (m, 2H), 5,96-6,02 (m, 1H), 4,97-5,04 (m, 1H), 4,47-4,51 (m, 1H), 4,32-4,41 (m, 3H), 3,88-3,91 (m, 1H), 3,79-3,82 (m, 1H), 3,44-3,66 (m, 4H), 3,17-3,27 (m, 2H), 2,98-3,07 (m, 4H), 2,82-2,86 (m, 2H), 2,46-2,47 (m, 3H), 2,09-2,40 (m, 7H), 1,90-1,97 (m, 2H), 1,63-1,79 (m, 5H), 1,49-1,56 (m, 3H), 0,99-1,03 (m, 3H), 0,85-0,89 (m, 3H).</p>

<p>Прим. 87</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-(((R)-2-(3-(2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3,3-диметилпиперидин-1-ил)этоксизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>933,5</p>	<p>933,5</p>	<p>¹H ЯМР (CD₃OD-d₄, 400 МГц): δ 8,87 (s, 1H), 7,78-7,76 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 4H), 7,21-7,14 (m, 2H), 6,88-6,86 (m, 2H), 6,01 (s, 1H), 5,03-5,01 (m, 1H), 4,50-4,32 (m, 4H), 3,70-3,53 (m, 6H), 3,03-2,78 (m, 9H), 2,47-2,46 (m, 3H), 2,38-2,33 (m, 1H), 2,23-2,17 (m, 4H), 1,94-1,81 (m, 7H), 1,62-1,71 (m, 1H), 1,51-1,43 (m, 4H), 1,42-1,35 (m, 1H), 1,05-1,04 (m, 3H), 0,9-1,87 (m, 3H).</p>
<p>Прим. 90</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-(((R)-2-(3-(2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)этоксизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>903,4</p>	<p>903,6</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-d₄): δ 8,85-8,87 (m, 1H), 7,74-7,77 (m, 1H), 7,37-7,45 (m, 4H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,13-7,15 (m, 1H), 6,87-6,91 (m, 2H), 5,97-6,03 (m, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,99-5,05 (m, 1H), 4,48-4,53 (m, 1H), 4,38-4,44 (m, 3H), 3,91-3,94 (m, 2H), 3,60-3,69 (m, 2H), 3,47-3,52 (m, 1H), 3,10-3,27 (m, 4H), 2,93-3,07 (m, 7H), 2,75-2,83 (m, 2H), 2,46-2,47 (m, 3H), 2,21-2,40 (m, 3H), 2,13-2,21 (m, 2H), 1,92-2,03 (m, 1H), 1,75-1,81 (m, 1H), 1,51-1,60 (m, 3H), 1,04-1,06 (m, 3H), 0,86-0,89 (m, 3H).</p>

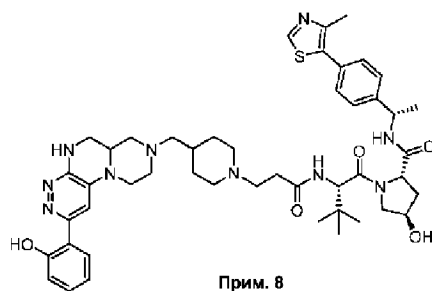
<p>Прим. 93</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-(2-(3-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)этоксизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>893,4</p>	<p>893,4</p>	<p>¹H ЯМР (CD₃OD-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ 8,77 (s, 1H), 7,66-7,64 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 4H), 7,13-7,03 (m, 2 H), 6,81-6,78 (m, 2H), 5,92-5,86 (s, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,41-4,11 (m, 5 H), 3,73-3,44 (m, 5H), 3,02-2,83 (m, 5H), 2,75-2,68 (m, 4H), 2,44-2,22 (m, 8H), 2,13-2,07 (m, 1H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 3H), 0,95-0,94 (m, 3H), 0,82-0,78 (m, 3H).</p>
<p>Прим. 94</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-(2-(3-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этоксизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>907,4</p>	<p>907,6</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,30 (s, 1H), 7,56-7,40 (m, 6H), 7,31-7,21 (m, 1H), 7,04 (t, <i>J</i> = 9,1 Гц, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,07-5,01 (m, 1H), 4,84-4,74 (m, 4H), 4,67-4,64 (m, 1H), 4,50 (t, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 4,46-4,42 (m, 1H), 4,15-3,94 (m, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,76-3,61 (m, 7H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,27-3,19 (m, 2H), 3,15-3,11 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,52-2,51 (m, 1H), 2,42-2,15 (m, 3H), 2,10-1,77 (m, 2H), 1,60 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 1H), 1,52 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H), 1,40-1,10 (m, 2H), 1,05 (d, <i>J</i> = 6,7 Гц, 3H), 0,89 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 3H).</p>

<p>Прим. 95</p>  <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-(2-(2-(2-гидроксифенил)-6-метил-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этокс)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>822,4</p>	<p>822,5</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-<i>d</i>4): δ 8,75-8,78 (m, 1H), 7,67-7,69 (m, 1H), 7,25-7,36 (m, 4H), 7,08-7,15 (m, 2H), 6,76-6,81 (m, 2H), 5,87-5,94 (m, 1H), 4,90-4,96 (m, 1H), 4,26-4,23 (m, 4H), 3,72-3,87 (m, 1H), 3,50-3,65 (m, 2H), 3,31-3,43 (m, 1H), 3,00-3,11 (m, 3H), 2,85-2,97 (m, 2H), 2,76-2,83 (m, 2H), 2,35-2,38 (m, 3H), 2,22-2,31 (m, 2H), 2,03-2,09 (m, 1H), 1,82-1,98 (m, 2H), 1,39-1,50 (m, 3H), 1,16-1,24 (m, 3H), 0,92-0,96 (m, 3H), 0,75-0,82 (m, 3H).</p>
<p>Прим. 96</p>  <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-(2-(4-(2-(2-гидроксифенил)-6-метил-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этокс)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>905,4</p>	<p>905,3</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-<i>d</i>4): δ 8,85-8,87 (m, 1H), 7,77-7,79 (m, 1H), 7,38-7,46 (m, 4H), 7,15-7,23 (m, 2H), 6,89-6,90 (m, 2H), 5,95-6,02 (m, 1H), 5,00-5,06 (m, 1H), 4,49-4,53 (m, 1H), 4,42-4,45 (m, 1H), 4,33-4,35 (m, 2H), 3,94-3,97 (m, 1H), 3,81-3,85 (m, 1H), 3,60-3,72 (m, 2H), 3,41-3,49 (m, 1H), 3,09-3,25 (m, 4H), 2,90-3,06 (m, 2H), 2,80-2,93 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,33-2,43 (m, 3H), 2,07-2,20 (m, 4H), 1,89-1,98 (m, 3H), 1,58-1,66 (m, 2H), 1,51-1,54 (m, 3H), 1,24-1,31 (m, 3H), 1,04-1,06 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 3H), 0,88-0,92 (m, 3H).</p>

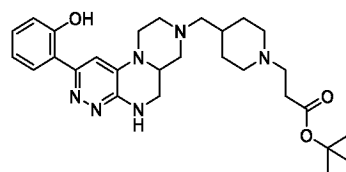
<p>Прим. 97</p>  <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-(((2S)-1-(4-(2-(2-гидроксифенил)-6-метил-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>919,5</p>	<p>919,3</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-<i>d</i>₄): δ 8,85-8,87 (m, 1H), 7,76-7,78 (m, 1H), 7,38-7,45 (m, 4H), 7,14-7,23 (m, 2H), 6,89-6,90 (m, 2H), 5,93-6,00 (m, 1H), 5,00-5,05 (m, 1H), 4,39-4,53 (m, 2H), 3,93-4,07 (m, 1H), 3,82-3,86 (m, 1H), 3,61-3,72 (m, 2H), 3,36-3,61 (m, 2H), 2,89-3,23 (m, 6H), 2,72-2,78 (m, 1H), 2,47-2,50 (m, 4H), 2,31-2,39 (m, 3H), 2,13-2,20 (m, 3H), 1,92-2,09 (m, 2H), 1,85-1,89 (m, 2H), 1,58-1,68 (m, 2H), 1,51-1,55 (m, 3H), 1,28-1,37 (m, 6H), 1,04-1,06 (m, 3H), 0,89-0,93 (m, 3H).</p>
<p>Прим. 98</p>  <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>919,4</p>	<p>919,4</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,86-8,87 (m, 1H), 7,74-7,78 (m, 1H), 7,37-7,45 (m, 4H), 7,15-7,24 (m, 2H), 6,87-6,91 (m, 2H), 5,95-6,01 (m, 1H), 4,99-5,05 (m, 1H), 4,43-4,67 (m, 13H), 2,75-3,20 (m, 8H), 2,47 (s, 3H), 2,15-2,44 (m, 4H), 1,77-1,98 (m, 5H), 1,47-1,60 (m, 3H), 1,02-1,06 (m, 3H), 0,88-0,92 (m, 3H).</p>

<p>Прим. 99</p>  <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-(2-(4-((2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиридо[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)этоксизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>919,5</p>	<p>919,6</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-<i>d</i>₄): δ 8,86-8,87 (m, 1H), 7,76-7,78 (m, 1H), 7,37-7,45 (m, 4H), 7,15-7,23 (m, 2H), 6,86-6,90 (m, 2H), 5,95-6,01 (m, 1H), 4,99-5,05 (m, 1H), 4,49-4,53 (m, 1H), 4,43-4,44 (m, 1H), 4,31-4,34 (m, 2H), 4,14-4,17 (m, 1H), 3,81-3,85 (m, 1H), 3,54-3,68 (m, 3H), 3,46-3,49 (m, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,06-3,13 (m, 2H), 2,86-2,99 (m, 2H), 2,77-2,82 (m, 2H), 2,64-2,69 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,31-2,40 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,15-2,22 (m, 3H), 1,92-2,04 (m, 3H), 1,80-1,85 (m, 2H), 1,64-1,72 (m, 3H), 1,58-1,60 (m, 1H), 1,51-1,53 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 1,04-1,06 (m, <i>J</i> = 6,4 Гц, 3H), 0,88-0,89 (m, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H).</p>
--	--------------	--------------	--

Пример 8. (2S,4R)-4-гидрокси-1-((2S)-2-(3-(4-((2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид

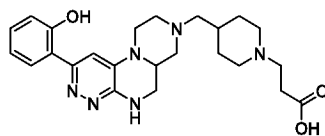


Стадия 1: трет-бутил-3-(4-((2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропаноат



[0541] Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для Примера 3, с заменой трет-бутил-3-бромпропаноата Пр-6. ЖХМС *m/z* вычисл. для C₂₈H₄₁N₆O₃ [M+H]⁺: 509,3; Обнаружено: 509,1

Стадия 2: 3-(4-((2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропановая кислота



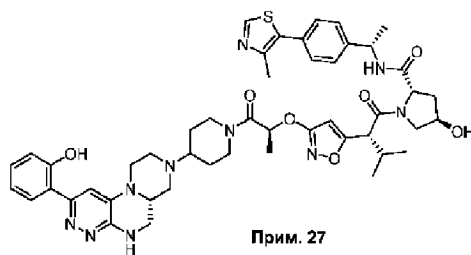
[0542] Раствор трет-бутил-3-(4-((2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропаноата (27,0 мг, 0,05 ммоль) в ДХМ (3 мл) и ТФУ (0,5 мл, 6,53 ммоль), раствор смеси перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Остаток разбавляли EtOAc (10 мл), а органический слой промывали водой (2 x 10 мл), затем насыщенным солевым раствором (1 x 10 мл). Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали до сухого остатка при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА = 1: 2) с получением 3-(4-((2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропановой кислоты (20 мг, 0,04 ммоль, выход 83,3 %) в виде твердого вещества. ЖХМС m/z вычисл. для C₂₄H₃₃N₆O₃ [M+H]⁺: 453,2; Обнаружено: 453,2.

Стадия 3: (2S,4R)-4-гидрокси-1-((2S)-2-(3-(4-((2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид

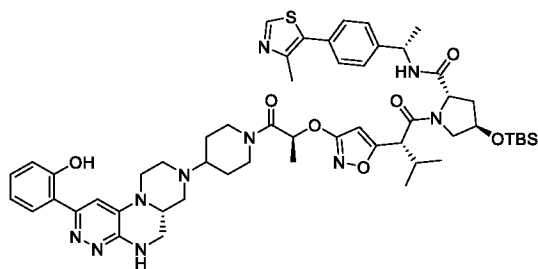
[0543] К смеси (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамид (23,6 мг, 0,05 ммоль), ДИЭА (0,02 мл, 0,13 ммоль) и 3-(4-((2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропановой кислоты (20,0 мг, 0,04 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляли НАТУ (33,6 мг, 0,09 ммоль), смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого остатка, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (элюирование CH₃CN в H₂O (0.1 % NH₃.H₂O от 10 % до 95 %) с получением (2S,4R)-4-гидрокси-1-((2S)-2-(3-(4-((2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (1,63 мг, 0,002 ммоль, выход

3,8 %) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХМС m/z вычисл. для $C_{47}H_{63}N_{10}O_5S$ $[M+H]^+$: 879,5; Обнаружено: 879,6. 1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 8,97 (m, 1H), 7,76-7,74 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 4H), 7,28-7,20 (m, 2H), 6,85-6,82 (m, 2H), 4,97-5,05 (m, 2H), 4,45-4,66 (m, 4H), 3,89-3,87 (m, 2H), 3,76-3,73 (m, 1H), 3,61-3,52 (m, 1H), 3,01-2,95 (m, 6H), 2,67-5,63 (m, 2H), 2,47(s, 3H), 2,44-2,41 (m, 2H), 2,30-2,28 (m, 2H), 2,22-2,20 (m, 2H), 2,07-1,92 (m, 3H), 1,78-1,73 (m, 3H), 1,170-1,67 (m, 1H), 1,51-1,49 (m, 3H), 1,01-0,98 (m, 9H).

Пример 27. (2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(((S)-1-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид



Стадия 1: (2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-((R)-2-(3-(((S)-1-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид



[0544] К раствору **Пр-28** (30 мг, 0,04 ммоль), (S)-2-(8-(пиперидин-4-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (13,4 мг, 0,04 ммоль) и ДИЭА (0,02 мл, 0,11 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли НАТУ (41,6 мг, 0,11 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 30 °С в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (элюирование с помощью CH_3CN в H_2O :(0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$) от 10 % до 95 %) с получением (2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-((R)-2-(3-(((S)-1-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-

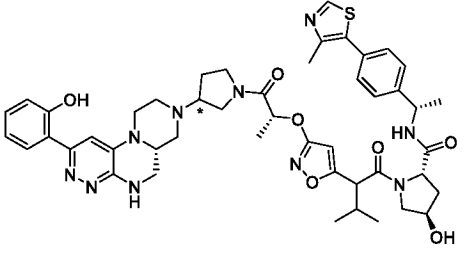
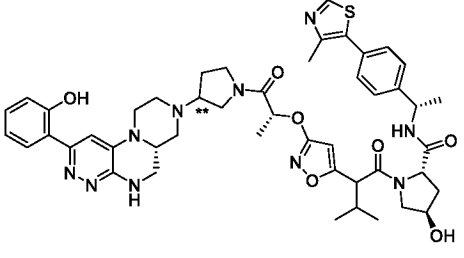
метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (20 мг, 0,02 ммоль, выход 42 %) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z вычисл. для $C_{54}H_{73}N_{10}O_7SSi$ $[M+H]^+$: 1033,5; Обнаружено: 1033,4.

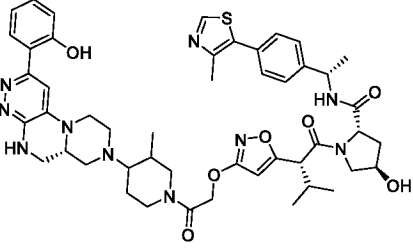
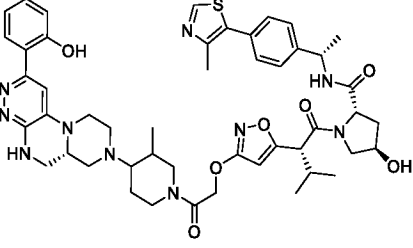
Стадия 2: (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-1-(2-(3-(((*S*)-1-(4-((*S*)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6*a*,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид

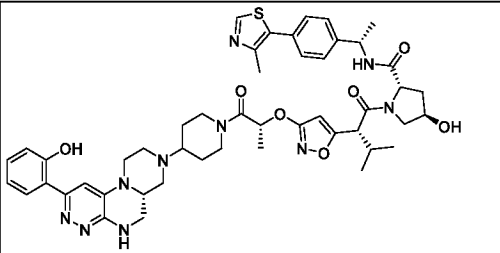
[0545] Раствор (2*S*,4*R*)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-((*R*)-2-(3-(((*S*)-1-(4-((*S*)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6*a*,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил) пирролидин-2-карбоксамид (20 мг, 0,02 ммоль) в трифторуксусной кислоте (0,5 мл) перемешивали при 45 °С в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (элюирование с помощью CH_3CN в H_2O (0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$) от 10 % до 95 %) с получением (2*S*,4*R*)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-((*R*)-2-(3-(((*S*)-1-(4-((*S*)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6*a*,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (4,2 мг, 0,005 ммоль, выход 23 %) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z вычисл. для $C_{48}H_{59}N_{10}O_7S$ $[M+H]^+$: 919,4; Обнаружено: 919,4.

1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 8,82-8,87 (m, 1H), 7,74-7,77 (m, 1H), 7,35-7,44 (m, 4H), 7,10-7,24 (m, 2H), 6,87-6,89 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,46-5,48 (m, 1H), 4,50-4,63 (m, 5H), 3,53-4,09 (m, 8H), 3,08-3,27 (m, 4H), 2,93-2,96 (m, 1H), 2,66-2,72 (m, 2H), 2,37-2,47 (m, 5H), 1,87-2,20 (m, 6H), 1,47-1,59 (m, 5H), 1,05-1,06 (m, 3H), 0,85-0,91 (m, 3H).

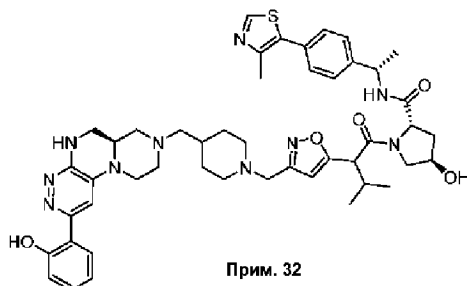
Примеры в Таблице ниже получали в соответствии с тем же способом, что и в Примере 27, с использованием соответствующих исходных материалов.

Прим. №	Структура и название	Вычисл. (M+H) ⁺ m/z	Обнаружено (M+H) ⁺ m/z	НЯМР
Прим. 28	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-(2-(3-(((2R)-1-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (синтезирован из Пр-19)</p>	905,4	905,4	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц): δ 9,58-9,55 (m, 1H), 7,57-7,35 (m, 8 H), 7,06-7,02 (m, 2 H), 6,08-6,04 (m, 1H), 5,29-5,18 (m, 1H), 4,56-4,50 (m, 2H), 4,41-4,38 (m, 1 H), 4,25-4,13 (m, 2H), 4,00 (m, 2 H), 3,87-3,73 (m, 6H), 3,68-3,59 (m, 2 H), 3,50-3,38 (m, 4H), 2,99 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,55 (d, J = 5,6 Гц, 3 H), 2,52-2,37 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,55-1,53 (m, 2H), 1,50-1,48 (m, 1H), 1,41-1,39 (m, 1H), 1,28 (m, 1H), 1,02 (t, J = 13,6 Гц, 3 H), 0,88 (t, J = 14 Гц, 3 H).
Прим. 29	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-(2-(3-(((2R)-1-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (синтезирован из Пр-20)</p>	905,4	905,4	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц): δ 9,88-9,85 (m, 1H), 7,58-7,38 (m, 7H), 7,05-7,03 (m, 2H), 6,07-6,05 (m, 1H), 5,21-5,04 (m, 3H), 4,55-4,42 (m, 3H), 4,21-3,43 (m, 16H), 2,67-2,55 (m, 5H), 2,36-2,19 (m, 2H), 1,93-1,90 (m, 1H), 1,60-1,45 (m, 6H), 1,05-1,06 (m, 3H), 0,85-0,91 (m, 3H).

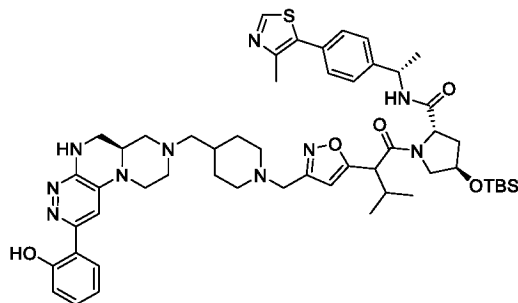
<p>Прим. 30</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-3-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоэтокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (диастереомер 1)</p>	<p>919,4</p>	<p>919,4</p>	<p>¹H ЯМР (CD₃OD-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ 9,48 (s, 1H), 7,62-7,48 (m, 7H), 7,10-7,05 (m, 2H), 6,10-6,07 (m, 1H), 5,79-5,75 (m, 1H), 4,52-4,45 (m, 3H), 3,99-3,45 (m, 14H), 2,57 (m, 4H), 2,47-1,95 (m, 5H), 1,51-1,45(m, 3H), 1,92-0,90 (m, 12H).</p>
<p>Прим. 31</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил))-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-3-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоэтокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (диастереомер 2)</p>	<p>919,4</p>	<p>919,4</p>	<p>¹H ЯМР (CD₃OD-<i>d</i>₄, 400 МГц): δ 9,45 (s, 1H), 7,60-7,40 (m, 7H), 7,10-7,02 (m, 2H), 6,10-6,07 (m, 1H), 5,06-4,95 (m, 3H), 4,62-4,45 (m, 2H), 3,99-3,42 (m, 11H), 3,08-2,70 (m, 5H), 2,57 (m, 3H), 2,47-2,31 (m, 3H), 1,95-1,93 (m, 2H), 1,51-1,42 (m, 3H), 1,06-1,04 (m, 3H), 0,94-0,89 (m, 3H).</p>

<p>Прим. 73</p>	 <p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокси-1-((<i>R</i>)-2-(3-(((<i>R</i>)-1-(4-((<i>S</i>)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-<i>N</i>-((<i>S</i>)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>919,4</p>	<p>919,4</p>	<p>¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,83-8,86 (m, 1H), 7,76-7,79 (m, 1H), 7,35-7,44 (m, 4H), 7,13-7,23 (m, 2H), 6,87-6,90 (m, 2H), 6,03-6,07 (m, 1H), 5,44-5,49 (m, 1H), 4,95-5,03 (m, 1H), 4,43-4,57 (m, 3H), 3,52-3,96 (m, 7H), 2,94-3,26 (m, 5H), 2,66-2,74 (m, 2H), 2,34-2,48 (m, 5H), 1,89-2,20 (m, 6H), 1,46-1,54 (m, 7H), 1,04-1,06 (m, 3H), 0,84-0,93 (m, 3H).</p>
---------------------	--	--------------	--------------	--

Прим. 32. (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-1-(2-(3-((4-(((*S*)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид



Стадия 1: (2*S*,4*R*)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(2-(3-((4-(((*S*)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-метилбутаноил)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид

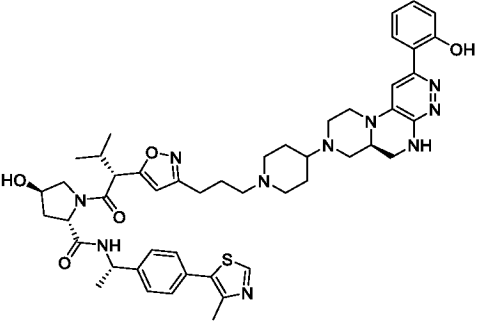
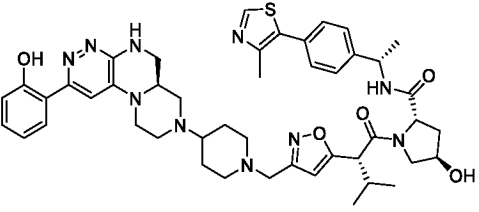


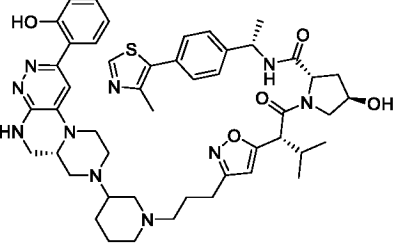
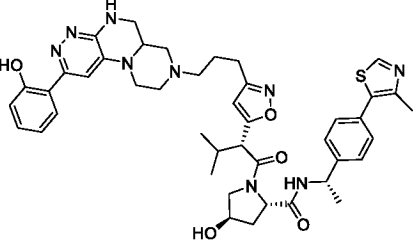
[0546] К раствору (2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(2-(3-формилизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (40 мг, 0,06 ммоль) и (S)-2-(8-(пиперидин-4-илметил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (36,5 мг, 0,10 ммоль) в ДХМ (10 мл) при кт добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (27,5 мг, 0,13 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали препаративной ТСХ (MeOH:ДХМ = 1:10) с получением (2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(2-(3-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (40 мг, 0,04 ммоль, выход 63,2 %) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z вычисл. для $\text{C}_{53}\text{H}_{73}\text{N}_{10}\text{O}_5\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 989,4; Обнаружено: 989,6.

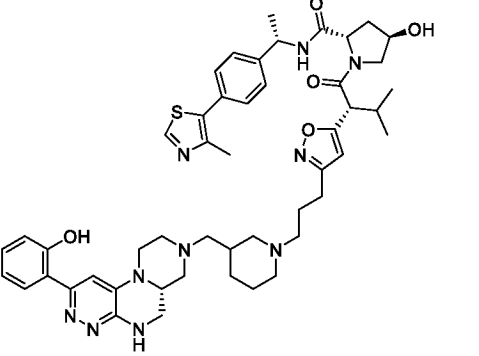
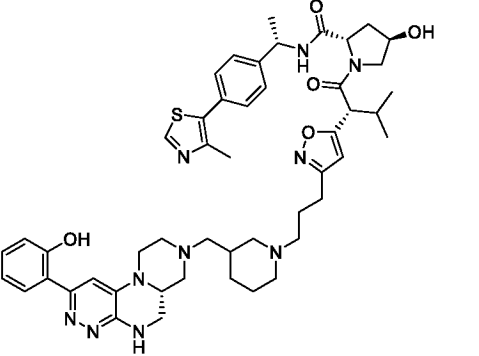
Стадия 2: (2S,4R)-4-гидрокси-1-(2-(3-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид

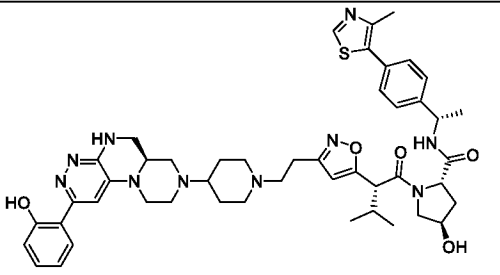
[0547] К раствору ТБАФ (1 М в ТГФ, 0,21 мл, 0,21 ммоль) в ТГФ (5 мл) при кт добавляли (2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(2-(3-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (70,0 мг, 0,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (элюирование от 10 % до 90 % MeCN в воде, 0,1 % HCl) с получением целевого продукта в виде соли HCl (21,6 мг, 0,02 ммоль, выход 30,4 %). ЖХМС m/z вычисл. для $\text{C}_{47}\text{H}_{59}\text{N}_{10}\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 875,4; Обнаружено: 875,6; ^1H ЯМР ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$, 400 МГц): δ 9,82-9,70 (s, 1H), 7,60-7,40 (m, 7H), 7,10-7,02 (m, 2H), 6,64-6,58 (m, 1H), 5,06-4,95 (m, 1H), 4,62-4,52 (m, 1H), 4,49-4,44 (m, 4H), 4,24-4,23 (m, 1H), 3,99-3,63 (m, 10H), 3,45-3,42 (m, 2H), 3,40-3,38 (m, 3H), 2,98 (s, 1H), 2,57 (m, 3H), 2,47-2,45 (m, 2H), 2,32-2,31 (m, 3H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,95-1,93 (m, 2H), 1,51-1,49-1,25 (m, 3H), 1,06-1,04 (m, 3H), 0,94-0,89 (m, 3H).

Примеры в Таблице ниже получали в соответствии с тем же способом, что и в Примере 32, с использованием соответствующих исходных материалов.

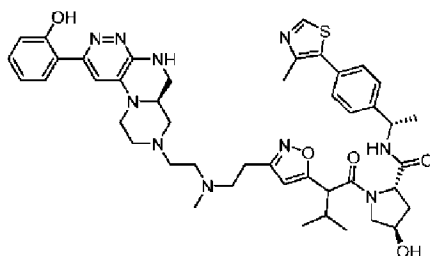
Прим. №	Структура и название	Вычисл. (M+H) ⁺ m/z	Обнаружено (M+H) ⁺ m/z	НЯМР
Прим.	 <p data-bbox="312 831 810 1167">(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	889,5	889,5	¹ H ЯМР (CD ₃ OD-d ₄ , 400 МГц): δ 7,57-7,34 (m, 8H), 7,04-7,02 (m, 2H), 6,34 (m, 1 H), 4,51-4,44 (m, 2H), 3,81-3,61 (m,10 H), 3,50-3,41 (m, 2H), 3,22-3,10 (m, 5H), 2,80-2,69 (m, 3H), 2,52 (m, 5H), 2,47-2,39 (m, 2H), 2,29-2,13 (m, 5H), 1,96-1,92 (m, 1H), 1,60-1,47 (m, 3H), 1,28 (m, 1H), 1,06-1,05 (m, 3H), 0,87-0,85 (m, 3H).
Прим. 39	 <p data-bbox="312 1422 810 1751">(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	861,4	861,5	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9,87 (s, 1H), 7,34-7,66 (m, 7H), 6,96-7,06 (m, 2H), 6,59-6,64 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,01-5,03 (m, 1H), 4,33-4,60 (m, 4H), 3,31-4,02 (m, 13H), 2,56 (s, 5H), 2,14-2,48 (m, 4H), 1,81-1,96 (m, 1H), 1,52-1,59 (m, 3H), 1,01-1,10 (m, 3H), 0,80-0,90 (m, 3H). (Некоторые протоны были заглушены пиками растворителя или воды, не все протоны были приведены).

<p>Прим. 45</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-(3-(3-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пропил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>889,5</p>	<p>889,6</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,89 (s, 1H), 7,68-7,70 (m, 1H), 7,25-7,39 (m, 4H), 6,95-7,20 (m, 2H), 6,75-6,80 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 4,85-4,93 (m, 1H), 4,25-4,45 (m, 2H), 3,38-3,85 (m, 6 H), 2,96-3,20 (m, 3H), 2,75-2,90 (m, 2H), 2,14-2,62 (m, 10H), 2,01-2,10 (m, 2H), 1,70-1,90 (m, 7H), 1,52-1,59 (m, 4H), 1,01-1,10 (m, 3H), 0,80-0,90 (m, 3H). (Некоторые протоны были заглушены пиками растворителя или воды, не все протоны были приведены)</p>
<p>Прим. 74</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-(3-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пропил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>806,4</p>	<p>806,3</p>	<p>¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,87-8,81 (m, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,46-7,33 (m, 4H), 7,22-7,13 (m, 2H), 6,90-6,83 (m, 2H), 6,31-6,26 (m, 1H), 5,04-4,94 (m, 2H), 4,59-4,41 (m, 2H), 3,91-3,47 (m, 6H), 3,25-3,07 (m, 3H), 2,75-2,70 (m, 2H), 2,48-2,38 (m, 6H), 2,24-2,18 (m, 2H), 1,96-1,86 (m, 4H), 1,52-1,46 (m, 3H), 1,07-1,05 (m, 3H), 0,90-0,81 (m, 3H).</p>

<p>Прим. 88</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-(3-(3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (диастереомер 1)</p>	<p>903,5</p>	<p>903,6</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-<i>d</i>₄): δ 8,86-8,87 (m, 1H), 7,75-7,78 (m, 1H), 7,33-7,45 (m, 4H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,12-7,15 (m, 1H), 6,86-6,90 (m, 2H), 6,23-6,28 (m, 1H), 4,98-5,06 (m, 3H), 4,46-4,51 (m, 1H), 4,05-4,40 (m, 1H), 3,75-3,93 (m, 2H), 3,45-3,60 (m, 2H), 3,08-3,25 (m, 4H), 2,95-3,03 (m, 3H), 2,67-2,71 (m, 2H), 2,47-2,63 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,23-2,41 (m, 3H), 2,09-2,19 (m, 3H), 1,83-1,96 (m, 6H), 1,55-1,82 (m, 3H), 1,47-1,57 (m, 3H), 0,98-1,04 (m, 3H), 0,81-0,87 (m, 3H).</p>
<p>Прим. 89</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-(3-(3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (диастереомер 2)</p>	<p>903,5</p>	<p>903,7</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-<i>d</i>₄): δ 8,85-8,87 (m, 1H), 7,76-7,78 (m, 1H), 7,33-7,44 (m, 4H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,11-7,15 (m, 1H), 6,86-6,90 (m, 2H), 6,23-6,28 (m, 1H), 4,98-5,04 (m, 3H), 4,46-4,50 (m, 1H), 4,05-4,40 (m, 1H), 3,75-3,85 (m, 3H), 3,48-3,60 (m, 2H), 3,20-3,25 (m, 1H), 2,96-3,13 (m, 6H), 2,66-2,70 (m, 2H), 2,44-2,47 (m, 4H), 2,13-2,32 (m, 5H), 1,82-2,03 (m, 5H), 1,73-1,83 (m, 5H), 1,48-1,57 (m, 3H), 0,97-1,05 (m, 3H), 0,83-0,87 (m, 3H).</p>

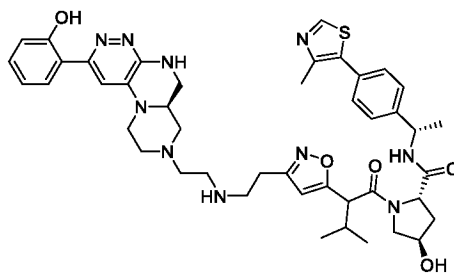
<p>Прим. 91</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>875,4</p>	<p>875,4</p>	<p>¹H ЯМР (CD₃OD-d₄, 400 МГц): δ 9,74 (s, 1H), 7,47-7,34 (m, 7H), 6,97-6,93 (m, 2H), 6,08-6,06 (m, 1 H), 4,25-4,20 (m, 1 H), 4,95-4,87 (m, 2H), 4,75-4,70 (m, 2H), 4,47-4,15 (m, 4 H), 3,83-3,37 (m, 14H), 2,98-2,75 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,41-2,19 (m, 2H), 1,95-1,74 (m, 4H), 1,46-1,39 (m, 6H), 0,96-0,94 (m, 3H), 0,93-0,89 (m, 3H).</p>
-----------------------------------	--	--------------	--------------	---

Пример 34. (2S,4R)-4-гидрокси-1-(2-(3-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)(метил)амино)этил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид



Прим. 34

Стадия 1: (2S,4R)-4-гидрокси-1-(2-(3-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)амино)этил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид

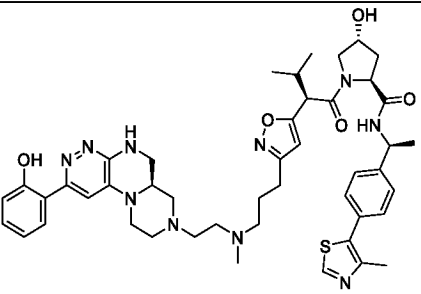


[0548] К раствору (S)-2-(8-(2-аминоэтил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (20 мг, 0,06 ммоль) и (2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(3-метил-2-(3-(2-оксоэтил)изоксазол-5-ил)бутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамида (58,7 мг, 0,09 ммоль) в ДХМ (30 мл) при кт добавляли NaBH(OAc)₃ (25,4 мг, 0,12 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали препаративной ТСХ (MeOH:ДХМ = 1:10). Удаление группы TBS было достигнуто при обработке и очистке с получением (2S,4R)-4-гидрокси-1-(2-(3-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)амино)этил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамида (20 мг, 0,024 ммоль, выход 39,1 %) в виде желтого твердого вещества.). ЖХМС m/z вычисл. для C₄₄H₅₅N₁₀O₅S [M+H]⁺: 835,4; Обнаружено: 835,5.

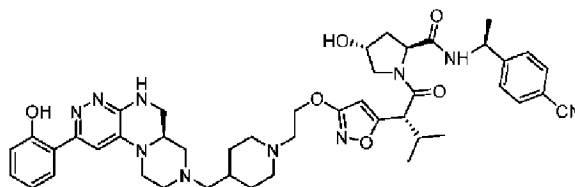
Стадия 2: (2S,4R)-4-гидрокси-1-(2-(3-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)(метил)амино)этил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид

[0549] К раствору (2S,4R)-4-гидрокси-1-(2-(3-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)амино)этил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамида (10,0 мг, 0,01 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (7,6 мг, 0,04 ммоль) и параформальдегид (0,36 мг, 0,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 30 °С в течение 16 ч. Добавляли водный NaOH (5 % мас./мас., 0,5 мл), и полученную смесь перемешивали при кт в течение еще 30 мин. Летучие вещества удаляли, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюировали MeCN в H₂O (0,1 % ТФУ) от 10 % до 90 % с получением целевого продукта в виде его соли ТФУ (2,7 мг, 0,002 ммоль, выход 17,7 %). ЖХМС m/z вычисл. для C₄₅H₅₇N₁₀O₅S [M+H]⁺: 849,4; Обнаружено: 849,5. ¹H ЯМР (CD₃OD-d₄, 400 МГц): δ 8,79-8,77 (m, 1H), 7,46-7,23 (m, 7H), 6,95-6,90 (m, 2H), 6,30-6,27 (m, 1H), 4,94-4,91 (m, 2H), 4,47-4,25 (m, 1H), 4,02-3,99 (m, 1H), 3,80-3,34 (m, 11H), 3,17-3,15 (m, 1H), 2,93-2,90 (m, 3H), 2,79-2,73 (m, 2H), 2,59 (s, 1H), 2,37-2,33 (m, 5H), 2,07-2,03 (m, 2H), 1,85-1,78 (m, 1H), 1,48-1,20 (m, 5H), 0,96-0,93 (m, 3H), 0,79-0,72 (m, 3H).

Примеры в Таблице ниже получали в соответствии с тем же способом, что и в Примере 34, с использованием соответствующих исходных материалов.

Прим. №	Структура и название	Вычисл. (M+H) ⁺ m/z	Обнаружено (M+H) ⁺ m/z	НЯМР
Прим.	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)(метил)амино)пропил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	863,4	863,5	¹ H ЯМР (CD ₃ OD-d ₄ , 400 МГц): δ 9,47-9,40 (m, 1H), 7,59-7,42 (m, 7H), 7,09-7,02 (m, 2H), 6,38-6,35 (m, 1 H), 5,17-5,11 (m, 2H), 4,55-4,42 (m, 1 H), 4,31-3,98 (m, 1H), 3,85-3,44 (m, 11H), 3,27-3,26 (m, 1H), 3,02-3,01 (m, 3H), 2,93-2,85 (m, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,56-2,52 (m, 3H), 2,45-2,42 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 2H), 1,96-1,92 (m, 1H), 1,62-1,35 (m, 5H), 1,07-1,04 (m, 3H), 0,91-0,86 (m, 3H).

Пример 35. (2S,4R)-N-((S)-1-(4-цианофенил)этил)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-карбоксамид



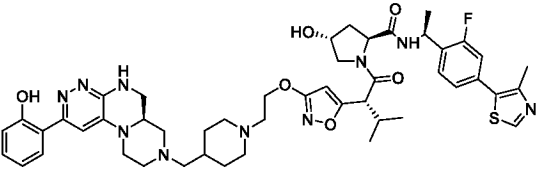
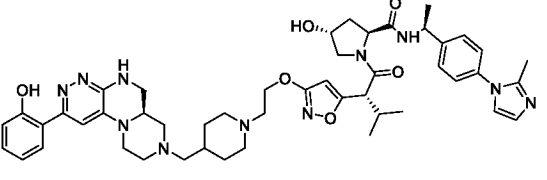
Прим. 35

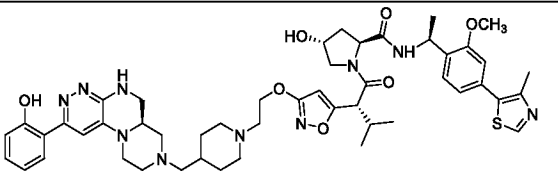
[0550] К смеси (2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (17,2 мг, 0,02 ммоль), Et₃N (6,1 мг, 0,07 ммоль) и (S)-4-(1-аминоэтил)бензонитрила (4,3 мг, 0,03 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли НАТУ (11,1 мг, 0,03 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Добавляли воду (10 мл), и

полученную смесь экстрагировали этилацетатом (5 мл X 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя CH₃CN в H₂O (0,1 % NH₃N.H₂O) от 10 % до 95 % для получения (2S,4R)-N-((S)-1-(4-цианофенил)этил)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-карбоксамид (1,3 мг, 0,001 ммоль, выход 5,8 %). ЖХМС m/z вычисл. для C₄₅H₅₇N₁₀O₆ [M+H]⁺: 833,4; Обнаружено: 833,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,78-7,76 (m, 1H), 7,69-7,67 (m, 2H), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,21-7,19 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,90-6,86 (m, 2H), 6,00 (s, 1H), 5,02-4,94 (m, 2H), 4,58 (s, 1H), 4,49-4,41 (m, 1H), 4,36-4,33 (m, 2H), 3,67-3,47 (m, 4H), 3,19-3,01 (m, 6H), 2,82-2,81 (m, 2H), 2,35-2,33 (m, 1H), 2,29-2,27 (m, 2H), 2,21-2,12 (m, 4H), 1,90-1,80 (m, 4H), 1,49-1,47 (m, 3H), 1,34-1,28 (m, 4H), 1,04-1,02 (m, 3H), 0,90-0,87 (m, 3H).

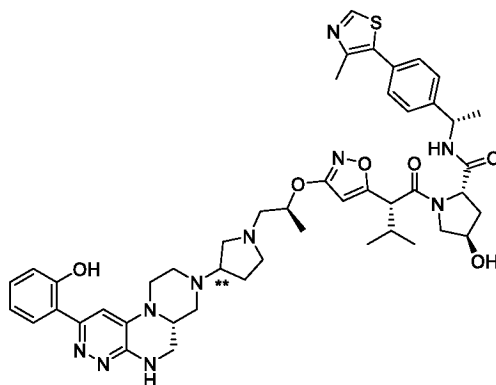
Примеры в Таблице ниже получали в соответствии с тем же способом, что и в Примере 35, с использованием соответствующих исходных материалов.

Прим. №	Структура и название	Вычисл. (M+H) ⁺ m/z	Обнаружено (M+H) ⁺ m/z	НЯМР

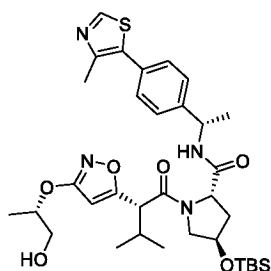
<p>Прим.</p>	 <p>(2S,4R)-N-((S)-1-(2-фтор-4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>923,4</p>	<p>923,6</p>	<p>¹H ЯМР (CD₃OD-d₄, 400 МГц): δ 9,51-9,48 (s, 1H), 7,60-7,40 (m, 6H), 7,05-7,02 (m, 2 H), 6,10-6,04 (m, 1H), 5,29-5,25 (m, 2H), 4,71-4,24 (m, 6H), 3,96-3,62 (m, 10 H), 3,59-3,36 (m, 3 H), 3,23-3,22 (m, 2 H), 2,93-2,69 (m, 2 H), 2,57 (m, 3H), 2,49-2,31 (m, 4H), 2,00-1,70 (m, 3H), 1,51-1,25 (m, 3H), 1,06-1,04 (m, 3H). (Некоторые протоны были заглушены пиками растворителя или воды, не все протоны были приведены).</p>
<p>Прим. 37</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>888,5</p>	<p>888,6</p>	<p>¹H ЯМР (CD₃OD-d₄, 400 МГц): δ 7,60-7,32 (m, 9H), 7,08-7,04 (m, 2 H), 6,13-6,09 (m, 1H), 5,12-5,03 (m, 2H), 4,71-4,41 (m, 6H), 4,19-4,18 (m, 1H), 3,87-3,62 (m, 10 H), 3,50-3,43 (m, 2H), 3,27-3,25 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,42-2,31 (m, 5H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,70-1,68 (m, 2H), 1,51-1,25 (m, 3H), 1,06-1,04 (m, 3H), 0,94-0,89 (m, 3H). (Некоторые протоны были заглушены пиками растворителя или воды, не все протоны были приведены)</p>

<p>Прим. 40</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((R)-2-(3-(2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(2-метокси-4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>935,4</p>	<p>935,6</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,98 (s, 1H), 8,48-8,51(m, 1H), 7,50-7,51(m, 1H), 7,44-7,45 (m, 1H), 7,40-7,41 (m, 1H), 7,30-7,32 (m, 1H), 7,01-7,18 (m, 4H), 6,01-6,09 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,33-4,60 (m, 4H), 3,31-4,02 (m, 12H), 3,01-3,15 (m, 2H), 2,56 (br, 2H), 2,48(s, 3H), 1,49-2,48 (m, 10H), 1,52-1,59 (m, 3H), 1,01-1,10 (m, 3H), 0,80-0,90 (m, 3H). (Некоторые протоны были заглушены пиками растворителя или воды, не все протоны были приведены)</p>
-----------------------------------	---	--------------	--------------	--

Пример 48/ (2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-(((2S)-1-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (синтезирован из Пр-20)

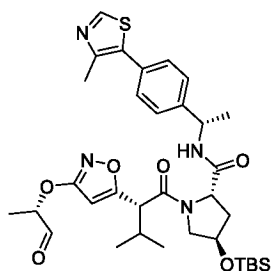


Стадия 1: (2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-((R)-2-(3-(((S)-1-гидроксипропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид



[0551] Раствор метил (S)-2-(((S)-1-((2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)изоксазол-3-ил)окси)пропаноата (6,0 г, 8,6 ммоль) в MeOH (75 мл) добавляли к NaBH₄ (1,3 г, 4,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при кт в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой (600 мл) и разбавляли ДХМ (100 мл). Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали ДХМ (1 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде бесцветного маслянистого вещества, которое сразу использовали на следующей стадии. ЖХМС m/z вычисл. для C₃₄H₅₁N₄O₆SSi [M+H]⁺: 671,3; Обнаружено: 671,2

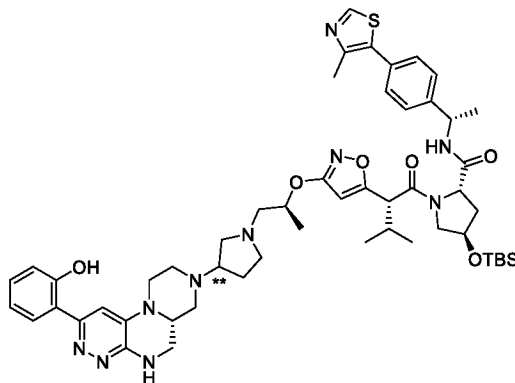
Стадия 2: (2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-((R)-3-метил-2-(3-(((S)-1-оксопропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)бутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид



[0552] Раствор неочищенного (2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-((R)-2-(3-(((S)-1-гидроксипропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (2,6 г, 3,9 ммоль) в ACN (30 мл) добавляли IBX (45 мас. %, 2,7 г, 9,7 ммоль). Полученную смесь грели при 80 °C в течение 3 ч. Неочищенную реакционную смесь охлаждали до кт и фильтровали при пониженном давлении. Осадок на фильтре промывали ACN (50 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя ЭА/гептан в качестве элюентов (20-80 % ЭА в гептане), с получением целевого продукта (2,1 г, выход 72,9 % с двух стадий) в

виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС m/z вычисл. для $C_{34}H_{49}N_4O_6SSi$ $[M+H]^+$: 669,3; Обнаружено: 669,2

Стадия 3: (2*S*,4*R*)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-((2*R*)-2-(3-(((2*S*)-1-(3-((*S*)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид



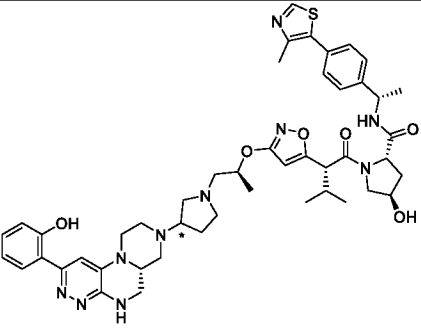
[0553] Суспензию (2*S*,4*R*)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-((*R*)-3-метил-2-(3-(((*S*)-1-оксопропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)бутаноил)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (2,1 г, 3,14 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли к СТАВ (2000 мг, 9,4 ммоль, 3,0 экв.) и $NaHCO_3$ (1350 мг, 16 ммоль, 5,0 экв.). Затем по каплям при кт добавляли раствор 2-((6а*S*)-8-(пирролидин-3-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (Пр-20, 1,7 г, 4,8 ммоль) в ДХМ (20 мл). Полученную суспензию перемешивали при кт в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием MeOH/ДХМ в качестве элюентов (0-10 % MeOH в ДХМ) с получением целевого продукта (2,3 г, выход 72,9 %) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z вычисл. для $C_{53}H_{73}N_{10}O_6SSi$ $[M+H]^+$: 1005,5; Обнаружено: 1005,6

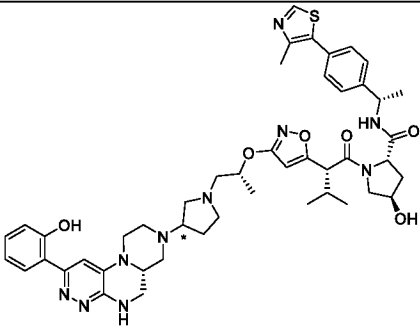
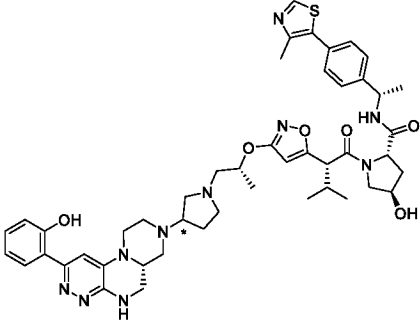
Стадия 4: (2*S*,4*R*)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-((*R*)-2-(3-(((*S*)-1-гидроксипропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид

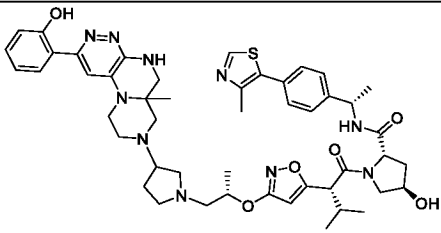
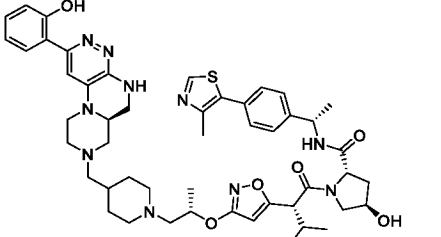
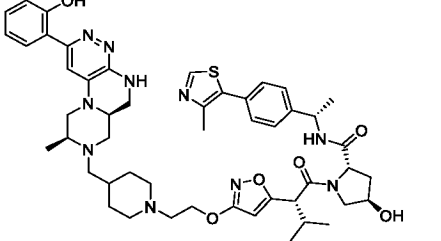
[0554] Смесь (2*S*,4*R*)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-((2*R*)-2-(3-(((2*S*)-1-(3-((*S*)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (2,3 г, 2,29

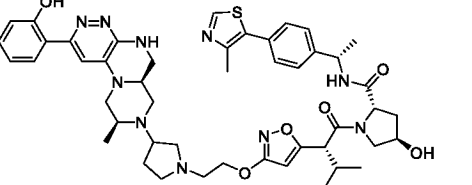
ммоль) в ТФУ (10,0 мл) перемешивали при 25°С в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (элюируя от 10 % до 90 % MeCN в воде, 0,1 % HCl) с получением (2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-(((2S)-1-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид в виде его соли HCl (1282 мг, выход 55,6 %) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z вычисл. для C₄₇H₅₉N₁₀O₆S [M+H]⁺: 891,4; Обнаружено: 891,6; ¹H ЯМР (CD₃OD-d₄, 400 МГц): δ 9,85 (s, 1 H), 7,57-7,49 (m, 5 H), 7,45-7,33 (m, 2 H), 7,06-7,02 (m, 2 H), 6,13 (s, 1 H), 5,16 (m, 1 H), 5,03-5,02 (m, 1 H), 4,53-4,43 (m, 3 H), 4,09 (m, 2 H), 3,85-3,65 (m, 14 H), 3,45-3,31 (m, 2 H), 3,30-3,08 (m, 1 H), 2,59 (m, 4 H), 2,41-2,17 (m, 2 H), 1,96-1,91 (m, 1 H), 1,60-1,47 (m, 6 H), 1,07-1,04 (m, 3 H), 0,93-0,89 (m, 3 H).

Примеры в Таблице ниже получали в соответствии с тем же способом, что и в Примере 48, с использованием соответствующих исходных материалов.

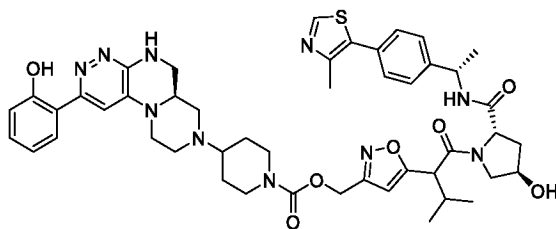
Прим. №	Структура и название	Вычисл. (M+H) ⁺ m/z	Обнаружено (M+H) ⁺ m/z	НЯМР
Прим. 49	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-(((2S)-1-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (синтезирован из Пр-19)</p>	891,4	891,6	¹ H ЯМР (CD ₃ OD-d ₄ , 400 МГц): δ 9,75 (s, 1H), 7,61-7,37 (m, 6H), 7,29(s, 1H), 7,07-6,97 (m, 2H), 6,19-6,13 (m, 1H), 5,19-5,04 (m, 3H), 4,56-4,46 (m, 2H), 4,12-3,44 (m, 16H), 3,26-2,20 (m, 9H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,56-1,46 (m, 6H), 1,10-1,06 (m, 3H), 0,93-0,91(m, 3H).

<p>Прим. 50</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-(((2R)-1-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (диастереомер 1)</p>	<p>891,4</p>	<p>891,5</p>	
<p>Прим. 51</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-(((2R)-1-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6,а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (диастереомер 2)</p>	<p>891,4</p>	<p>891,6</p>	

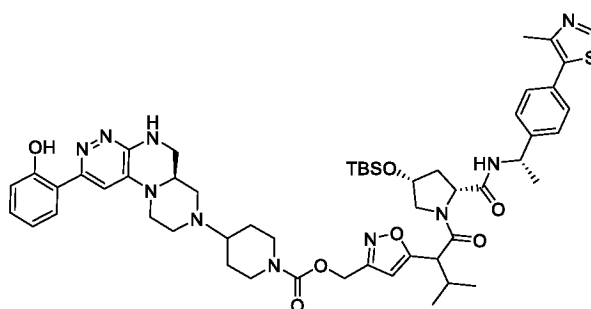
<p>Прим. 64</p>	 <p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокси-1-((2<i>R</i>)-2-(3-(((2<i>S</i>)-1-(3-(2-(2-гидроксифенил)-6<i>a</i>-метил-5,6,6<i>a</i>,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-<i>N</i>-((<i>S</i>)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>905,4</p>	<p>905,4</p>	<p>¹H ЯМР (CD₃OD-d₄, 400 МГц): δ 9,92 (s, 1H), 7,58-7,35 (m, 7H), 7,06-7,02 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,05-5,01 (m, 2H), 4,64-4,09 (m, 9H), 3,95-3,62 (m, 14H), 3,51-3,41 (m, 3H), 2,66-2,53 (m, 5H), 2,41-2,18 (m, 6H), 1,93 (s, 1H), 1,61-1,51 (m, 3H), 1,07-1,04 (m, 3H), 0,92-0,87(m, 3H).</p>
<p>Пр. 100</p>	 <p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокси-1-((<i>R</i>)-2-(3-(((<i>S</i>)-2-(4-(((<i>S</i>)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6<i>a</i>,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-<i>N</i>-((<i>S</i>)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>919,5</p>	<p>919,5</p>	
<p>Пр. 101</p>	 <p>(2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-гидрокси-1-((<i>R</i>)-2-(3-(2-(4-(((6<i>aS</i>,9<i>S</i>)-2-(2-гидроксифенил)-9-метил-5,6,6<i>a</i>,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этокси)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-<i>N</i>-((<i>S</i>)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>919,5</p>	<p>919,4</p>	

<p>Пр. 102</p>	 <p>(2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-(2-(3-((6aS,9S)-2-(2-гидроксифенил)-9-метил-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)этоксизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид</p>	<p>891,4</p>	<p>891,4</p>	
----------------	---	--------------	--------------	--

Пример 53. (5-(1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)изоксазол-3-ил)метил-4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Стадия 1: (5-(1-((2R,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)изоксазол-3-ил)метил-4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-карбоксилат



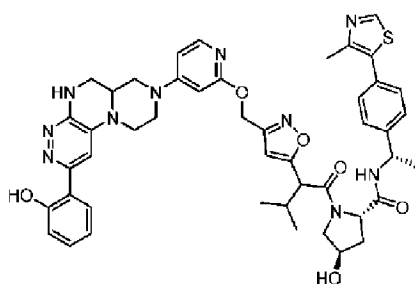
[0555] Раствор (2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(2-(3-(гидроксиметил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (17 мг, 0,03 ммоль) и CDI (4,4 мг, 0,03 ммоль) в ТГФ (2 мл) перемешивали в течение 2 ч при кт, затем последовательно добавляли (S)-2-(8-(пиперидин-4-ил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-

с]пиридазин-2-ил)фенол (10 мг, 0,03 ммоль) и ДИПЭА (0,02 мл, 0,14 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (MeOH:ДХМ = 1:15) с получением целевого продукта (22 мг, 0,021 ммоль, выход 79,1 %) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС вычисл. для C₅₃H₇₁N₁₀O₇SSi [M+H]⁺: 1019,5; Обнаружено: 1019,3

Стадия 2: (5-(1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)изоксазол-3-ил)метил-4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-карбоксилат

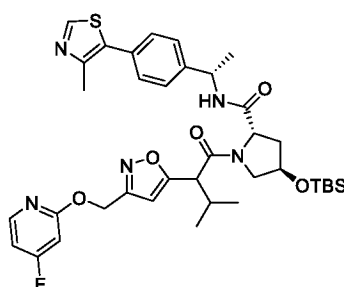
[0556] К перемешанному раствору (5-(1-((2R,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)изоксазол-3-ил)метил-4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-карбоксилата (5,0 мг, 0,0049 ммоль) в ТГФ (0,50 мл) при кт добавляли ТБАФ (1 М в ТГФ, 0,5 мл, 0,50 ммоль). Спустя 5 ч летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и остаток растворяли в ДХМ (20 мл) и промывали водой (10 мл X 2) и насыщенным соевым раствором (10 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя MeCN в H₂O (0,1 % ТФУ) от 10 % до 90 % с получением целевого продукта в виде его соли ТФУ (3,9 мг, 0,0034 ммоль, выход 69,5 %) в виде белого твердого вещества. ЖХМС вычисл. для C₄₇H₅₇N₁₀O₇S [M+H]⁺: 905,4; Обнаружено: 905,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,93 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,56-7,28 (m, 7H), 7,04 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 6,40 (t, J = 10,0 Гц, 1H), 5,25-4,98 (m, 2H), 4,61-4,22 (m, 6H), 4,11-3,35 (m, 13H), 3,19-2,80 (m, 3H), 2,48 (t, J = 3,8 Гц, 3H), 2,44-2,08 (m, 5H), 2,10-1,65 (m, 4H), 1,54 (dt, J = 14,4, 7,1 Гц, 3H), 1,07 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 0,88 (dd, J = 10,2, 6,8 Гц, 3H).

Пример 75. (2S,4R)-4-гидрокси-1-(2-(3-(((4-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид



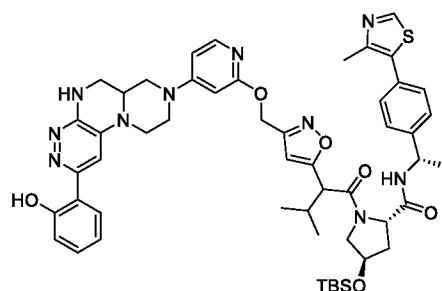
Прим. 75

Стадия 1: (2*S*,4*R*)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-(2-(3-(((4-фторпиридин-2-ил)окси)метил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид



[0557] К перемешанной смеси 4-фторпиридин-2-ола (28,9 мг, 0,26 ммоль), (2*S*,4*R*)-4-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-1-[2-[3-(гидроксиметил)-1,2-оксазол-5-ил]-3-метилбутаноил]-*N*-[(1*S*)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамид (80 мг, 0,13 ммоль) и Rh_3P (100 мг, 0,38 ммоль) в ТГФ (3 мл) при кт добавляли ДИАД (0,08 мл, 0,38 ммоль). Спустя 2 часа летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:МеОН = 50:1) с получением целевого продукта (75 мг, 0,10 ммоль, выход 81 %) в виде белого твердого вещества. ЖХМС вычисл. для $\text{C}_{37}\text{H}_{49}\text{FN}_5\text{O}_5\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 722,3; Обнаружено: ЖХМС $[\text{M}+\text{H}]$: 722,5

Стадия 2: (2*S*,4*R*)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-(2-(3-(((4-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-тиразино[1',2':4,5]тиразино[2,3-*c*]тиридазин-8-ил)тиридин-2-ил)окси)метил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид



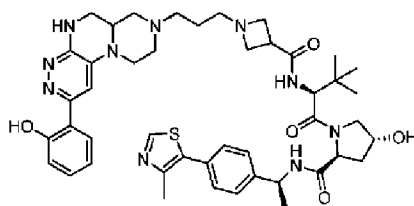
[0558] Смесь 2-(6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5*H*-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-*c*]пиадазин-2-ил)фенолагидрохлорида (37 мг, 0,12 ммоль) и (2*S*,4*R*)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-(2-(3-(((4-фторпиадин-2-ил)окси)метил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (70 мг, 0,10 ммоль), K₂CO₃ (0,05 мл, 0,29 ммоль) в CH₃CN (3 мл) перемешивали при 90 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили H₂O (20 мл) и экстрагировали ЭА (20 мл X 3). Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH = 10:1) с получением целевого продукта (30 мг, 0,03 ммоль, выход 31,4 %) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС вычисл. для C₅₂H₆₅N₁₀O₆SSi [M+H]⁺: 985,4; Обнаружено: 985,6.

Стадия 3: (2S,4R)-4-гидрокси-1-(2-(3-(((4-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)пиадин-2-ил)окси)метил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид

[0559] К перемешанному раствору (2*S*,4*R*)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-(2-(3-(((4-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-*c*]пиадазин-8-ил)пиадин-2-ил)окси)метил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (30 мг, 0,03 ммоль) в ДХМ (2 мл) при кт добавляли ТФУ (3,0 мл). Спустя 1 час летучие вещества удаляли, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя CH₃CN в H₂O (0,1 % HCl) от 5,0 % до 95,0 % с получением (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-1-(2-(3-(((4-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-*c*]пиадазин-8-ил)пиадин-2-ил)окси)метил)изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид в виде соли HCl (3,6 мг, 0,003 ммоль, выход 12 %) в виде серого твердого вещества. ЖХМС вычисл. для C₄₆H₅₁N₁₀O₆S [M+H]⁺: 871,4; Обнаружено: 871,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-*d*₄): δ 9,70-9,77 (m, 1H), 7,91-7,93 (m, 1H), 7,41-7,56 (m, 7H), 7,15 (s, 1H), 7,02-7,06 (m, 2H), 6,80-6,82 (m, 1H), 6,41-6,35 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,01-5,06 (m, 2H), 4,38-4,60 (m, 2H), 4,07-4,22 (m, 4H), 3,79-3,86 (m, 2H), 3,58-3,74 (m, 3H), 3,32-3,39 (m, 2H), 2,57-2,58 (m, 3H), 2,36-2,43 (m, 1H), 2,17-2,24 (m, 1H), 1,88-1,99 (m, 1H), 1,45-1,59 (m, 3H), 1,05-1,06 (m, 3H), 0,83-0,87 (m, 3H).

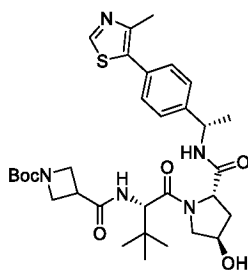
Пример 82. (2S,4R)-4-гидрокси-1-((2S)-2-(1-(3-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)пропил)азетидин-3-

карбоксамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид



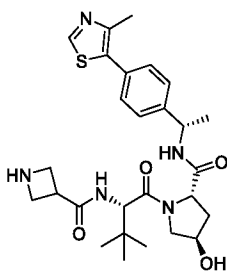
Прим. 82

Стадия 1: трет-бутил-3-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилат



[0560] К перемешанной смеси (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамид (110 мг, 0,25 ммоль), 1-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]азетидин-3-карбоновой кислоты (50 мг, 0,25 ммоль) и ДИЭА (0,12 мл, 0,75 ммоль) в ДМФ (10 мл) при кт добавляли НАТУ (189 мг, 0,50 ммоль). Спустя 16 ч реакцию смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали водой (2 X 20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Затем неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH = 15:1) с получением целевого продукта (100 мг, 0,15 ммоль, выход 64,1 %) в виде маслянистого вещества. ЖХМС вычисл. для C₃₂H₄₇N₅O₆S [M+H]⁺: 629,2; Обнаружено: 629,3.

Стадия 2: (2S,4R)-1-((S)-2-(азетидин-3-карбоксамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид

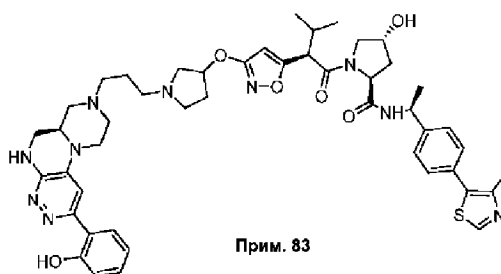


[0561] К перемешанному раствору трет-бутил-3-[[[(2S)-1-[(2S, 4R)-4-гидрокси-2-[[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]азетидин-1-карбоксилата (120 мг, 0,19 ммоль) в ДХМ (2 мл) при 25 °С добавляли ТФУ (0,5 мл). Спустя 1 час летучие вещества удаляли с получением целевого продукта (100 мг, 0,18 ммоль, выход 94,7 %) в виде маслянистого вещества. ЖХМС вычисл. для C₂₇H₃₈N₅O₄S [M+H]⁺: 529,2; Обнаружено: 529,3.

Стадия 3: (2S,4R)-4-гидрокси-1-((2S)-2-(1-(3-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пропил)азетидин-3-карбоксамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид

[0562] К перемешанному раствору (2S,4R)-1-((S)-2-(азетидин-3-карбоксамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамида (55 мг, 0,10 ммоль) в ДХМ (2 мл) при кт добавляли 3-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино [2,3-с]пиридазин-8-ил)пропаналь (35,4 мг, 0,10 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (132 мг, 0,63 ммоль). Спустя 16 ч реакцию концентрировали до сухого остатка, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1 % NH₄OH) с получением целевого продукта (5,6 мг, 0,006 ммоль, выход 5,8 %) в виде белого твердого вещества. ЖХМС вычисл. для C₄₅H₅₉N₁₀O₅S [M+H]⁺: 851,4; Обнаружено: 851,5. ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ 8,87-8,81 (m, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,46-7,33 (m, 4H), 7,22-7,13 (m, 2H), 6,90-6,83 (m, 2H), 6,31-6,26 (m, 1H), 5,04-4,94 (m, 2H), 4,59-4,41 (m, 2H), 3,91-3,47 (m, 6H), 3,25-3,07 (m, 3H), 2,75-2,70 (m, 2H), 2,48-2,38 (m, 6H), 2,24-2,18 (m, 2H), 1,96-1,86 (m, 4H), 1,52-1,46 (m, 2H), 1,07-1,05 (m, 3H), 0,90-0,81 (m, 3H).

Пример 83. (2S,4R)-4-гидрокси-1-((2R)-2-(3-((1-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пропил)пирролидин-3-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид



[0563] Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной в Примере 83, Стадии 3, с использованием соответствующих исходных материалов. ЖХМС вычисл. для $C_{47}H_{59}N_{10}O_6S$ $[M+H]^+$: 891,4; Обнаружено: 891,4. 1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 8,87-8,81 (m, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,46-7,33 (m, 4H), 7,22-7,13 (m, 2H), 6,90-6,83 (m, 2H), 6,31-6,26 (m, 1H), 5,04-4,94 (m, 2H), 4,59-4,41 (m, 2H), 3,91-3,47 (m, 6H), 3,25-3,07 (m, 3H), 2,75-2,70 (m, 2H), 2,48-2,38 (m, 6H), 2,24-2,18 (m, 2H), 1,96-1,86 (m, 4H), 1,52-1,46 (m, 2H), 1,07-1,05 (m, 3H), 0,90-0,81 (m, 3H).

Биологические анализы

Анализ двойного и тройного связывания бромодомена SMARCA2

[0564] Рекомбинантный бромдомен белка SMARCA2 был приобретен у Active Motif (№ по каталогу: 31449). N-концевой his_6 -меченый VHL VHL/ElonginB/ElonginC (VCB) (инвентарный номер Universal Protein Resource P40337; M54-D213;

MEAGRPRPVLRSVNSREPSQVIFCNRSRVLVLPVWLNFDGEPQPYPTLPPGTGRRHSYR
GHLWLF RDAGTHDGLLVNQTELVPSLNVVDGQPIFANITLPVYTLKERCLQVVRSLVKP
ENYRRLDIVRSLYEDLEDHPNVQKDLERLTQERIAHQRMGD), Elongin B (Q15370; M1-
K104;

MDVFLMIRRHKTTFITDAKESSTVFELKRIVEGILKRPPDEQRLYKDDQLDDGKTLGEC
GFTSQTARPQAPATVGLAFRADDTFEALCIEPFSSPP ELPDVMK), Elongin C (Q15369;
M17-C112;

MYVKLISSDGHFIVKREHALTSGTIKAMLSGPGQFAENETNEVNFREIPSHVLSKV
CMYFTYKVRYSNSTEIPFPIAPEIALELLMAANF LDC) комплекс был совместно
экспрессирован, и комплекс очищали с помощью Ni-аффинности, затем использовали
протеазу TEV для удаления метки his_6 , и комплекс дополнительно очищали перед
использованием с помощью эксклюзионной хроматографии.

[0565] Ингибирующую активность соединений оценивали *in vitro* с использованием флуоресцентным индуктивно-резонансным переносом энергии с временным разрешением (TR-FRET) с белым 384-луночным малообъемным микропланшетом (PerkinElmer ProxiPlate Plus), в котором соединение конкурирует с тем же сайтом связывания с лигандом и, таким образом, приводит к дозозависимому снижению сигнала TR-FRET. Совместное применение соединений для образования тройного комплекса с лигазой E3 оценивали в отсутствие или в присутствии насыщающих концентраций VCB.

Тестируемые соединения растворяли в ДМСО при 10 мМ и тестировали в режиме 9 доз IC₅₀. Смесь для анализа готовили путем смешивания SMARCA2 (конечная концентрация 10 нМ), биотинилированного зонда (конечная концентрация 25 нМ) и буфера для анализа или VCB (5 мкМ) в 1 x AlphaLISA Epigenetics Buffer (PerkinElmer AL008F) с 1 мМ ТХЭФ. Соединения в ДМСО вводили в каждую лунку в 3-кратном серийном разведении с помощью диспенсера (TECAN D300E) и инкубировали в течение 20 минут при комнатной температуре, затем добавляли реагенты для обнаружения, Lance Eu W1024-6xHis (конечная концентрация 0,6 нМ, PerkinElmer AD0110) и Streptavidin Suelight APC (конечная концентрация 6 нМ, PerkinElmer CR 130-100). Затем планшет герметизировали и дополнительно инкубировали при 4 °С в течение ночи в темноте, а затем считывали с помощью многорежимного устройства для считывания планшетов Envision (PerkinElmer, 2102-0010). Соотношение сигнала флуоресценции при 665/620 использовали в анализе данных. Процент ингибирования рассчитывали по %ингибирования = $100 \times (F_{\text{ДМСО}} - F) / (F_{\text{ДМСО}} - F_{\text{ПК}})$, где F_{ДМСО} представляет собой контроль ДМСО и F_{ПК} представляет собой положительный контроль. Значения IC₅₀ определяли с помощью кривой дозовой зависимости путем аппроксимации процентного ингибирования по отношению к концентрации соединения с использованием программного обеспечения GraphPad Prism.

Анализ двойного и тройного связывания бромодомена SMARCA4

[0566] Рекомбинантный бромдомен белка SMARCA4 был приобретен у компании Active Motif (31401). Ингибирующую активность соединений оценивали *in vitro* с использованием флуоресцентным индуктивно-резонансным переносом энергии с временным разрешением (TR-FRET) с белым 384-луночным малообъемным микропланшетом (PerkinElmer ProxiPlate Plus), в котором соединение конкурирует с тем же сайтом связывания с лигандом и, таким образом, приводит к дозозависимому снижению сигнала TR-FRET. Совместное применение соединений для образования тройного комплекса с лигазой E3 оценивали в отсутствие или в присутствии насыщающих концентраций VCB. Тестируемые соединения растворяли в ДМСО при 10 мМ и тестировали в режиме 9 доз IC₅₀. Смесь для анализа готовили путем смешивания SMARCA4 (конечная концентрация 20 нМ), биотинилированного зонда (конечная концентрация 25 нМ) и буфера для анализа или VCB (5 мкМ) в 1 x AlphaLISA Epigenetics Buffer (PerkinElmer AL008F) с 1 мМ ТХЭФ. Представляющие интерес соединения в ДМСО вводили в каждую лунку в 3-кратном серийном разведении с помощью диспенсера (TECAN D300E) и инкубировали в течение 20 минут при комнатной температуре, затем

добавляли детекторные реагенты, Lance Eu W1024-6xHis (конечная концентрация 0,6 нМ, PerkinElmer AD0110) и Streptavidin Suelight APC (конечная концентрация 6 нМ, PerkinElmer CR 130-100). Затем планшет герметизировали и дополнительно инкубировали при 4 °С в течение ночи в темноте, а затем считывали с помощью многорежимного устройства для считывания планшетов Envision (PerkinElmer, 2102-0010). Соотношение сигнала флуоресценции при 665/620 использовали в анализе данных. Процент ингибирования рассчитывали по $\% \text{ингибирования} = 100 \times (F_{\text{ДМСО}} - F) / (F_{\text{ДМСО}} - F_{\text{ПК}})$, где $F_{\text{ДМСО}}$ представляет собой контроль ДМСО и $F_{\text{ПК}}$ представляет собой положительный контроль. Значения IC_{50} определяли с помощью кривой дозовой зависимости путем аппроксимации процентного ингибирования по отношению к концентрации соединения с использованием программного обеспечения GraphPad Prism.

Протокол клеточного анализа SMARCA

Обработка клеток и протокол In Cell Western (ICW) для обнаружения белков SMARCA

[0567] Титрование соединения и клеточная культура: Соединения растворяли в ДМСО с получением 10 мМ исходного раствора и дополнительно проводили 3-кратные серийные разведения, поддерживая наивысшую концентрацию в 10 мкМ. Клетки NCIH1693 и NCIH520 выдерживали в среде PRMI 1640 (Corning Cellgro, № по каталогу: 10-040-CV) с добавлением 10 % об./об. ФБС (GE Healthcare, № по каталогу: SH30910.03) путем деления 1:3 два раза в неделю.

[0568] Для определения значения DC_{50} расщепления белка SMACRA2 и SMARCA4 в клетках NCIH1693 и NCIH520 использовали анализ In Cell Western (ICW). Клетки трипсинозировали, и 30 тысяч клеток/луночка высевали в 384-луночные планшеты и оставляли расти в течение 5 часов при 37 °С. В клетки добавляли 8-точечные 3-кратные последовательные разведения соединений из исходных растворов 10 мМ (с использованием цифрового диспенсера D300-Tecan, поддерживая максимальную концентрацию 10 мкМ и нормирование ДМСО при наивысшем дозированном объеме). Планшеты инкубировали при 37 °С в течение ночи (максимум 18 часов). Клетки, инкубированные с ДМСО, использовали для контроля несущей средой.

[0569] Для выполнения In Cell Western среду удаляли из всех лунок, оставляя клетки, присоединенные к поверхности. После удаления среды клетки фиксировали в планшетах с

помощью 40 мкл 4%-ного формальдегида путем инкубации при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем пермеабилizировали промывочным буфером (1X ФCB с 0,1 % Triton X-100), промывая планшет 5 раз 50 мкл/лунку. Перед мечением первичных антител клетки блокировали 30 мкл/лунку блокирующим буфером (блокирующий ФCB буфер Licor Odyssey № 927-40000) в течение 30 минут при комнатной температуре. Для измерения белков SMARCA2 или SMARCA4 клетки метили 20 мкл/лунку антител к SMARCA2 или SMACRA4 (Cell Signaling BRM № 11966S 1:1000, клеточная сигнализация BRG № 49360S 1:1000), разведенными в блокирующем ФCB буфере Li-Cor Odyssey № 927-40000, с последующим инкубацией в течение ночи при 4 °C.

[0570] На следующий день планшеты промывали 5 x 5 минут 50 мкл/лунку промывочного буфера для удаления всего избыточного первичного антитела, а затем 20 мкл из смеси вторичного антитела и флуоресцентного ДНК-специфического красителя (Goat anti rabbit 1:500 IRDye-800CW № 92632211 и DRAQ5™ 1:2000- № ab108410) добавляли в каждую лунку. Планшеты инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре при осторожном покачивании. Клетки 5 раз промывали 50 мкл/лунку промывочного буфера, затем одним последним промыванием деионизированной водой с последующим высушиванием в течение 10 мин при 37 °C перед сканированием. Планшеты сканировали с использованием системы визуализации Li-Cor Odyssey CLx для получения интегральных интенсивностей при 700 нм и 800 нм. Сигналы SMARCA нормировали к общему количеству клеток, а затем эти нормализованные значения использовали для расчета процента разрушения относительно контрольного ДМСО и максимального ингибирования. DC₅₀ рассчитывали с использованием программного обеспечения GraphPad Prism4 на основе сигмоидального уравнения доза-эффект ([ингибитор] против нормализованного ответа - переменный наклон).

Анализ пролиферации клеток для определения IC₅₀ в клетках NS1H1693 и NS1H1708

[0571] Одну тысячу клеток NS1H1693 или NS1H1703 на лунку высевали в 96-луночный планшет и инкубировали при 37 °C в течение 5 часов. Серию трехкратного разведения соединений из исходной концентрации 10 мМ добавляли в клетки с помощью цифрового диспенсера D300-Тесан, поддерживая максимальную концентрацию 10 мкМ и нормализацию с помощью ДМСО при наивысшем дозированном объеме). Клетки, инкубированные с ДМСО, использовали для контроля несущей средой. После инкубирования планшетов для обработки соединения при 37 °C в течение 4 дней и

измерения жизнеспособности клеток путем измерения содержания АТФ в клеточном лизате с использованием системы люминесцентного анализа ATPlite (PerkinElmer, кат. № 6016941). Процент жизнеспособных клеток относительно контрольного растворителя ДМСО и максимального ингибирования рассчитывали и наносили на график в Graphpad Prism ([Ингибитор] против нормализованного ответа — переменный наклон) для определения значений IC₅₀ пролиферации клеток на 4 день.

Таблица 2. Биологические данные*

IC₅₀_SM2_T относится к активности тройного связывания в анализе FRET SMARCA2;
 IC₅₀_SM4_T относится к активности тройного связывания в анализе FRET SMARCA4;
 DC₅₀/D_{max}%(SM2_H520) относится к активности разрушения SMARCA2/максимального разрушения SMARCA2 в концентрациях, протестированных в клетках H520,
 DC₅₀/D_{max}%(SM4_H520) относится к активности разрушения SMARCA4/максимального разрушения SMARCA4 в концентрациях, протестированных в клетках H520;
 DC₅₀/D_{max}%(SM2_H1693) относится к активности разрушения SMARCA2/максимального разрушения SMARCA2 в концентрациях, протестированных в клетках H520 и клетках H1693;
 IC₅₀(PRO_H1693) относится к активности антипролиферации в клетках H1693.

Прим.	IC ₅₀ (SM 2_T)	IC ₅₀ (SM4_T)	DC ₅₀ /D _{max} % (SM2_H520)	DC ₅₀ /D _{max} % (SM4_H520)	DC ₅₀ /D _{max} % (SM2_H1693)	IC ₅₀ (PRO_H1693)
1a	B		B/A	B/A		B
1b	A	A	B/A	B/A	A/A	B
2a	B	B	B/A	C/B	B/A	B
2b	A	A	C/A	D/C	C/A	C
3	A		A/A	B/A		
4	A		A/A	B/A		A
5	A		A/A	A/A		

*A = IC₅₀ или DC₅₀<0,1 мкМ; B = 0,1 мкМ = < IC₅₀ или DC₅₀<1 мкМ; C = 1 мкМ = < IC₅₀ или DC₅₀<10 мкМ; D= IC₅₀ или DC₅₀>=10 мкМ; или A=D_{max}>75 %; B=50%<D_{max}<=75 %; C=D_{max}<=50 %

Анализ разрушения SMARCA2 HiBT и SMARCA4 HiBiT (клеточный)

Получение нокаутных клеток SMARCA2/4-HiBT

[0572] Пептид HiBT нокаутированный SMARCA2 в клетках HEK293T, экспрессирующих LgBiT, выполняли с помощью системы мечения, опосредованной CRISPR, как описано Promega. Гомозиготный нокаут HiBT на с-конце SMARCA2

подтверждали с помощью сэндвич-последовательности. Моноклональные клетки SMARCA2-HiBiT, нокаутированные Hela, (CS302366) и моноклональные клетки SMARCA4-HiBiT, нокаутированные Hela, (CS3023226) были приобретены у Promega. Гетерозиготный нокаут HiBiT подтверждали с помощью сэндвич-последовательности как в моноклональных клетках SMARCA2-HiBT и SMARCA4-HiBT.

Анализ разрушения SMARCA2 HiBiT в клетках HEK293T

[0573] Соединения получали в планшете с низкой мертвой массой в 3-кратном серийном разведении, а затем переносили 25 нл/лунку в 384-луночный планшет (Corning: № 356661) с помощью диспенсера для жидкости Agilent Bravo. Моноклональные клетки HEK293T SMARCA2-HiBiT добавляли в количестве 5000/лунки/25 мкл в соединение, содержащееся в 384-луночный планшет. Спустя 24 ч инкубации 25 мкл/лунка буфера для обнаружения Nano-Glo HiBiT Lytic (Promega: N3050) добавляли в лунки и инкубировали в течение 10 мин на встряхивателе, центрифугировали в течение 5 мин, а затем определяли ОЕЛ на микропланшетном ридере (Envision, PerkinElmer). Значения отношения ОЕЛ нормализовали по процентному ингибированию следующим образом: %ингибирования = $((HC - LC) - (\text{соединение} - LC)) / (HC - LC)) * 100$, где HC = высокий контроль = средний сигнал только ДМСО; LC = низкий контроль = средний сигнал 100 % ингибирования ОЕЛ на 1 мкМ PRT1001728. 11-точечная кривая дозовой зависимости для каждого соединения будет сгенерирована с использованием нормализованного %ингибирования для определения значений IC_{50} на основе уравнения: $Y = Bottom + ((Top - Bottom) / (1 + ((IC_{50}/X)^{Slope})))$, где Y представляет собой %ингибирования в присутствии концентрации ингибитора X Top = верхнее плато кривой; Bottom = нижняя плато кривой; Slope = коэффициент Хилла; DC_{50} = концентрация соединения с 50%-ным разложением относительно верхнего/высокого контроля. Значения DC_{50} определяли с использованием XLfit модели 205.

Анализ разрушения SMARCA2 HiBT и SMARCA4 HiBiT в клетках HeLa

[0574] Аликвоту 10 мкл подготовленных клеток Hela-SMARCA2-HiBiT или Hela-SMARCA4-HiBiT (соотношение клеток к Trypan Blue (№ 1450013, Bio-Rad) составляло 1:1) переносили на предметное стекло для подсчета клеток (№ 145-0011, Bio-Rad) и получали плотность клеток и жизнеспособность клеток с использованием счетчика клеток (TC20, Bio-Rad). Соответствующий объем ресуспендированных клеток извлекали из колбы для культивирования для размещения 2500 клеток/лунка при 20 мкл/лунка. Клетки Hela-HiBT переносили в коническую форму объемом 50 мл (№ 430290, Corning).

Осаждали при 1000 об/мин в течение 5 мин с использованием настольной центрифуги (SPINCHRON 15, Beckman). Супернатант растворяли, и осадок клеток ресуспендировали в среде для культивирования клеток EMEM (№ 30-2003, ATCC), содержащей 10 % ФБС (F 2422-500ML, Sigma), и 1X пенициллина/стрептомицина (200 г/л) (30-002-CI, Corning) до плотности клеток 125000 клеток/мл. По 20 л ресуспендированных клеток Hela-HiBit переносили в каждую лунку 384-луночного планшета, обработанного TC (№ 12-565-343, Thermo Scientific) с использованием стандартной кассеты (№ 50950372, Thermo Scientific) на Multidrop Combi (№ 5840310, Thermo Scientific) в ламинарном шкафу. Тестируемые соединения переносили на планшеты с использованием цифрового диспенсера для жидкости (D300E, Tecan). Планшеты инкубировали в инкубаторе с увлажнением для культивирования тканей при 37 °C в течение 18 часов. Добавляли 20 мкл готового буфера для обнаружения Nano-Glo® HiBiT Lytic detection buffer (N3050, Promega) в каждую лунку 384-луночного планшета с использованием кассеты для маленьких пробирок (№ 24073295, Thermo Scientific) на Multidrop Combi, инкубировали при кт в течение 30-60 мин. Планшеты считывали с помощью микропланшетного ридера (Envision 2105, PerkinElmer) с использованием 384-луночного режима сверхчувствительной люминесценции. Необработанные файлы данных и отчеты о соединении выполнены в централизованных пулах данных и деконволюированы с использованием автоматизированных скриптов, разработанных компанией TeraScience, Inc. Анализ данных, аппроксимация кривых и отчеты выполнены в наборе Dotmatics Informatics Suite с использованием скринингового ультрамодуля.

Таблица XX. Анализ данных HiBiT*

DC₅₀/D_{max}% (SM2-293T) относится к активности разрушения SMARCA2/максимального разрушения SMARCA2 в концентрациях, протестированных в анализе 293T HiBiT,
DC₅₀/D_{max}% (SM2-HeLa) относится к активности разрушения SMARCA2/максимального разрушения SMARCA2 в концентрациях, протестированных в анализе HeLa HiBiT,
DC₅₀/D_{max}% (SM4-HeLa) относится к активности разрушения SMARCA4/максимального разрушения SMARCA4 в концентрациях, протестированных в анализе HeLa HiBiT,

Прим.	DC ₅₀ /D _{max} % (SM 2-293T)	DC ₅₀ /D _{max} % (SM2-HeLa)	DC ₅₀ /D _{max} % (SM4-HeLa)
4a			
4b			
7	B/A		
8	B/A		
9	A/A		
10	A/A		
11	A/A		

12	B/A		
13	A/A		
14	A/A		
15	A/A		
16	A/A		
17	A/A		
18	A/A		
19	A/A		
20	A/A		
21	A/A		
22	A/A		
23	A/A		
24	A/A		
25		A/A	B/B
26		A/A	B/B
27		A/A	B/B
28		A/A	B/C
29		A/A	B/C
30		A/A	A/A
31	A/A		
32	A/A		
33	A/A		
34		A/A	D/C
35	A/A		
36	A/A		
37	A/A		
38		A/A	A/A
39	A/A		
40	A/A		
41		A/A	A/A
42		A/A	A/A
43		A/A	A/A
44	A/A		
45		A/A	A/B
46		A/A	B/A
47		A/A	A/A
48		A/A	A/B
49		A/A	A/A
50		A/A	A/A
51		A/A	A/A
52	A/A		
53	A/A		
54		A/A	A/A
55		A/A	A/A
56	A/A		
57		A/A	B/B
58		A/A	A/A
59		A/A	A/A
60		A/A	A/B
61		A/A	A/B
62		A/A	A/A
63		A/A	A/A

64		A/A	A/A
65	B/A		
66	B/A		
67	A/A		
68		A/A	B/A
69		A/A	A/A
70		A/A	A/A
71		A/A	A/A
72		A/A	A/A
73		A/A	B/B
74	A/A		
75	B/A		
76		A/A	A/A
77	A/A		
78	A/A		
79	A/A		
80	A/A		
81	A/A		
82	A/A		
83	A/A		
84	A/A		
85	A/A		
86		A/A	A/A
87	A/A		
88	A/A		
89	A/A		
90		A/A	A/A
91	A/A		
92		A/A	D/C
93		A/A	A/A
94		A/A	A/A
95		A/A	A/A
96		A/A	A/A
97		A/A	A/A
98		A/A	A/A
99		A/A	A/A
100		A/A	A/A
101		A/A	A/A
102		A/A	A/A

A = IC₅₀ или DC₅₀<0,1 мкМ; B=0,1 мкМ=< IC₅₀ или DC₅₀<1 мкМ; C=1 мкМ=< IC₅₀ или DC₅₀<10 мкМ; D= IC₅₀ или DC₅₀>=10 мкМ; или A=D_{max}>75 %; B=50%<D_{max}<=75 %; C=D_{max}<=50 %

[0575] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к следующим аспектам:

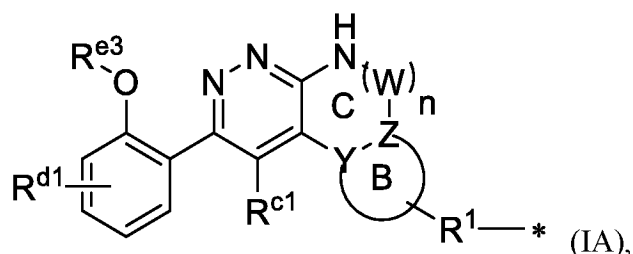
Аспект 1. Соединения формулы (I):



или их фармацевтически приемлемая соль или сольват;

где

PTM представляет собой фрагмент Формулы IA:



где

R^1 представляет собой ковалентную связь или химический фрагмент, который связывает PTM и ULM;

* представляет собой точку присоединения к ULM;

$n = 0-3$;

W представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$; где, когда $n = 2$ или 3 , только один W может представлять собой $-C(O)-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$;

R^{c1} и R^{d1} независимо представляют собой H, D, галоген, C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -галогеналкил или C_{1-4} -алкоксил;

R^{e3} представляет собой H, $-C(O)R^f$ или $-P(O)(OR^g)_2$; где R^f и R^g независимо представляют собой H, C_{1-4} -алкил, замещенный C_{1-4} -алкил C_{3-8} -циклоалкил, замещенный C_{3-8} -циклоалкил, C_{3-8} -гетероциклоалкил или замещенный C_{3-8} -гетероциклоалкил;

каждый Z и Y независимо представляет собой N; CR^h , где $R^h = H$ или отсутствует; или, если R^1 присоединен к Z, то Z представляет собой C, и Y представляет собой N или CR^h , где R^h представляет собой H; или если R^1 присоединен к Y, то Y представляет собой C, и Z представляет собой N или CR^h , где R^h представляет собой H;

B представляет собой необязательно замещенное 5-7-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 5-7-членное гетероарильное кольцо или необязательно замещенное 5-7 членное гетероциклическое кольцо, причем кольцо B сопряжено с кольцом C через Y и Z; и ULM представляет собой фрагмент малой молекулы, связывающийся с убиквитинлигазой E3, который связывает убиквитинлигазу E3 фон Гиппеля-Линдау.

Аспект 2. Соединение по аспекту 1, в котором R¹ представляет собой ковалентную связь.

Аспект 3. Соединение по аспекту 1, в котором R¹ представляет собой химический фрагмент, представленный формулой:



где:

q представляет собой целое число от 1 до 14;

каждый A независимо выбран из группы, состоящей из CR^{1a}R^{1b}, O, S, SO, SO₂, NR^{1c}, SO₂NR^{1c}, SONR^{1c}, SO(=NR^{1c}), SO(=NR^{1c})NR^{1d}, CONR^{1c}, NR^{1c}CONR^{1d}, NR^{1c}C(O)O, NR^{1c}SO₂NR^{1d}, CO, CR^{1a}=CR^{1b}, C≡C, SiR^{1a}R^{1b}, P(O)R^{1a}, P(O)OR^{1a}, (CR^{1a}R^{1b})₁₋₄, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄O(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄S(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄NR(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄, NR^{1c}C(=NCN)NR^{1d}NR^{1c}C(=NCN), NR^{1c}C(=CNO₂)NR^{1d}, 3-11-членного циклоалкила, необязательно замещенного 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b}, 3-11-членного гетероциклила, необязательно замещенного 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b}, арила, необязательно замещенного 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b}, или гетероарила, необязательно замещенного 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b},

где каждый R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} и R^{1e} независимо представляет собой -H, D, -галоген, -C₁-C₈-алкил, -O-C₁-C₈-алкил, -C₁-C₆-галогеналкил, -S-C₁-C₈-алкил, -NHC₁-C₈-алкил -N(C₁-C₈-алкил)₂, 3-11-членный циклоалкил, арил, гетероарил, 3-11-членный гетероциклил, -O-(3-11-членный циклоалкил), -S-(3-11-членный циклоалкил), NH-(3-11-членный циклоалкил), N(3-11-членный циклоалкил)₂, N-(3-11-членный циклоалкил)(C₁-C₈-алкил), -OH, -NH₂, -SH, -SO₂C₁-C₈-алкил, SO(NH)C₁-C₈-алкил, P(O)(OC₁-C₈-алкил)(C₁-C₈-алкил), -P(O)(OC₁-C₈-алкил)₂, -C≡C-C₁-C₈-алкил, -C≡CH, -CH=CH(C₁-C₈-алкил), -C(C₁-C₈-алкил)=CH(C₁-C₈-алкил), -C(C₁-C₈-алкил)=C(C₁-C₈-алкил)₂, -Si(OH)₃, -Si(C₁-C₈-алкил)₃, -Si(OH)(C₁-C₈-алкил)₂, -C(O)C₁-C₈-алкил, -CO₂H, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NO₂, -SF₅, -SO₂NHC₁-C₈-алкил, -SO₂N(C₁-C₈-алкил)₂, -SO(NH)NHC₁-C₈-алкил, -SO(NH)N(C₁-C₈-алкил)₂, -SONHC₁-C₈-алкил, -SON(C₁-C₈-алкил)₂, -CONHC₁-C₈-алкил, -CON(C₁-C₈-алкил)₂, -N(C₁-C₈-алкил)CONH(C₁-C₈-алкил), -N(C₁-C₈-алкил)CON(C₁-C₈-алкил)₂, -NHCONH(C₁-C₈-алкил), -NHCON(C₁-C₈-алкил)₂, -NHCONH₂, -N(C₁-C₈-алкил)SO₂NH(C₁-C₈-алкил), -N(C₁-C₈-алкил)SO₂N(C₁-C₈-алкил)₂, -NH₂SO₂NH(C₁-C₈-алкил), -NH₂SO₂N(C₁-C₈-алкил)₂ или -NH₂SO₂NH₂; и где каждый R^{1a} и R^{1b} независимо может быть необязательно связан с другими группами с

образованием циклоалкильного и/или гетероциклического фрагмента, необязательно замещенного 0-4 группами R^{1c} ;

Аспект 4. Соединение по аспекту 3, в котором $q = 4$ и R^1 представляет собой химический фрагмент, представленный формулой: $-A_1-A_2-A_3-A_4-$, где каждый из A_{1-4} независимо выбран из группы, состоящей из O, S, SO, SO₂, NR^{1c}, SO₂NR^{1c}, SONR^{1c}, SO(=NR^{1c}), SO(=NR^{1c})NR^{1d}, CONR^{1c}, NR^{1c}CONR^{1d}, NR^{1c}C(O)O, NR^{1c}SO₂NR^{1d}, CO, CR^{1a}=CR^{1b}, C≡C, SiR^{1a}R^{1b}, P(O)R^{1a}, P(O)OR^{1a}, (CR^{1a}R^{1b})₁₋₄, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄O(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄S(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄NR(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄, независимо замещенного 3-11-членного циклоалкила, 3-11-членного гетероциклила, арила и гетероарила;

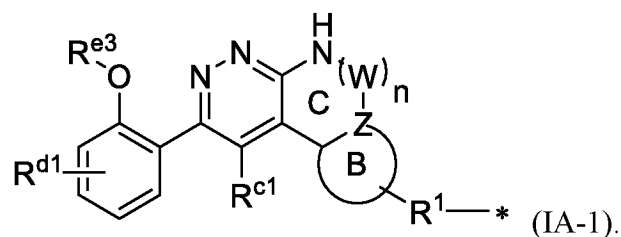
где каждый R^{1a} и R^{1b} независимо выбран из группы, состоящей из -H, D, -галоген, -C₁-C₈-алкил, -O-C₁-C₈-алкил, -C₁-C₆-галогеналкил, -S-C₁-C₈-алкил, -NHC₁-C₈-алкил, -N(C₁-C₈-алкил)₂, 3-11-членный циклоалкил, арил, гетероарил, 3-11-членный гетероциклил, -O-(3-11-членный циклоалкил), -S-(3-11-членный циклоалкил), NH-(3-11-членный циклоалкил), N(3-11-членный циклоалкил)₂, N-(3-11-членный циклоалкил)(C₁-C₈-алкил), -OH, -NH₂, -SH, -SO₂C₁-C₈-алкил, SO(NH)C₁-C₈-алкил, P(O)(OC₁-C₈-алкил)(C₁-C₈-алкил), -P(O)(OC₁-C₈-алкил)₂, -C≡C-C₁-C₈-алкил, -C≡CH, -CH=CH(C₁-C₈-алкил), -C(C₁-C₈-алкил)=CH(C₁-C₈-алкил), -C(C₁-C₈-алкил)=C(C₁-C₈-алкил)₂, -Si(OH)₃, -Si(C₁-C₈-алкил)₃, -Si(OH)(C₁-C₈-алкил)₂, -C(O)C₁-C₈-алкил, -CO₂H, -CN, -NO₂, -SF₅, -SO₂NHC₁-C₈-алкил, -SO₂N(C₁-C₈-алкил)₂, -SO(NH)NHC₁-C₈-алкил, -SO(NH)N(C₁-C₈-алкил)₂, -SONHC₁-C₈-алкил, -SON(C₁-C₈-алкил)₂, -CONHC₁-C₈-алкил, -CON(C₁-C₈-алкил)₂, -N(C₁-C₈-алкил)CONH(C₁-C₈-алкил), -N(C₁-C₈-алкил)CON(C₁-C₈-алкил)₂, -NHCONH(C₁-C₈-алкил), -NHCON(C₁-C₈-алкил)₂, -NHCONH₂, -N(C₁-C₈-алкил)SO₂NH(C₁-C₈-алкил), -N(C₁-C₈-алкил)SO₂N(C₁-C₈-алкил)₂, -NHSO₂NH(C₁-C₈-алкил), -NHSO₂N(C₁-C₈-алкил)₂ или -NHSO₂NH₂; и

каждый R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из группы, состоящей из H, D, необязательно замещенного C₁₋₄-алкила, C₃₋₈-циклоалкила, C₃₋₈-гетероциклоалкила, арила или гетероарила.

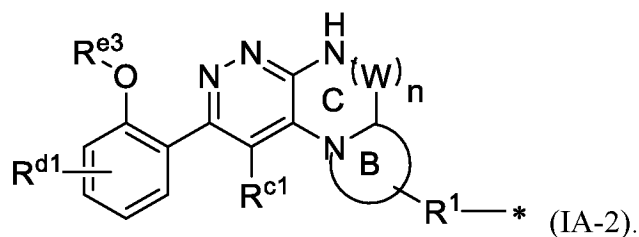
Аспект 5. Соединение по любому из аспектов 1 или 3, в котором R^1 представляет собой 3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b} , 3-11-членный гетероциклил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b} , -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅, -(CR^{1a}=CR^{1b})-, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, где A представляет

каждый А независимо представляет собой О, S или NR^{1c}, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, где каждый А независимо представляет собой О, S или NR^{1c}, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, где А представляет собой О, S или NR^{1c}, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, где А представляет собой О, S или NR^{1c}, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-(CO)-, где А представляет собой О, S или NR^{1c}, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-(CR^{1a}=CR^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-(CO)-, где А представляет собой О, S или NR^{1c}, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-(C≡C)-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-(CO)-, где А представляет собой О, S или NR^{1c}, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-(CO)-, где А представляет собой О, S или NR^{1c}, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-(CO)-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-, где А представляет собой О, S или NR^{1c}, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-(CO)-, где А представляет собой О, S или NR^{1c}, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-(CO)-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-, где А представляет собой О, S или NR^{1c}, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-A-(CO)-, где каждый А независимо представляет собой О, S или NR^{1c}, -(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-CO-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, где А представляет собой О, S или NR^{1c}, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-(CO)-, где А представляет собой О, S или NR^{1c}, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-(CO)-, где А представляет собой О, S или NR^{1c}, -(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅- или -(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-.

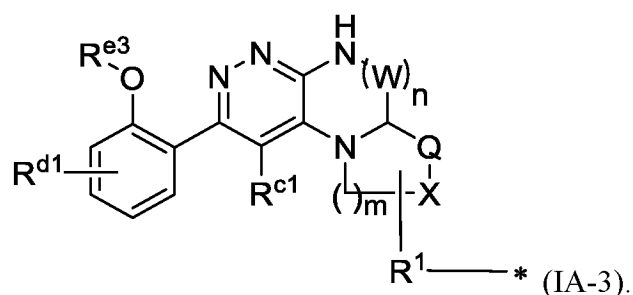
Аспект 6. Соединение по любому из аспектов 1-5, в котором соединение Формулы IA представляет собой соединение Формулы IA-1:



Аспект 7. Соединение по любому из аспектов 1-5, в котором соединение Формулы IA представляет собой соединение Формулы IA-2:



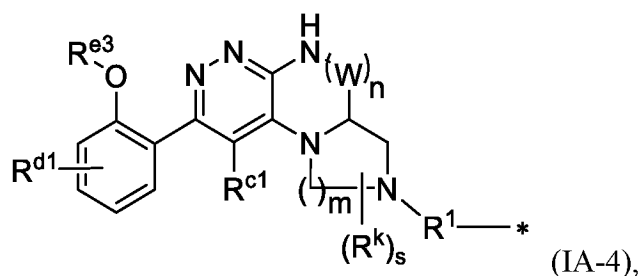
Аспект 8. Соединение по любому из аспектов 1-5 или 7, в котором соединение Формулы IA представляет собой соединение Формулы IA-3:



где $m = 1-3$;

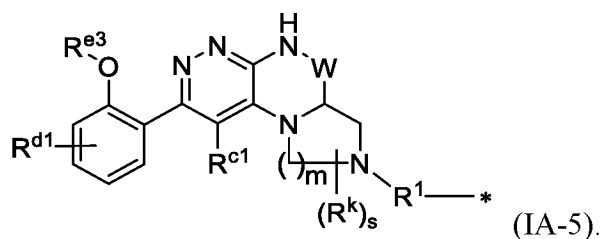
X представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-$ или NH; или, если R^1 присоединен к X, то X представляет собой $-CH-$ или N; и Q представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-$, необязательно замещенный $-(CH_2)_2-$, $-C(O)-$, необязательно замещенный $-CH_2C(O)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, необязательно замещенный $-CH_2S(O)_2-$ или необязательно замещенный $-CH_2S(O)-$.

Аспект 9. Соединение по любому из аспектов 1-5 или 7-8, в котором соединение Формулы IA представляет собой соединение Формулы IA-4:



где $m = 1-3$; каждый R^k независимо представляет собой H, D, F, C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -галогеналкил, C_{1-4} -алкоксил, замещенный C_{1-3} -алкил, замещенный C_{1-3} -галогеналкил или замещенный C_{1-4} -алкоксил; и $s = 0-7$.

Аспект 10. Соединение по аспекту 9, в котором соединение Формулы IA-4 представляет собой соединение Формулы IA-5:

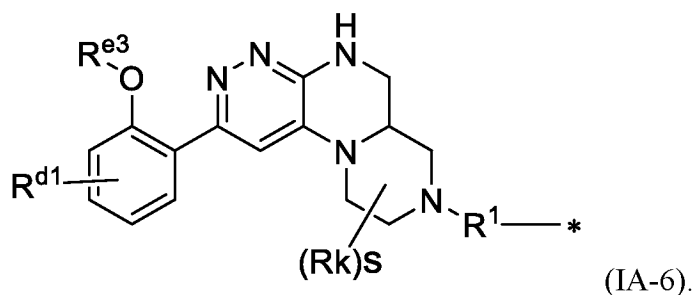


Аспект 11. Соединение по любому из аспектов 8-10, в котором $m = 2$.

Аспект 12. Соединение по любому из аспектов 8-11, в котором по меньшей мере один W представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-$; и при этом когда $n = 2$ или 3, только один W может представлять собой $-C(O)-$, $-S(O)-$, or $-S(O)_2-$.

Аспект 13. Соединение по любому из аспектов 8-11, в котором по меньшей мере один W представляет собой $-C(O)-$.

Аспект 14. Соединение по аспекту 11, в котором соединение Формулы IA-5 представляет собой соединение Формулы IA-6:

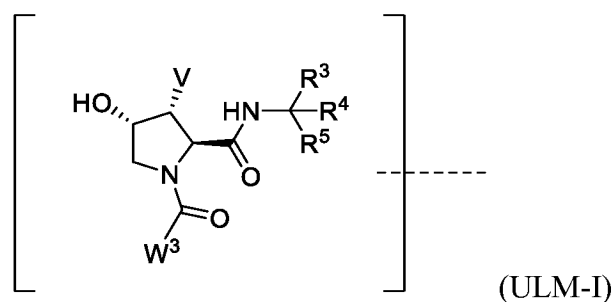


Аспект 15. Соединение по любому из предшествующих аспектов, в котором R^{e3} представляет собой H.

Аспект 16. Соединение по любому из предшествующих аспектов, в котором R^{d1} представляет собой H.

Аспект 17. Соединение по любому из аспектов 1-13, в котором R^{c1} представляет собой H.

Аспект 18. Соединение по любому из предшествующих аспектов, в котором ULM представляет собой фрагмент, имеющий формулу ULM-I



где

пунктирная линия (----) указывает положение присоединения ULM-I к R¹;

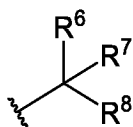
V представляет собой H или F;

R³ представляет собой optionally замещенный фенил, optionally замещенный нафтил или optionally замещенный 5-10-членный гетероарил; optionally замещенный алкил, optionally замещенный циклоалкил, optionally замещенный гетероциклоалкил, -COR^d, CONR^{e1}R²;

другой из R⁴ или R⁵ представляет собой H или D;

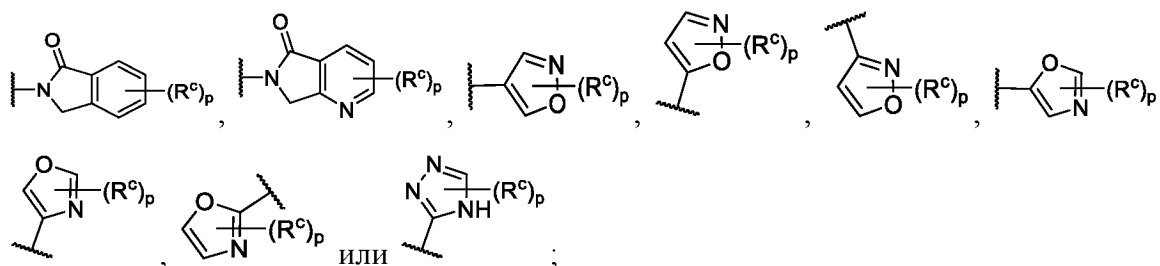
или R⁴ и R⁵ вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют optionally замещенный 3-5-членный циклоалкил, гетероциклил;

W³ представляет собой optionally замещенный арил, optionally замещенный гетероарил или



R⁶ и R⁷ независимо представляют собой H, D, optionally замещенный алкил, optionally замещенный циклоалкил или optionally замещенный галогеналкил, или R⁶, R⁷ и атом углерода, к которому они присоединены, образуют optionally замещенный циклоалкил или optionally замещенный гетероциклил;

R⁸ представляет собой optionally замещенный гетероциклил, optionally замещенный гетероарил, optionally замещенный арил, CONR^aR^b, NR^aR^b,



R^a выбран из H или необязательно замещенного алкила;

R^b выбран из H, $-C(O)-*$, где * представляет собой точку присоединения к R^1 , необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкилуглеводородный радикал, необязательно замещенный (циклоалкил)алкилуглеводородный радикал, необязательно замещенный аралкилуглеводородный радикал, необязательно замещенный арилуглеводородный радикал, необязательно замещенный (циклоалкил)углеводородный радикал, необязательно замещенный (гетероциклил)углеводородный радикал или необязательно замещенный аралкил;

каждый R^c независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный алкокси, циано, необязательно замещенный алкил, галогеналкил или галогеналкокси;

каждый R^d независимо выбран из H, необязательно замещенного алкила или $NR^{e1}R^{e2}$,

каждый R^{e1} и R^{e2} независимо представляет собой H, D, необязательно замещенный алкил,

или R^{e1} и R^{e2} вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклил; и

p равно 0, 1, 2, 3 или 4.

Аспект 19. Соединение по аспекту 18, в котором R^8 необязательно замещенный гетероциклил.

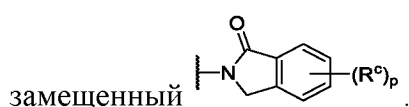
Аспект 20. Соединение по аспекту 18, в котором R^8 необязательно замещенный гетероарил.

Аспект 21. Соединение по аспекту 18, в котором R^8 необязательно необязательно замещенный арил.

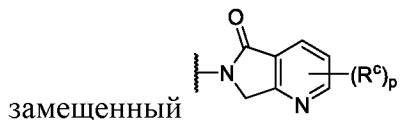
Аспект 22. Соединение по аспекту 18, в котором R^8 необязательно необязательно замещенный $CONR^aR^b$.

Аспект 23. Соединение по аспекту 18, в котором R^8 необязательно необязательно замещенный NR^aR^b .

Аспект 24. Соединение по аспекту 18, в котором R^8 необязательно необязательно



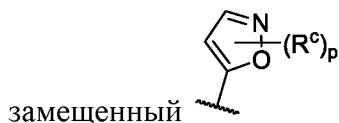
Аспект 25. Соединение по аспекту 18, в котором R^8 обязательно обязательно



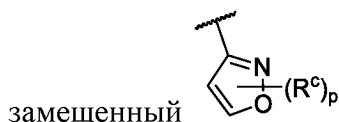
Аспект 26. Соединение по аспекту 18, в котором R^8 обязательно обязательно



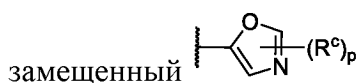
Аспект 27. Соединение по аспекту 18, в котором R^8 обязательно обязательно



Аспект 28. Соединение по аспекту 18, в котором R^8 обязательно обязательно



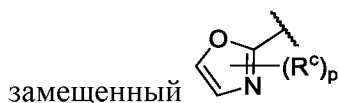
Аспект 29. Соединение по аспекту 18, в котором R^8 обязательно обязательно



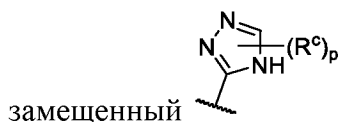
Аспект 30. Соединение по аспекту 18, в котором R^8 обязательно обязательно



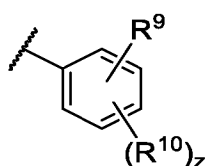
Аспект 31. Соединение по аспекту 18, в котором R^8 обязательно обязательно



Аспект 32. Соединение по аспекту 18, в котором R^8 обязательно обязательно



Аспект 33. Соединение по любому из аспектов 18-32, в котором R^3 представляет собой обязательно замещенный фенил, имеющий Формулу:



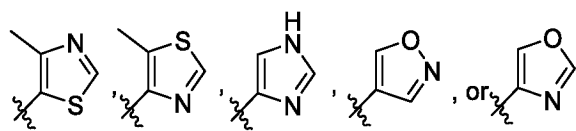
где

R^9 представляет собой H, D, галоген, -CN, -OH, -NO₂, -NR^{e1}R^{e2}, -OR^{e1}, -CONR^{e1}R^{e2}, -NR^{e1}COR^{e2}, -SO₂NR^{e1}R^{e2}, -NR^{e1}SO₂R^{e2}, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкоксил, необязательно замещенный галогеналкил, необязательно замещенный галогеналкокси; необязательно замещенный арил; необязательно замещенный гетероарил; необязательно замещенный циклоалкил; или необязательно замещенный гетероциклил;

R^{10} представляет собой H, D, галоген, CN, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный галогеналкил, гидроксигруппа, -NH-(необязательно замещенный алкил), -N-(необязательно замещенный алкил)₂, необязательно замещенный алкоксигруппа или необязательно замещенный галогеналкокси; и

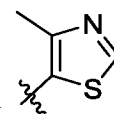
z равно 0, 1, 2, 3 или 4.

Аспект 34. Соединение по аспекту 33, в котором R^9 представляет собой



, каждый из которых необязательно замещен.

Аспект 35. Соединение по аспекту 34, в котором R^9 представляет собой



Аспект 36. Соединение по любому из аспектов 33-35, в котором R^{10} представляет собой H, D, гидроксигруппа, галоген, -NH(C₁-C₄-алкил) или C₁-C₆-алкоксигруппа и z представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4.

Аспект 37. Соединение по любому из аспектов 18-36, в котором



R^6 представляет собой H;

R^7 представляет собой H или необязательно замещенный алкил;



R^a представляет собой H или необязательно замещенный алкил;

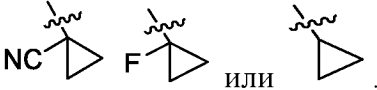
R^b представляет собой H, -C(O)-*, где * представляет собой точку присоединения к R^1 , необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкилуглеводородный радикал или необязательно замещенный (циклоалкил)углеводородный радикал.

Аспект 38. Соединение по аспекту 37, в котором

R^7 представляет собой H, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алк-ОН, C₁-C₆-алк-NH₂, -C₁-C₆-алк-CONH-* или -C₁-C₆-алк-NHCO-*;

R^8 представляет собой -NH-* или -NHCOR¹¹;

* представляет собой точку присоединения ULM к R¹; и

R^{11} представляет собой .

Аспект 39. Соединение по любому из аспектов 18-36, в котором

W^3 представляет собой .

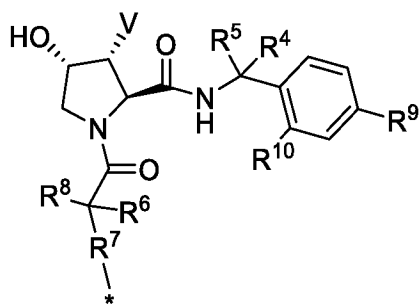
R^6 представляет собой H;

R^7 представляет собой H или необязательно замещенный алкил;

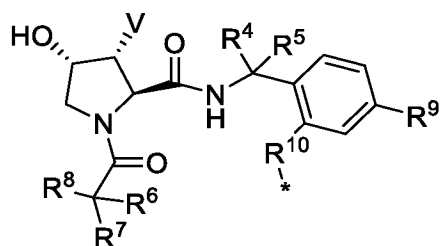
R^8 представляет собой ;

R^c представляет собой H или необязательно замещенный алкил; и p = 1.

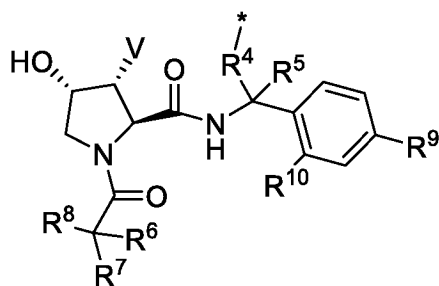
Аспект 40. Соединение по любому из аспектов 18-39, в котором ULM-I представляет собой соединение Формулы:



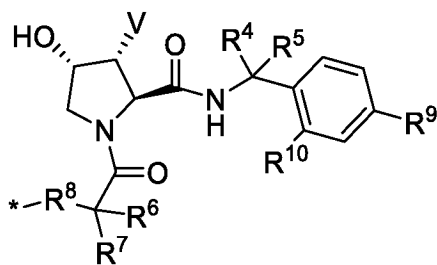
(ULM-IA),



(ULM-IB),



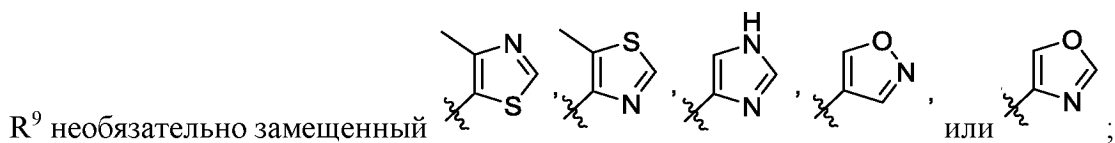
(ULM-IC), или



(ULM-ID)

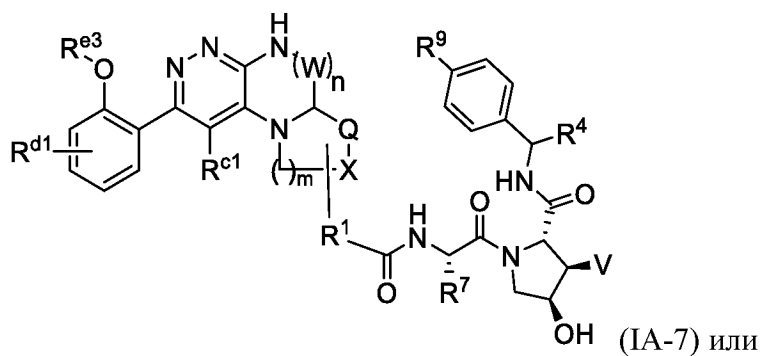
* представляет собой точку присоединения ULM к R¹.

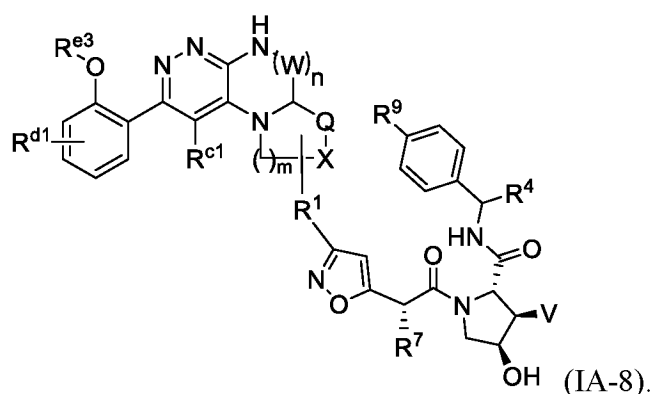
Аспект 41. Соединение по аспекту 40, в котором



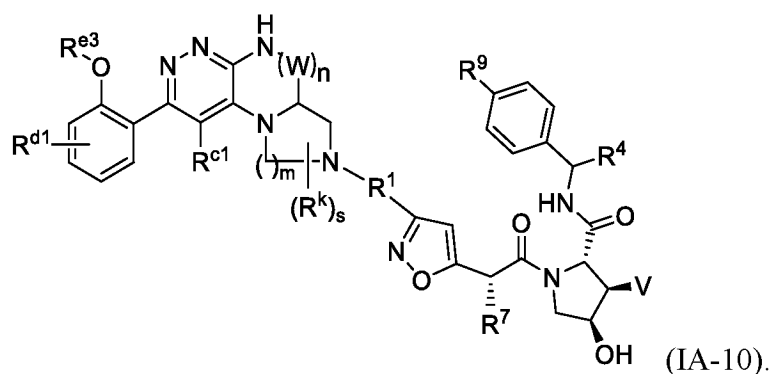
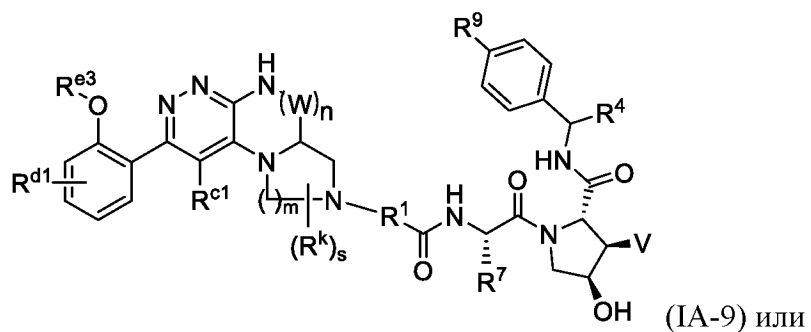
и R¹⁰ представляет собой H, D, гидроксигруппу, галоген, -NH(C₁-C₆-алкил) или -OC₁-C₆-алкил.

Аспект 42. Соединение по аспекту 40-или-41, в котором соединение Формулы I представляет собой соединение Формулы IA-7 или IA-8:





Аспект 43. Соединение по аспекту 42, в котором соединение Формулы I представляет собой соединение Формулы IA-9 или IA-10:



Аспект 44. Соединение по любому из аспектов 1-43, в котором R¹ представляет собой -CR^{1a}=CR^{1b}-.

Аспект 45. Соединение по любому из аспектов 1-43, в котором R¹ представляет собой -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅.

Аспект 46. Соединение по любому из аспектов 1-43, в котором R¹ представляет собой -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c}.

Аспект 47. Соединение по любому из аспектов 1-43, в котором R¹ представляет собой -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅, где A представляет собой O, S или NR^{1c}.

- Аспект 48. Соединение по любому из аспектов 1-43, в котором R^1 представляет собой $-(C\equiv C)-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$.
- Аспект 49. Соединение по любому из аспектов 1-43, в котором R^1 представляет собой $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ - (3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-.
- Аспект 50. Соединение по любому из аспектов 1-43, в котором R^1 представляет собой $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ - (3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})- $(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$.
- Аспект 51. Соединение по любому из аспектов 1-43, в котором R^1 представляет собой $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ - (3-11-членный гетероциклил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})- $(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$.
- Аспект 52. Соединение по любому из аспектов 1-43, в котором R^1 представляет собой $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ - (3-11-членный гетероциклил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-.
- Аспект 53. Соединение по любому из аспектов 1-43, в котором R^1 представляет собой $-(3-11-членный гетероциклил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})- $(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$.$
- Аспект 54. Соединение по любому из аспектов 1-43, в котором R^1 представляет собой $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ - (3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})- $(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ -A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c} .
- Аспект 55. Соединение по любому из аспектов 1-43, в котором R^1 представляет собой $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ - (3-11-членный гетероциклил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})- $(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ -A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c} .
- Аспект 56. Соединение по любому из аспектов 1-43, в котором R^1 представляет собой $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ - (3-11-членный гетероциклил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c} .
- Аспект 57. Соединение по любому из аспектов 1-43, в котором R^1 представляет собой $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ -A- (3-11-членный гетероциклил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-, где A представляет собой O, S или NR^{1c} .
- Аспект 58. Соединение по любому из аспектов 1-43, в котором R^1 представляет собой $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ -A- (3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-, где A представляет собой O, S или NR^{1c} .

- Аспект 59. Соединение по любому из аспектов 1-43, в котором R¹ представляет собой -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, представляет собой O, S или NR^{1c}.
- Аспект 60. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из аспектов 1-59 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
- Аспект 61. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из аспектов 1-59.
- Аспект 62. Способ по аспекту 61, в котором рак представляет собой рак, дефицитный по SMARCA4.
- Аспект 63. Способ по любому из аспектов 61 или 62, в котором рак представляет собой плоскоклеточную карциному, базальную клеточную карциному, аденокарциному, гепатоцеллюлярную карциному и светлоклеточную карциному, рак мочевого пузыря, кишечника, молочной железы, шейки матки, толстой кишки, пищевода, головы, почки, печени, легкого, шеи, матки, поджелудочной железы, предстательной железы и желудка; лейкемии; доброкачественные и злокачественные лимфомы, в частности лимфомы Беркитта и неходжкинской лимфомы; доброкачественные и злокачественные меланомы; миелопролиферативные заболевания; саркомы, включая саркому Эвинга, гемангиосаркому, саркому Капоши, липосаркому, миосаркому, периферическую нейроэпителиому, синовиальную саркому, глиомы, астроцитомы, олигодендроглиомы, эпендимомы, глиобластомы, нейробластомы, ганглионевромы, ганглиоглиомы, медуллобластомы, геминогенный опухоли шишковидной железы, менингеомы, менингеальные саркомы, нейрофибромы и швиномы; рак кишечника, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак шейки матки, рак матки, рак легких, рак яичников, рак яичек, рак щитовидной железы, астроцитомы, рак пищевода, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак печени, рак толстой кишки, меланома; карциноаркому, болезнь Ходжкина, опухоль Вильма и тератокарциномы. Дополнительные раковые заболевания, которые могут подвергаться лечению с использованием соединений по настоящему изобретению, включают, например, острый лимфобластный лейкоз Т-линии (Т-ОЛЛ), лимфобластную лимфому Т-линии (Т-ЛЛ), периферическую Т-клеточную лимфому, Т-клеточные лейкозы взрослых, пре-В ОЛЛ, пре-В лимфомы, В-крупноклеточную лимфому, лимфому Беркитта, В-клеточную ОЛЛ,

положительный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ и положительный по филадельфийской хромосоме ХМЛ.

Формула изобретения

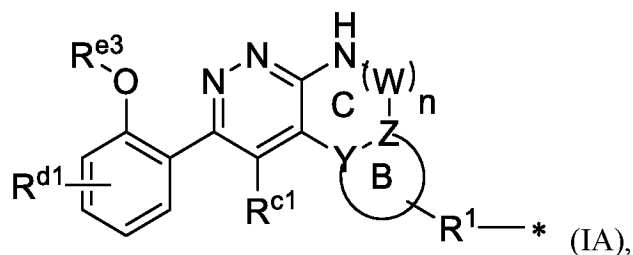
1. Соединения формулы (I):



или их фармацевтически приемлемая соль или сольват;

где

PTM представляет собой фрагмент Формулы IA:



где

R^1 представляет собой ковалентную связь или химический фрагмент, который связывает PTM и ULM;

* представляет собой точку присоединения к ULM;

$n = 0-3$;

W представляет собой необязательно замещенный $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})-$ или $-\text{S}(\text{O})_2-$; где, когда $n = 2$ или 3 , только один W может представлять собой $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})-$ или $-\text{S}(\text{O})_2-$;

R^{c1} и R^{d1} независимо представляют собой H, D, галоген, C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -галогеналкил или C_{1-4} -алкоксил;

R^{e3} представляет собой H, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ или $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^g)_2$; где R^f и R^g независимо представляют собой H, C_{1-4} -алкил, замещенный C_{1-4} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил, замещенный C_{3-8} -циклоалкил, C_{3-8} -гетероциклоалкил или замещенный C_{3-8} -гетероциклоалкил;

каждый Z и Y независимо представляет собой N; CR^h , где $R^h = \text{H}$ или отсутствует; или, если R^1 присоединен к Z, то Z представляет собой C, и Y представляет собой N или CR^h , где R^h представляет собой H; или если R^1 присоединен к Y, то Y представляет собой C, и Z представляет собой N или CR^h , где R^h представляет собой H;

B представляет собой необязательно замещенное 5-7-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 5-7-членное гетероарильное кольцо или необязательно замещенное 5-7-членное гетероциклическое кольцо, причем кольцо B сопряжено с кольцом C через Y и Z; и ULM представляет

собой фрагмент малой молекулы, связывающийся с убиквитинлигазой E3, который связывает убиквитинлигазу E3 фон Гиппеля-Линдау.

2. Соединение по п. 1, в котором R¹ представляет собой ковалентную связь.
3. Соединение по п. 1, в котором R¹ представляет собой химический фрагмент, представленный формулой:



где:

q представляет собой целое число от 1 до 14;

каждый A независимо выбран из группы, состоящей из CR^{1a}R^{1b}, O, S, SO, SO₂, NR^{1c}, SO₂NR^{1c}, SONR^{1c}, SO(=NR^{1c}), SO(=NR^{1c})NR^{1d}, CONR^{1c}, NR^{1c}CONR^{1d}, NR^{1c}C(O)O, NR^{1c}SO₂NR^{1d}, CO, CR^{1a}=CR^{1b}, C≡C, SiR^{1a}R^{1b}, P(O)R^{1a}, P(O)OR^{1a}, (CR^{1a}R^{1b})₁₋₄, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄O(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄S(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄NR(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄, NR^{1c}C(=NCN)NR^{1d}NR^{1c}C(=NCN), NR^{1c}C(=CNO₂)NR^{1d}, 3-11-членного циклоалкила, необязательно замещенного 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b}, 3-11-членного гетероцикла, необязательно замещенного 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b}, арила, необязательно замещенного 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b}, или гетероарила, необязательно замещенного 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b},

где каждый R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} и R^{1e} независимо представляет собой -H, D, -галоген, -C₁-C₈-алкил, -O-C₁-C₈-алкил, -C₁-C₆-галогеналкил, -S-C₁-C₈-алкил, -NHC₁-C₈-алкил, -N(C₁-C₈-алкил)₂, 3-11-членный циклоалкил, арил, гетероарил, 3-11-членный гетероцикл, -O-(3-11-членный циклоалкил), -S-(3-11-членный циклоалкил), NH-(3-11-членный циклоалкил), N-(3-11-членный циклоалкил)₂, N-(3-11-членный циклоалкил)(C₁-C₈-алкил), -OH, -NH₂, -SH, -SO₂C₁-C₈-алкил, SO(NH)C₁-C₈-алкил, P(O)(OC₁-C₈-алкил)(C₁-C₈-алкил), -P(O)(OC₁-C₈-алкил)₂, -C≡C-C₁-C₈-алкил, -C≡CH, -CH=CH(C₁-C₈-алкил), -C(C₁-C₈-алкил)=CH(C₁-C₈-алкил), -C(C₁-C₈-алкил)=C(C₁-C₈-алкил)₂, -Si(OH)₃, -Si(C₁-C₈-алкил)₃, -Si(OH)(C₁-C₈-алкил)₂, -C(O)C₁-C₈-алкил, -CO₂H, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -NO₂, -SF₅, -SO₂NHC₁-C₈-алкил, -SO₂N(C₁-C₈-алкил)₂, -SO(NH)NHC₁-C₈-алкил, -SO(NH)N(C₁-C₈-алкил)₂, -SONHC₁-C₈-алкил, -SON(C₁-C₈-алкил)₂, -CONHC₁-C₈-алкил, -CON(C₁-C₈-алкил)₂, -N(C₁-C₈-алкил)CONH(C₁-C₈-алкил), -N(C₁-C₈-алкил)CON(C₁-C₈-алкил)₂, -NHCONH(C₁-C₈-алкил), -NHCON(C₁-C₈-алкил)₂, -NHCONH₂, -N(C₁-C₈-алкил)SO₂NH(C₁-C₈-алкил), -N(C₁-C₈-алкил)SO₂N(C₁-C₈-алкил)₂, -NH₂SO₂NH(C₁-C₈-алкил), -NH₂SO₂N(C₁-C₈-алкил)₂ или -NH₂SO₂NH₂; и где каждый R^{1a} и/или R^{1b} независимо может быть необязательно связан с

другими группами с образованием циклоалкильного и/или гетероциклического фрагмента, необязательно замещенного 0-4 группами R^{1c} .

4. Соединение по п. 3, в котором $q = 4$, и R^1 представляет собой химический фрагмент, представленный Формулой: $-A_1-A_2-A_3-A_4-$, причем каждый из A_{1-4} независимо выбран из группы, состоящей из O, S, SO, SO₂, NR^{1c}, SO₂NR^{1c}, SONR^{1c}, SO(=NR^{1c}), SO(=NR^{1c})NR^{1d}, CONR^{1c}, NR^{1c}CONR^{1d}, NR^{1c}C(O)O, NR^{1c}SO₂NR^{1d}, CO, CR^{1a}=CR^{1b}, C≡C, SiR^{1a}R^{1b}, P(O)R^{1a}, P(O)OR^{1a}, (CR^{1a}R^{1b})₁₋₄, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄O(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄S(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄NR(CR^{1a}R^{1b})₁₋₄, необязательно замещенного 3-11-членного циклоалкила, 3-11-членного гетероцикла, арила и гетероарила;

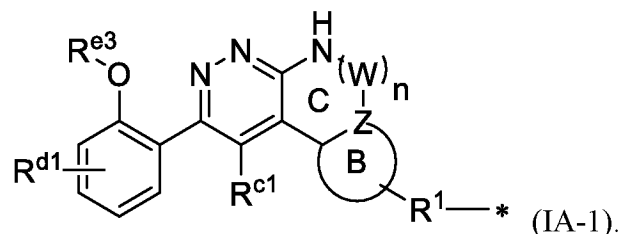
где каждый R^{1a} и R^{1b} независимо выбран из группы, состоящей из -H, D, -галоген, -C₁-C₈-алкил, -O-C₁-C₈-алкил, -C₁-C₆-галогеналкил, -S-C₁-C₈-алкил, -NHC₁-C₈-алкил, -N(C₁-C₈-алкил)₂, 3-11-членный циклоалкил, арил, гетероарил, 3-11-членный гетероцикл, -O-(3-11-членный циклоалкил), -S-(3-11-членный циклоалкил), NH-(3-11-членный циклоалкил), N-(3-11-членный циклоалкил)₂, N-(3-11-членный циклоалкил)(C₁-C₈-алкил), -OH, -NH₂, -SH, -SO₂C₁-C₈-алкил, SO(NH)C₁-C₈-алкил, P(O)(OC₁-C₈-алкил)(C₁-C₈-алкил), -P(O)(OC₁-C₈-алкил)₂, C≡C-C₁-C₈-алкил, -C≡CH, -CH=CH(C₁-C₈-алкил), -C(C₁-C₈-алкил)=CH(C₁-C₈-алкил), -C(C₁-C₈-алкил)=C(C₁-C₈-алкил)₂, -Si(OH)₃, -Si(C₁-C₈-алкил)₃, -Si(OH)(C₁-C₈-алкил)₂, -C(O)C₁-C₈-алкил, -CO₂H, -CN, -NO₂, -SF₅, -SO₂NHC₁-C₈-алкил, -SO₂N(C₁-C₈-алкил)₂, -SO(NH)NHC₁-C₈-алкил, -SO(NH)N(C₁-C₈-алкил)₂, -SONHC₁-C₈-алкил, -SON(C₁-C₈-алкил)₂, -CONHC₁-C₈-алкил, -CON(C₁-C₈-алкил)₂, -N(C₁-C₈-алкил)CONH(C₁-C₈-алкил), -N(C₁-C₈-алкил)CON(C₁-C₈-алкил)₂, -NHCONH(C₁-C₈-алкил), -NHCON(C₁-C₈-алкил)₂, -NHCONH₂, -N(C₁-C₈-алкил)SO₂NH(C₁-C₈-алкил), -N(C₁-C₈-алкил)SO₂N(C₁-C₈-алкил)₂, -NHSO₂NH(C₁-C₈-алкил), -NHSO₂N(C₁-C₈-алкил)₂ или -NHSO₂NH₂; и

каждый R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из группы, состоящей из H, D, необязательно замещенного C₁₋₄-алкила, C₃₋₈-циклоалкила, C₃₋₈-гетероциклоалкила, арила или гетероарила.

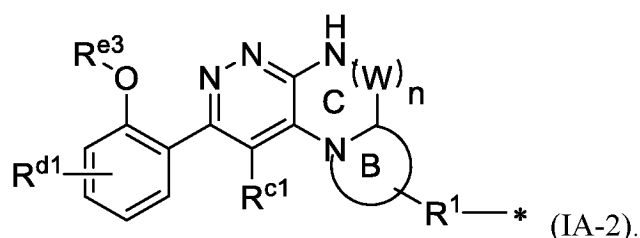
5. Соединение по любому из пп. 1 или 3, в котором R^1 представляет собой 3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b} , 3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b} , -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅, -(CR^{1a}=CR^{1b})-, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c}, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-, где A представляет собой O, S или NR^{1c}, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c}, -(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-(CR^{1a}=CR^{1b})-

замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c}.

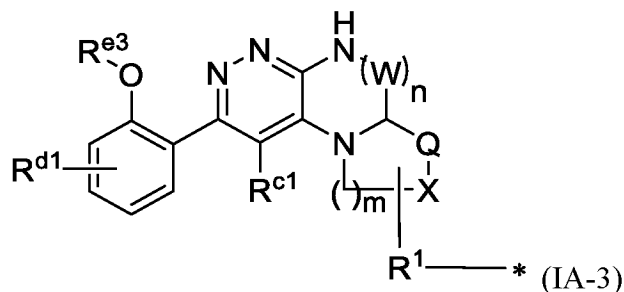
6. Соединение по любому из пп. 1-5, в котором соединение Формулы IA представляет собой соединение Формулы IA-1:



7. Соединение по любому из пп. 1-5, в котором соединение Формулы IA представляет собой соединение Формулы IA-2:



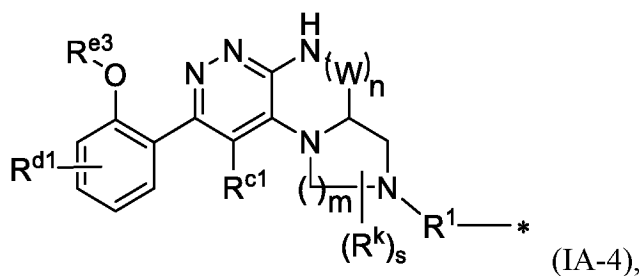
8. Соединение по любому из пп. 1-5 или 7, в котором соединение Формулы IA представляет собой соединение Формулы IA-3:



где $m = 1-3$;

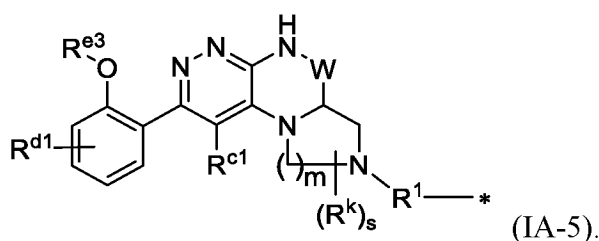
X представляет собой необязательно замещенный -CH₂- или NH; или, если R¹ присоединен к X, то X представляет собой -CH- или N; и Q представляет собой необязательно замещенный -CH₂-, необязательно замещенный -(CH₂)₂-, -C(O)-, необязательно замещенный -CH₂C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, необязательно замещенный -CH₂S(O)₂- или необязательно замещенный -CH₂S(O)-.

9. Соединение по любому из пп. 1-5 или 7-8, в котором соединение Формулы IA представляет собой соединение Формулы IA-4:

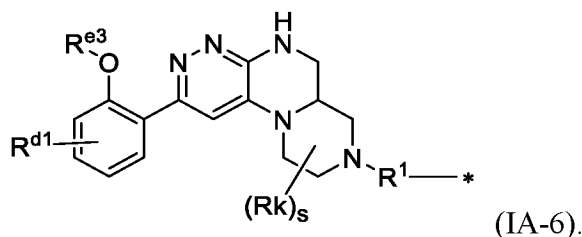


где $m = 1-3$; каждый R^k независимо представляет собой H, D, F, C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -галогеналкил, C_{1-4} -алкоксил, замещенный C_{1-3} -алкил, замещенный C_{1-3} -галогеналкил или замещенный C_{1-4} -алкоксил; и $s = 0-7$.

10. Соединение по п. 9, в котором соединение Формулы IA-4 представляет собой соединение Формулы IA-5:

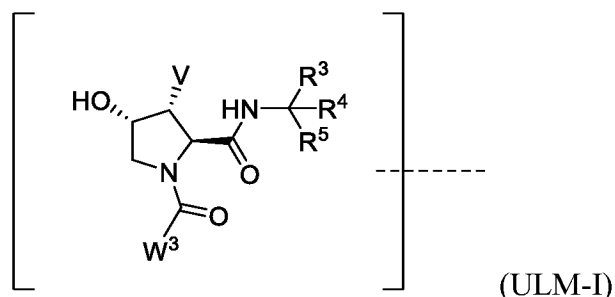


11. Соединение по любому из пп. 8–10, в котором $m = 2$.
12. Соединение по любому из пп. 8-11, в котором по меньшей мере один W представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-$; и при этом когда $n = 2$ или 3, только один W может представлять собой $-C(O)-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$.
13. Соединение по любому из пп. 10-12, в котором W представляет собой $-CH_2-$.
14. Соединение по любому из пп. 10-12, в котором W представляет собой $-CH(CH_3)-$.
15. Соединение по любому из пп. 8-11, в котором по меньшей мере один W представляет собой $-C(O)-$.
16. Соединение по п. 11, в котором соединение Формулы IA-5 представляет собой соединение Формулы IA-6:



17. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R^{e3} представляет собой H.
18. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R^{d1} представляет собой H.

19. Соединение по любому из пп. 9-18, в котором $s = 0$.
20. Соединение по любому из пп. 1-15, в котором R^{c1} представляет собой H.
21. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором ULM представляет собой фрагмент, имеющий Формулу ULM-I



где

пунктирная линия (----) указывает положение присоединения ULM-I к R^1 ;

V представляет собой H или F;

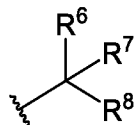
R^3 представляет собой необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный нафтил или необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил;

один из R^4 или R^5 представляет собой H, D, галогеналкил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, $-COR^d$, $CONR^{e1}R^{e2}$;

другой из R^4 или R^5 представляет собой H или D;

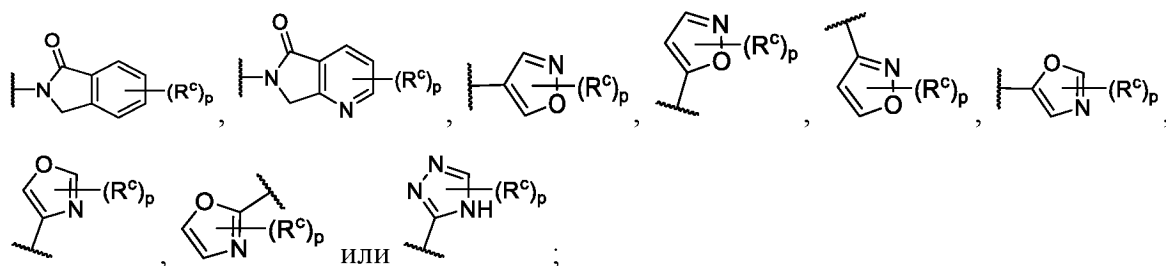
или R^4 и R^5 вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенный 3-5-членный циклоалкил или гетероциклил;

W^3 представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или



R^6 и R^7 независимо представляют собой H, D, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный галогеналкил, или R^6 , R^7 и атом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный гетероциклил;

R^8 представляет собой необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный арил, $CONR^aR^b$, NR^aR^b ,



R^a выбран из H или необязательно замещенного алкила;

R^b выбран из H, $-C(O)-*$, где * представляет собой точку присоединения к R^1 , необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкилуглеводородный радикал, необязательно замещенный (циклоалкил)алкилуглеводородный радикал, необязательно замещенный аралкилуглеводородный радикал, необязательно замещенный арилуглеводородный радикал, необязательно замещенный (циклоалкил)углеводородный радикал, необязательно замещенный (гетероциклил)углеводородный радикал или необязательно замещенный аралкил;

каждый R^c независимо представляет собой H, галоген, необязательно замещенный алкокси, циано, необязательно замещенный алкил, галогеналкил или галогеналкокси;

каждый R^d независимо выбран из H, необязательно замещенного алкила или $NR^{e1}R^{e2}$;

каждый R^{e1} и R^{e2} независимо представляет собой H, D, необязательно замещенный алкил,

или R^{e1} и R^{e2} вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклил; и

p равно 0, 1, 2, 3 или 4.

22. Соединение по п. 21, в котором R^8 представляет собой необязательно замещенный гетероциклил.

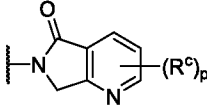
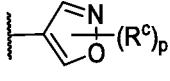
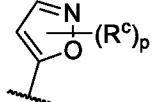
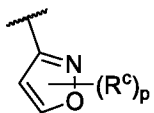
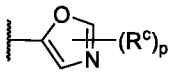
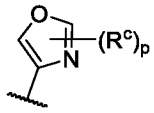
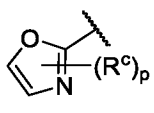
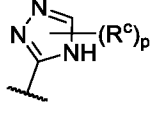
23. Соединение по п. 21, в котором R^8 представляет собой необязательно замещенный гетероарил.

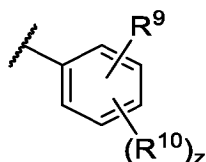
24. Соединение по п. 21, в котором R^8 представляет собой необязательно замещенный арил.

25. Соединение по п. 21, в котором R^8 представляет собой $CONR^aR^b$.

26. Соединение по п. 21, в котором R^8 представляет собой NR^aR^b .

27. Соединение по п. 21, в котором R^8 представляет собой .

28. Соединение по п. 21, в котором R^8 представляет собой 
29. Соединение по п. 21, в котором R^8 представляет собой 
30. Соединение по п. 21, в котором R^8 представляет собой 
31. Соединение по п. 21, в котором R^8 представляет собой 
32. Соединение по п. 21, в котором R^8 представляет собой 
33. Соединение по п. 21, в котором R^8 представляет собой 
34. Соединение по п. 21, в котором R^8 представляет собой 
35. Соединение по п. 21, в котором R^8 представляет собой 
36. Соединение по любому из пп. 21-35, в котором R^3 представляет собой необязательно замещенный фенил, имеющий Формулу:



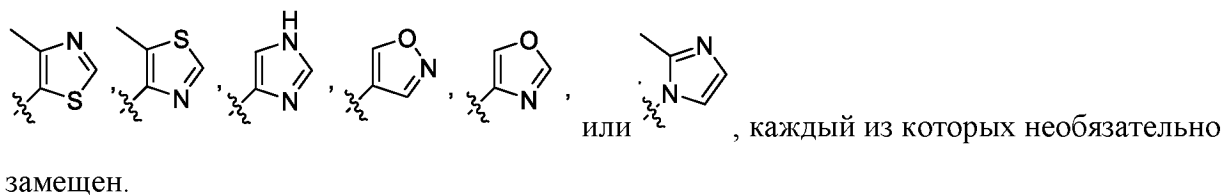
где

R^9 представляет собой H, D, галоген, -CN, -OH, -NO₂, -NR^{e1}R^{e2}, -OR^{e1}, -CONR^{e1}R^{e2}, -NR^{e1}COR^{e2}, -SO₂NR^{e1}R^{e2}, -NR^{e1}SO₂R^{e2}, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкоксил, необязательно замещенный галогеналкил, необязательно замещенный галогеналкокси; необязательно замещенный арил; необязательно замещенный гетероарил; необязательно замещенный циклоалкил; или необязательно замещенный гетероциклил;

R^{10} представляет собой H, D, галоген, CN, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный галогеналкил, гидрокси, -NH-(необязательно замещенный алкил), -N-(необязательно замещенный алкил)₂, необязательно замещенный алкокси или необязательно замещенный галогеналкокси; и

z равно 0, 1, 2, 3 или 4.

37. Соединение по п. 36, в котором R^9 представляет собой -CN или



38. Соединение по п. 37, в котором R^9 представляет собой .

39. Соединение по любому из пп. 36-38, в котором R^{10} представляет собой H, D, гидроксигруппу, галоген, -NH(C₁-C₄-алкил) или C₁-C₆-алкокси и z представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4.

40. Соединение по любому из пп. 21, 26 или 36-39, в котором



R^6 представляет собой H;

R^7 представляет собой H или необязательно замещенный алкил;



R^a представляет собой H или необязательно замещенный алкил;

R^b представляет собой H, -C(O)-*, где * представляет собой точку

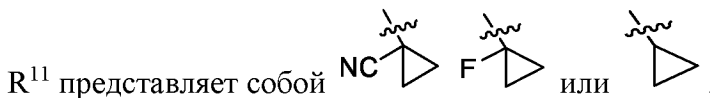
присоединения к R^1 , необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкилуглеводородный радикал или необязательно замещенный (циклоалкил)углеводородный радикал.

41. Соединение по п. 21, в котором

R^7 представляет собой H, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алк-ОН, C₁-C₆-алк-NH₂, -C₁-C₆-алк-CONH-* или -C₁-C₆-алк-NHCO-*;

R^8 представляет собой -NH-* или -NHCOR¹¹;

* представляет собой точку присоединения ULM к R^1 ; и

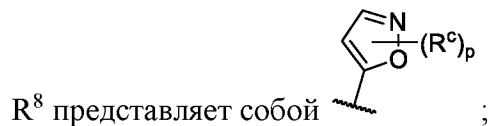


42. Соединение по п. 21, в котором



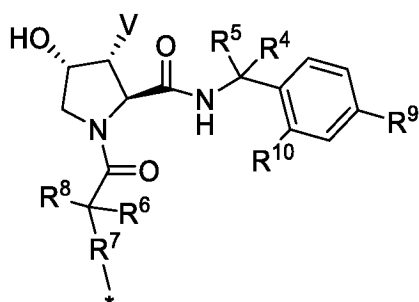
R^6 представляет собой H;

R^7 представляет собой H или необязательно замещенный алкил;

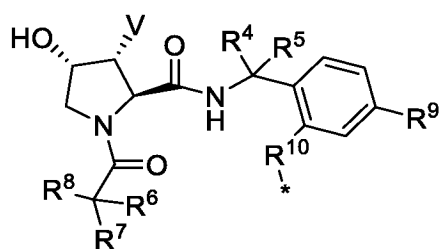


R^c представляет собой H или необязательно замещенный алкил; и $p = 1$.

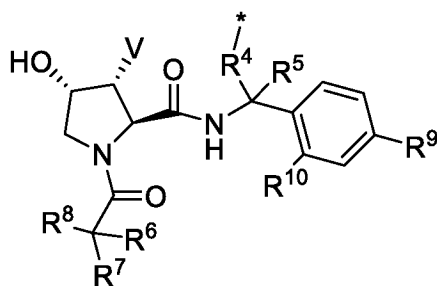
43. Соединение по любому из пп. 21-42, в котором ULM-I представляет собой соединение Формулы:



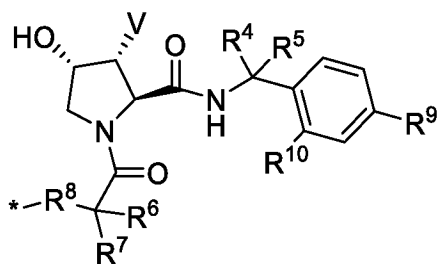
(ULM-IA),



(ULM-IB),



(ULM-IC), или

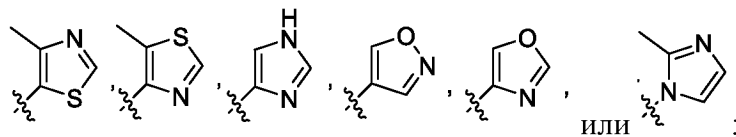


(ULM-ID)

* представляет собой точку присоединения ULM к R^1 .

44. Соединение по п. 43, в котором

R^9 представляет собой -CN или необязательно замещенный



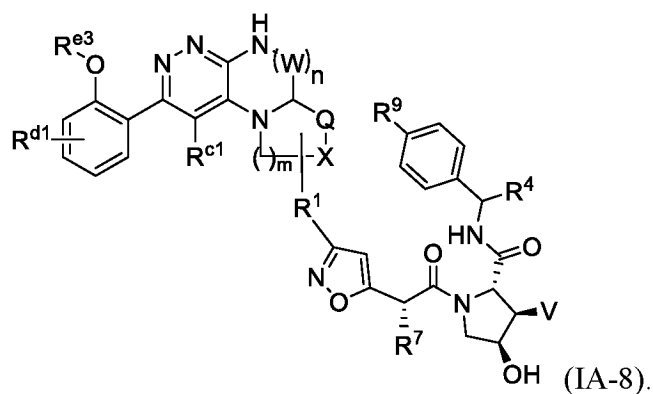
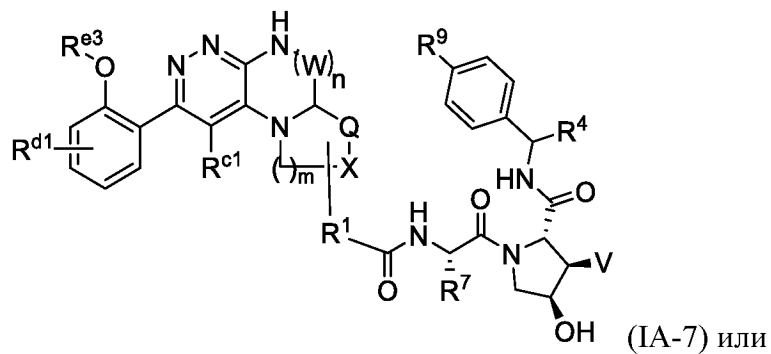
и R^{10} представляет собой H, D, гидроксигруппа, галоген, -NH(C₁-C₆-алкил) или -OC₁-C₆-алкил.

45. Соединение по п. 44, в котором

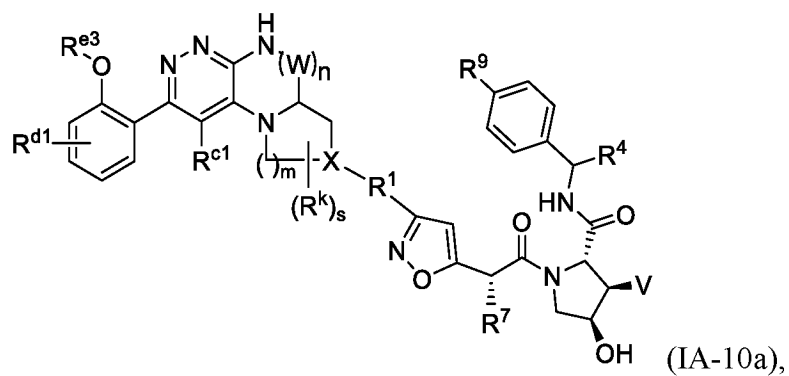
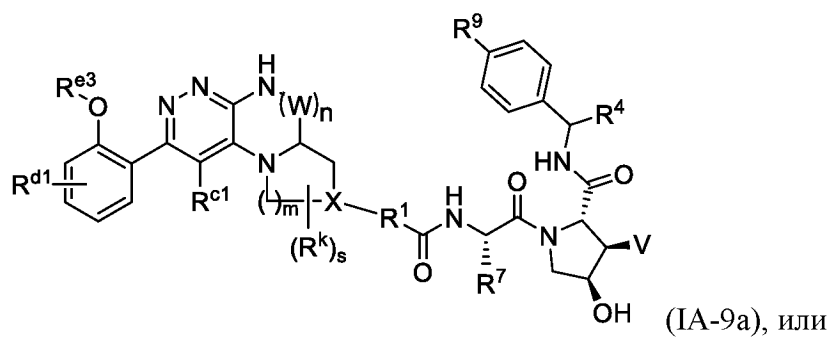


и R^{10} представляет собой H, -F или -OCH₃.

46. Соединение по любому из пп. 43-45, в котором соединение Формулы I представляет собой соединение Формулы IA-7 или IA-8:

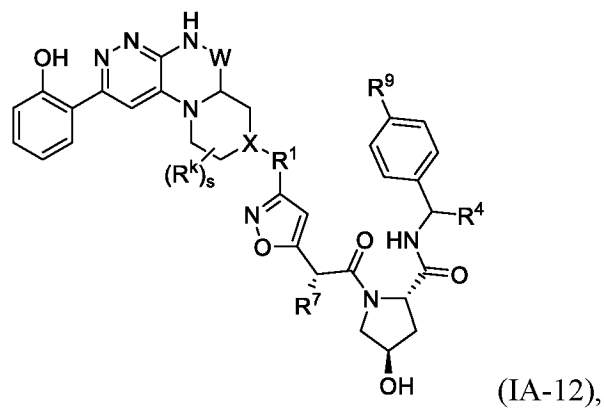
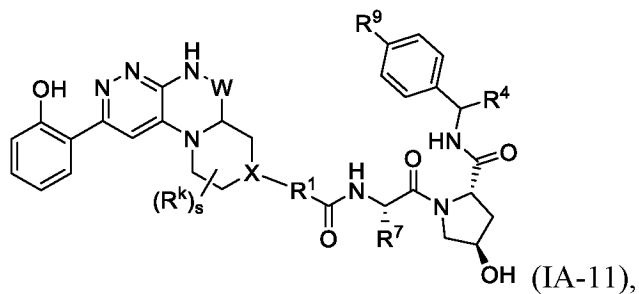


47. Соединение по любому из пп. 43-46, в котором соединение Формулы I представляет собой соединение Формулы IA-9а или IA-10а:



где X представляет собой N или CH

48. Соединение по п. 47, в котором соединение Формулы I представляет собой соединение Формулы IA-11 или IA-12:



где W представляет собой $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$;

X представляет собой N или CH;

каждый R^k независимо представляет собой C_{1-3} -алкил и $s = 0$ или 1;

R^1 представляет собой:

ковалентную связь;

-3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b} ;

3-11-членный гетероциклил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b} ;

$-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$;

$-(CR^{1a}=CR^{1b})-$;

$-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$, где A представляет собой O, S или NR^{1c} ;

$-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$, где A представляет собой O, S или NR^{1c} ;

$-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$, где A представляет собой O, S или NR^{1c} ;

$-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(CR^{1a}=CR^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$;

$-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(CR^{1a}=CR^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$, где A представляет собой O, S или NR^{1c} ;

$-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(C\equiv C)-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$;

$-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(C\equiv C)-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$, где A представляет собой O, S или NR^{1c} ;

$-(C\equiv C)-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$, где A представляет собой O, S или NR^{1c} ;

$-(C\equiv C)-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$;

$-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(3-11-членный\ циклоалкил,\ необязательно\ замещенный\ 0-6\ группами\ R^{1a}\ и/или\ R^{1b})-$;

$-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(3-11-членный\ гетероциклил,\ необязательно\ замещенный\ 0-6\ группами\ R^{1a}\ и/или\ R^{1b})-$;

$-(3-11-членный\ циклоалкил,\ необязательно\ замещенный\ 0-6\ группами\ R^{1a}\ и/или\ R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$;

$-(3-11-членный\ циклоалкил,\ необязательно\ замещенный\ 0-6\ группами\ R^{1a}\ и/или\ R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$, где A представляет собой O, S или NR^{1c} ;

$-(3-11-членный\ гетероциклил,\ необязательно\ замещенный\ 0-6\ группами\ R^{1a}\ и/или\ R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$, где A представляет собой O, S или NR^{1c} ;

$-(3-11-членный\ гетероциклил,\ необязательно\ замещенный\ 0-6\ группами\ R^{1a}\ и/или\ R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$;

$-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(3-11-членный\ циклоалкил,\ необязательно\ замещенный\ 0-6\ группами\ R^{1a}\ и/или\ R^{1b})-A-$, где A представляет собой O, S или NR^{1c} ;

$-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-(\text{C}\equiv\text{C})-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-\text{A}-(\text{CO})-$, где А представляет собой О, S или NR^{1c} ;

$-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-(3-11\text{-членный циклоалкил, необязательно замещенный } 0-6 \text{ группами } \text{R}^{1a} \text{ и/или } \text{R}^{1b})-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-\text{A}-(\text{CO})-$, где А представляет собой О, S или NR^{1c} ;

$-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-\text{A}-(\text{CO})-(3-11\text{-членный циклоалкил, необязательно замещенный } 0-6 \text{ группами } \text{R}^{1a} \text{ и/или } \text{R}^{1b})-$, где А представляет собой О, S или NR^{1c} ;

$-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-(3-11\text{-членный гетероцикл, необязательно замещенный } 0-6 \text{ группами } \text{R}^{1a} \text{ и/или } \text{R}^{1b})-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-\text{A}-(\text{CO})-$, где А представляет собой О, S или NR^{1c} ;

$-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-\text{A}-(\text{CO})-(3-11\text{-членный гетероцикл, необязательно замещенный } 0-6 \text{ группами } \text{R}^{1a} \text{ и/или } \text{R}^{1b})-$, где А представляет собой О, S или NR^{1c} ;

$-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-\text{A}-(3-11\text{-членный циклоалкил, необязательно замещенный } 0-6 \text{ группами } \text{R}^{1a} \text{ и/или } \text{R}^{1b})-\text{A}-(\text{CO})-$, где каждый А независимо представляет собой О, S или NR^{1c} ;

$-(3-11\text{-членный циклоалкил, необязательно замещенный } 0-6 \text{ группами } \text{R}^{1a} \text{ и/или } \text{R}^{1b})-\text{CO}-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-\text{A}-$, где А представляет собой О, S или NR^{1c} ;

$-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-(3-11\text{-членный циклоалкил, необязательно замещенный } 0-6 \text{ группами } \text{R}^{1a} \text{ и/или } \text{R}^{1b})-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-\text{A}-(\text{CO})-$, где А представляет собой О, S или NR^{1c} ;

$-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-(3-11\text{-членный гетероцикл, необязательно замещенный } 0-6 \text{ группами } \text{R}^{1a} \text{ и/или } \text{R}^{1b})-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-\text{A}-(\text{CO})-$, где А представляет собой О, S или NR^{1c} ;

$-(3-11\text{-членный циклоалкил, необязательно замещенный } 0-6 \text{ группами } \text{R}^{1a} \text{ и/или } \text{R}^{1b})-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-$;

$-(3-11\text{-членный гетероцикл, необязательно замещенный } 0-6 \text{ группами } \text{R}^{1a} \text{ и/или } \text{R}^{1b})-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-$;

$-\text{A}-(3-11\text{-членный гетероцикл, необязательно замещенный } 0-6 \text{ группами } \text{R}^{1a} \text{ и/или } \text{R}^{1b})-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-\text{A}-$, где каждый А независимо представляет собой О, S или NR^{1c} ;

$-(3-11\text{-членный гетероцикл, необязательно замещенный } 0-6 \text{ группами } \text{R}^{1a} \text{ и/или } \text{R}^{1b})-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-5}-(3-11\text{-членный гетероцикл, необязательно}$

замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c};

-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c};

-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, где каждый A независимо представляет собой O, S или NR^{1c};

-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CO)-A-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-, где A представляет собой O, S или NR^{1c};

-(гетероарил, необязательно замещенный 0-4 группами R^{1a} и/или R^{1b})-A-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-, где A представляет собой O, S или NR^{1c};

-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CO)-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c};

-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CO)-A-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-, где A представляет собой O, S или NR^{1c};

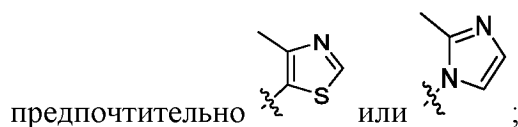
или

-(CO)-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c};

R⁴ представляет собой H, -CH₃ или -CH₂OH;

R⁷ представляет собой -C(CH₃)₃ или -CH(CH₃)₂; и

R⁹ представляет собой -CN или необязательно замещенный гетероарил,




каждый R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} и R^{1e} независимо представляет собой -H, D, -галоген, -C₁-C₈-алкил, -C₁-C₆-галогеналкил, -O-C₁-C₈-алкил, -S-C₁-C₈-алкил, -NHC₁-C₈-алкил, -N(C₁-C₈-алкил)₂, 3-11-членный циклоалкил, арил, гетероарил, 3-11-членный гетероцикл, -O-(3-11-членный циклоалкил), -S-(3-11-членный циклоалкил), NH-(3-11-членный циклоалкил), N(3-11-членный циклоалкил)₂, N-(3-11-членный циклоалкил)(C₁-C₈-алкил), -OH, -NH₂, -SH, -SO₂C₁-C₈-алкил, SO(NH)C₁-C₈-алкил, P(O)(OC₁-C₈-алкил)(C₁-C₈-алкил), -P(O)(OC₁-C₈-алкил)₂, -C≡C-C₁-C₈-алкил, -C≡CH, -CH=CH(C₁-C₈-алкил), -

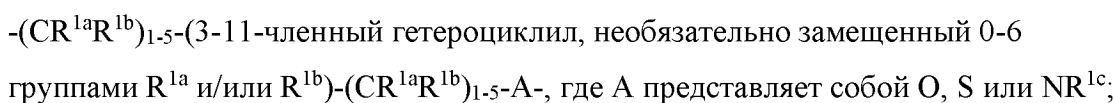
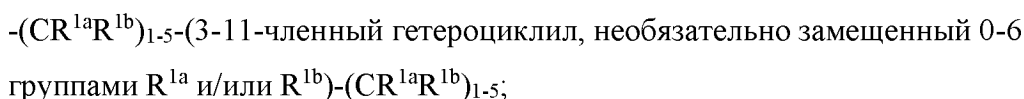
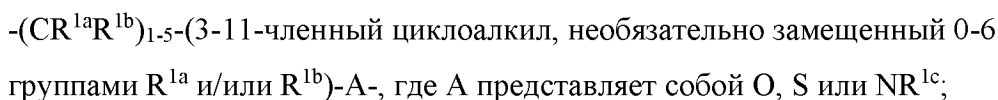
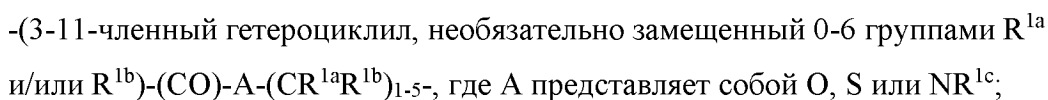
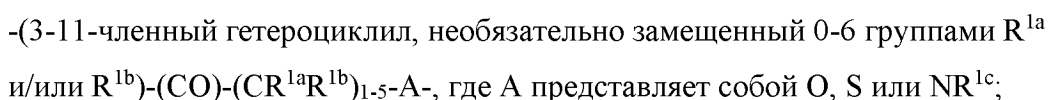
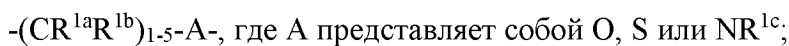
$C(C_1-C_8\text{-алкил})=CH(C_1-C_8\text{-алкил})$, $-C(C_1-C_8\text{-алкил})=C(C_1-C_8\text{-алкил})_2$, $-Si(OH)_3$, $-Si(C_1-C_8\text{-алкил})_3$, $-Si(OH)(C_1-C_8\text{-алкил})_2$, $-C(O)C_1-C_8\text{-алкил}$, $-CO_2H$, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-NO_2$, $-SF_5$, $-SO_2NHC_1-C_8\text{-алкил}$, $-SO_2N(C_1-C_8\text{-алкил})_2$, $-SO(NH)NHC_1-C_8\text{-алкил}$, $-SO(NH)N(C_1-C_8\text{-алкил})_2$, $-SONHC_1-C_8\text{-алкил}$, $-SON(C_1-C_8\text{-алкил})_2$, $-CONHC_1-C_8\text{-алкил}$, $-CON(C_1-C_8\text{-алкил})_2$, $-N(C_1-C_8\text{-алкил})CONH(C_1-C_8\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_8\text{-алкил})CON(C_1-C_8\text{-алкил})_2$, $-NHCONH(C_1-C_8\text{-алкил})$, $-NHCON(C_1-C_8\text{-алкил})_2$, $-NHCONH_2$, $-N(C_1-C_8\text{-алкил})SO_2NH(C_1-C_8\text{-алкил})$, $-N(C_1-C_8\text{-алкил})SO_2N(C_1-C_8\text{-алкил})_2$, $-NHSO_2NH(C_1-C_8\text{-алкил})$, $-NHSO_2N(C_1-C_8\text{-алкил})_2$ или $-NHSO_2NH_2$; или где каждый R^{1a} и R^{1b} независимо может быть необязательно связан с другими группами с образованием циклоалкильного и/или гетероциклического фрагмента, необязательно замещенного 0-4 группами R^{1c} .

49. Соединение по п. 48, в котором W представляет собой $-CH_2-$.

50. Соединение по п. 48 или п. 49, в котором R^4 представляет собой $-CH_3$.

51. Соединение по любому из пп. 48-50, в котором R^9 представляет собой .

52. Соединение по любому из пп. 48-51, в котором R^1 представляет собой:



-А-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-А-, где каждый А независимо представляет собой О, S или NR^{1c};

-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-А-, где А представляет собой О, S или NR^{1c};

-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-А-, где А представляет собой О, S или NR^{1c};

-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-А-, где каждый А независимо представляет собой О, S или NR^{1c};

-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-А-, где А представляет собой О, S или NR^{1c};

-(гетероарил, необязательно замещенный 0-4 группами R^{1a} и/или R^{1b})-А-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-, где А представляет собой О, S или NR^{1c};

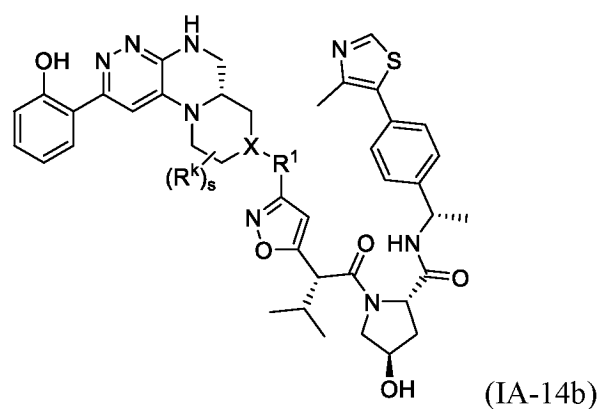
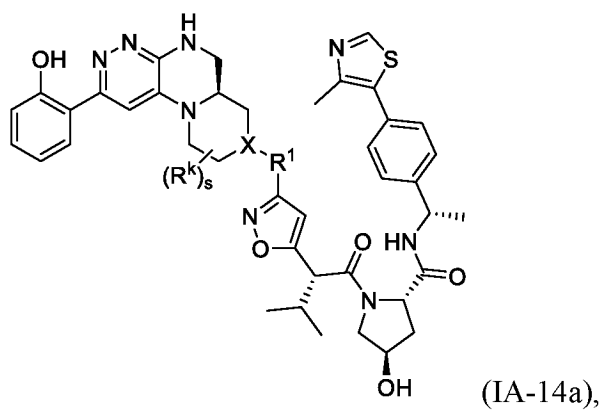
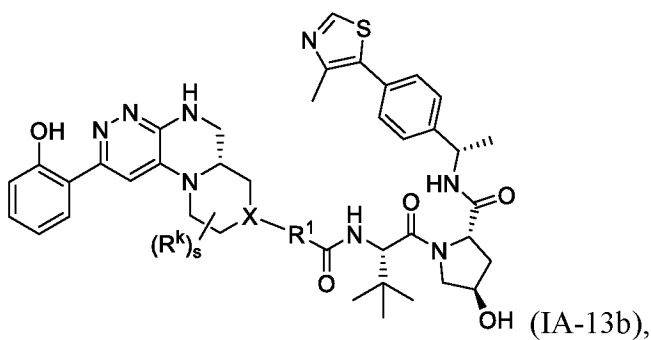
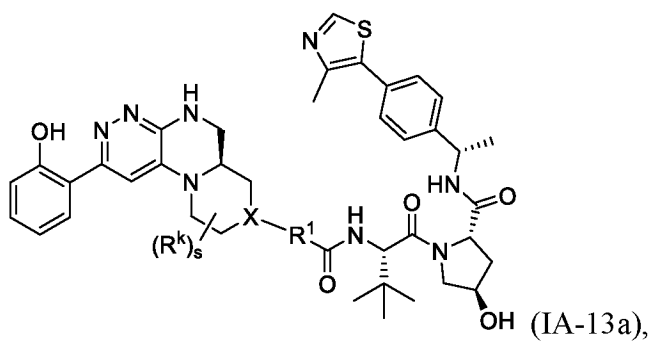
-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CO)-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-А-, где А представляет собой О, S или NR^{1c};

-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CO)-А-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-, где А представляет собой О, S или NR^{1c}; или

-(CO)-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₅-А-, где А представляет собой О, S или NR^{1c}.

53. Соединение по любому из пп. 48-52, в котором каждый R^{1a} , каждый R^{1b} и каждый R^{1c} независимо представляет собой Н или C₁-C₆-алкил.

54. Соединение по любому из пп. 46-53, в котором соединение Формулы I представляет собой соединение формулы IA-13a, IA-13b, IA-14a или IA-14b:

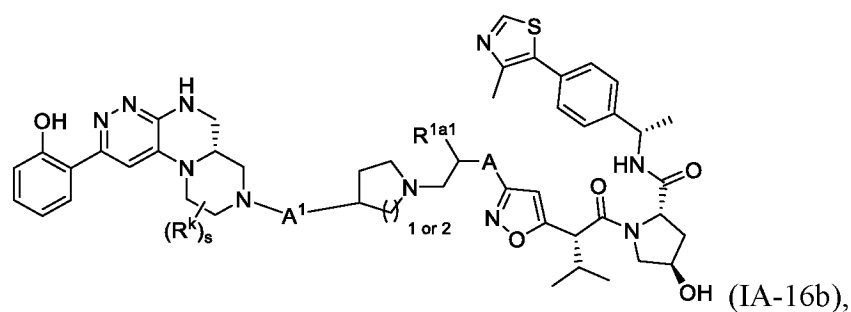
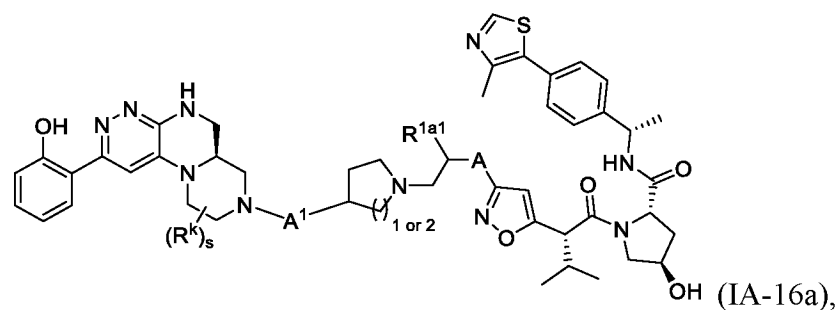
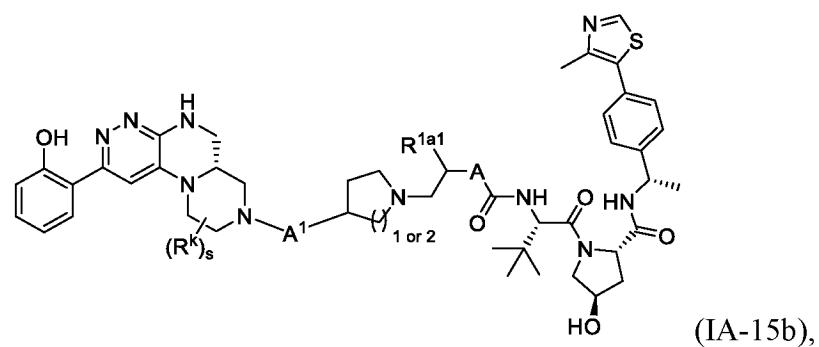
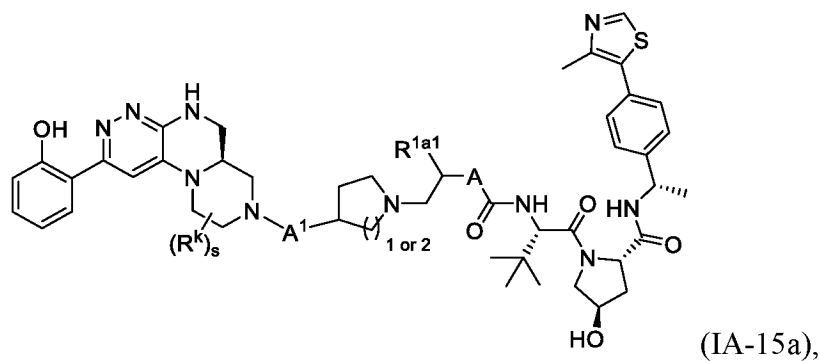


где X представляет собой N или CH.

55. Соединение по п. 54, в котором R^1 представляет собой -(3-11-членный гетероцикл)-(CR^{1a}R^{1b})₁₋₃-O-, где каждый R^{1a} представляет собой H, и каждый R^{1b} независимо представляет собой H или -C₁-C₈-алкил, предпочтительно -CH₃.

56. Соединение по п. 54, в котором R^1 представляет собой -(3-11-членный гетероцикл)- $(CO)-(CR^{1a}R^{1b})_{1-3}-O-$, где каждый R^{1a} представляет собой H, и каждый R^{1b} независимо представляет собой H или $-C_1-C_8$ -алкил, предпочтительно $-CH_3$.

57. Соединение по п. 54, в котором соединение Формулы I представляет собой соединение формулы IA-15a, IA-15b, IA-16a или IA-16b:



где A представляет собой O, S или NR^{1c} ,

R^{1a1} представляет собой H или $-C_1-C_8$ -алкил, предпочтительно $-CH_2CH_3$ или $-CH_3$;

R^{1c} представляет собой H или $-C_1-C_8$ -алкил, предпочтительно $-CH_3$;

A^1 представляет собой ковалентную связь или $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-3}$.

58. Соединение по п. 57, в котором А представляет собой О, и R^{1a} представляет собой $-C_1-C_8$ -алкил, предпочтительно $-CH_2CH_3$ или $-CH_3$.
59. Соединение по п. 57 или п. 58, в котором A^1 представляет собой ковалентную связь.
60. Соединение по любому из пп. 1-54, в котором R^1 представляет собой $-CR^{1a}=CR^{1b}-$.
61. Соединение по любому из пп. 1-54, в котором R^1 представляет собой $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$.
62. Соединение по любому из пп. 1-54, в котором R^1 представляет собой $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$, где А представляет собой О, S или NR^{1c} .
63. Соединение по любому из пп. 1-54, в котором R^1 представляет собой $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$, где А представляет собой О, S или NR^{1c} .
64. Соединение по любому из пп. 1-54, в котором R^1 представляет собой $-(C\equiv C)-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$.
65. Соединение по любому из пп. 1-54, в котором R^1 представляет собой $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(3-11$ -членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или $R^{1b})-$.
66. Соединение по любому из пп. 1-54, в котором R^1 представляет собой $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(3-11$ -членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или $R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$.
67. Соединение по любому из пп. 1-54, в котором R^1 представляет собой $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(3-11$ -членный гетероциклил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или $R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$.
68. Соединение по любому из пп. 1-54, в котором R^1 представляет собой $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(3-11$ -членный гетероциклил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или $R^{1b})-$.
69. Соединение по любому из пп. 1-54, в котором R^1 представляет собой $-(3-11$ -членный гетероциклил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или $R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-$.
70. Соединение по любому из пп. 1-54, в котором R^1 представляет собой $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(3-11$ -членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или $R^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$, где А представляет собой О, S или NR^{1c} .
71. Соединение по любому из пп. 1-54, в котором R^1 представляет собой $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(3-11$ -членный гетероциклил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или $R^{1b})_{1-5}-A-$, где А представляет собой О, S или NR^{1c} .

83. Соединение по любому из пп. 1-54, в котором R^1 представляет собой - (гетероарил, необязательно замещенный 0-4 группами R^{1a} и/или R^{1b})-A-($CR^{1a}R^{1b}$)₁₋₅-, где A представляет собой O, S или NR^{1c} .
84. Соединение по любому из пп. 1-54, в котором R^1 представляет собой -(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CO)-($CR^{1a}R^{1b}$)₁₋₅-A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c} .
85. Соединение по любому из пп. 1-54, в котором R^1 представляет собой -(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-(CO)-A-($CR^{1a}R^{1b}$)₁₋₅-, где A представляет собой O, S или NR^{1c} , или
86. Соединение по любому из пп. 1-54, в котором R^1 представляет собой -(CO)-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-($CR^{1a}R^{1b}$)₁₋₅-A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c} .
87. Соединение по любому из пп. 1-54, в котором R^1 представляет собой -(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R^{1a} и/или R^{1b})-($CR^{1a}R^{1b}$)₁₋₅-A-, где A представляет собой O, S или NR^{1c} .
88. Соединение по любому из пп. 62, 63 или 70-87, в котором A представляет собой O.
89. Соединение по любому из пп. 60-88, в котором каждый R^{1a} независимо представляет собой H, -F или -CH₃, каждый R^{1b} независимо представляет собой H или -CH₃, и каждый R^{1c} независимо представляет собой H или -CH₃.
90. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-89 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
91. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-89.
92. Способ по п. 91, в котором указанный рак содержит мутацию SMARCA4.
93. Способ по любому из пп. 91 или 92, в котором рак представляет собой плоскоклеточную карциному, базальную клеточную карциному, аденокарциному, гепатоцеллюлярную карциному и светлоклеточную карциному, рак мочевого пузыря, кишечника, молочной железы, шейки матки, толстой кишки, пищевода, головы, почки, печени, легкого, шеи, матки, поджелудочной железы, предстательной железы и желудка; лейкемию; доброкачественные и злокачественные лимфомы, в частности лимфомы Беркитта и неходжкинской лимфомы; доброкачественные и злокачественные меланомы; миелопролиферативные заболевания; саркомы, включая саркому Эвинга, гемангиосаркому, саркому Капоши, липосаркому, миосаркому, периферическую нейроэпителиому, синовиальную саркому, глиомы, астроцитомы, олигодендроглиомы,

эпендимомы, глиобластомы, нейробластомы, ганглионевромы, ганглиоглиомы, медуллобластомы, гемангиома шишковидной железы, менингиомы, менингеальные саркомы, нейрофибромы и шванномы; рак кишечника, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак шейки матки, рак матки, рак легких, рак яичников, рак яичек, рак щитовидной железы, астроцитому, рак пищевода, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак печени, рак толстой кишки, меланома; карциносаркому, болезнь Ходжкина, опухоль Вильмса и тератоканциномы, острый лимфобластный лейкоз Т-линии (Т-ОЛЛ), лимфобластную лимфому Т-линии (Т-ЛЛ), периферическую Т-клеточную лимфому, Т-клеточные лейкозы взрослых, пре-В ОЛЛ, пре-В лимфомы, В-крупноклеточную лимфому, лимфому Беркитта, В-клеточную ОЛЛ, положительный по филадельфийской хромосоме ОЛЛ и положительный по филадельфийской хромосоме ХМЛ.