

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390342** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.06.09

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.08.03

(54) **6-ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРИДАЗИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ДЕСТРУКТОРОВ SMARCA2 И/ИЛИ SMARCA4**

(31) **202041033326**

(72) Изобретатель:

(32) **2020.08.04**

Аббинени Чандрасекхар, Самаджар

(33) **IN**

Сусанта, Куйла Билаш, Мухерджи

(86) **PCT/IB2021/057089**

Субхенду, Татъясахб Горе Сураджд

(87) **WO 2022/029617 2022.02.10**

(IN)

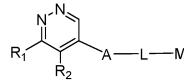
(71) Заявитель:

(74) Представитель:

**ОРИДЖЕН ОНКОЛОДЖИ
ЛИМИТЕД (IN)**

Нилова М.И. (RU)

(57) Согласно настоящему изобретению предложены 6-замещенные пиридазиновые соединения формулы (I), подходящие с терапевтической точки зрения в качестве деструкторов SMARCA2 и/или SMARCA4. Указанные соединения подходят для применения при лечении и/или замедлении прогрессирования заболеваний или расстройств, зависящих от SMARCA2 и/или SMARCA4, у субъекта. В настоящем изобретении также предложено получение соединений и фармацевтических композиций, содержащих по меньшей мере одно из соединений формулы (I) или фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, или таутомер, или пролекарство указанного соединения.



202390342

A1

A1

202390342

6-ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРИДАЗИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ДЕСТРУКТОРОВ SMARCA2 И/ИЛИ SMARCA4

РОДСТВЕННАЯ ЗАЯВКА

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно индийской предварительной
5 заявке номер 202041033326, поданной 04 августа 2020 г., описание которой полностью
включено в настоящую заявку посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к 6-замещенным пиридазиновым
соединениям, фармацевтически приемлемой соли или стереоизомеру, или таутомеру,
10 или пролекарству указанного соединения, которые являются подходящими для
применения в качестве деструкторов SMARCA2 и/или SMARCA4 для лечения
заболеваний или расстройств, зависящих от SMARCA2 и/или SMARCA4. Настоящее
изобретение также относится к способу получения указанных пиридазиновых
соединений и к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Одним из наиболее значимых результатов профилирования генома рака
является обнаружение частых мутаций в различных субъединицах комплекса SWI/SNF
(SWItch/Sucrose Non-Fermentable) хроматина млекопитающих. Примерно 20 % случаев
рака человека связаны с соматическими мутациями в субъединицах комплекса
20 SWI/SNF, комплекса ремоделирования хроматина, который влияет на регуляцию
генов, нарушая контакты гистон-ДНК (PNAS February 25, 2014. 111 (8) 3128-3133).

Комплексы SWI/SNF содержат один из двух тесно связанных и эволюционно
консервативных каталитических субъединицы АТФазы: Brahma (BRM/SMARCA2) или
Brahma-связанный ген 1 (BRG1/SMARCA4). Они имеют примерно 75 % идентичности
25 на белковом уровне. Хотя BRG1- и BRM-содержащие комплексы в некоторой степени
дублируют друг друга, они могут функционировать различимо. При раке человека
BRG1, по-видимому, является одной из наиболее часто мутирующих субъединиц
генов, тогда как ген BRM редко мутирует. Мутации BRG1/SMARCA4 встречаются в
~10–15 % аденокарцином легких. BRM/SMARCA2 необходим для роста опухолевых
30 клеток, которые несут мутации с потерей функции в BRG1/SMARCA4. Исчерпание
BRM в раковых клетках с дефицитом BRG1 приводит к остановке клеточного цикла,

индукции старения и повышению уровня глобального H3K9me31 (PNAS February 25, 2014, 111 (8), 3128-3133).

В некоторых типах опухолей мутации в комплексе SWI/SNF приводят к специфическим обусловленным уязвимостям, таким как необходимость SMARCA2 для выживания опухолевых клеток, не имеющих SMARCA4. Это открытие синтетической смертельной связи SMARCA2/4 переходит *in vivo*, что подчеркивает, что SMARCA2 является многообещающей терапевтической мишенью для лечения рака с дефицитом SMARCA4. Кроме того, в популяции пациентов с дефицитом SMARCA4 обычно отсутствуют целевые онкогены (такие как мутантные транслокации EGFR или ALK), что дополнительно подчеркивает потенциал разработки ингибиторов SMARCA2. Характеристика функции SMARCA4 в опухолях с высоким уровнем SMARCA4 показывает влияние на сигнальные пути, которые приводят к увеличению пролиферации и выживаемости. Известно, что нокдаун SMARCA4 в опухолях, которые показывают повышенные уровни, ингибирует пролиферацию и другие свойства раковых клеток. Исследования также показали, что нокдаун/модуляция SMARCA4 повышает чувствительность к известным химиотерапевтическим агентам, что указывает на то, что выбор в качестве мишени SMARCA4 также может являться адъювантной терапией к существующим химиотерапевтическим подходам (PNAS February 25, 2014. 111 (8) 3128-3133; J Pathol. 2016 Feb; 238(3): 389–400).

В отличие от генетического сайленсинга SMARCA2, приводящего к мощной антипролиферативной активности в линиях раковых клеток с дефицитом SMARCA4, PFI-3, селективный клеточно-проницаемый ингибитор бромдомена SMARCA2/4, способный связываться с бромдоменом SMARCA2 и SMARCA4, не проявляет антипролиферативного фенотипа, который указывает на то, что функция бромдомена SMARCA2/4 является необязательной для пролиферации опухолевых клеток, в то время как каталитическая активность АТФазы имеет важное значение (Cancer Res. 2015 Sep 15; 75(18): 3865–3878). Чтобы имитировать фенотип, достигаемый генетическим сайленсингом, могут потребоваться подходы, которые приводят к сокращению или полной элиминации SMARCA2/4.

Система убиквитин-протеасомы (UPS) является основным путем, который регулирует уровни внутриклеточных белков и обеспечивает тонкий баланс между синтезом белка и деградацией, необходимой для нормального поддержания клеточной функции, включая пролиферацию, дифференциацию и гибель клеток. Убиквитинирование представляет собой посттрансляционную модификацию, в

которой небольшой белок, убиквитин, ковалентно присоединен к остаткам лизина на белке субстрата, осуществляемую последовательно каскадом ферментативных реакций, включающих тесное сотрудничество между активирующими E1, конъюгирующими E2 и лигирующими E3 ферментами, и последующую деградацию меченых белков (J. Biosci. 31(1), март 2006, 137–155; Expert Opin Ther Targets. 2013 сентябрь; 17(9): 1091–1108 и Cell Research (2016) 26:484-498).

Химеры, нацеленные на протеолиз, представляют собой гетеробифункциональные молекулы, содержащие лиганд для представляющего интерес белка-мишени, соединенный посредством линкера с лигандом для убиквитинлигазы E3. При такой опосредованной бифункциональной молекулой гетеродимеризации двух связанных белков белок-мишень убиквитинируется и деградирует под действием протеасомы в клетках. Многие такие бифункциональные молекулы были разработаны для привлечения убиквитинлигаз E3 к различным субстратам с использованием высокоаффинных лигандов для представляющего интерес белка. Белки, эффективно деградируемые с использованием этих подходов, включают RIPK2 и ERR α , BRD4, BRD9, BCR/Abl и Abl и Eг α (Cell Chemical Biology 25, 1–10, 18 января 2018 г.). Убиквитинлигазы E3 (из которых у людей известны более 600) придают субстрату специфичность к убиквитинированию и являются более привлекательными терапевтическими мишенями, чем общие ингибиторы протеасом из-за их специфичности к определенным белковым субстратам.

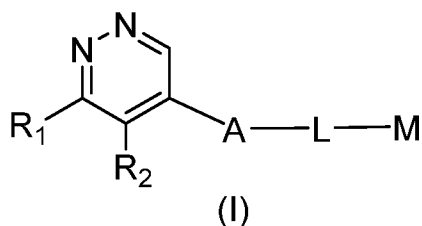
Сообщалось о низкомолекулярных лигандах, нацеленных на бромдомены SMARCA2 и SMARCA4 (Gerstenberger et al., Journal of Medicinal Chemistry 2016, 59, 4800-4811; Hoffman et al., PNAS, 2014b, 777, 3128-3133; Sutherell et al., 2016, Journal of Medicinal Chemistry 59, 5095-5101; WO2016138114). Хотя клетки, не обладающие активностью SMARCA4, уязвимы к потере SMARCA2 (Hoffman et al., 2014a, PNAS 777, 3128-3133), ингибиторы SMARCA2/4 не смогли фенкопировать эти антипролиферативные эффекты (Vangamudi et al., 2015). В соответствии с этим, повторная экспрессия вариантов SMARCA2 в клетках, где эндогенный белок был подавлен, показала, что для поддержания пролиферации не требуется интактный бромдомен (Vangamudi et al., 2015, Cancer Research 75, 3865-3878). Таким образом, ингибиторы SMARCA2/4BD исключены из применения для лечения рака, вызванного мутацией SMARCA4, но могут обеспечить привлекательные лиганды для конъюгации PROTAC.

Таким образом, PROTAC, нацеленный на нефункциональный бромдомен SMARCA2/4, должен предоставить возможность использовать уязвимость SMARCA2 в мутированных раковых клетках SMARCA4 в терапевтических целях. Принцип конъюгации подходящего лиганда SMARCA со связующим лигазы E3 был описан в
5 WO 2016/105518; WO 2017/007612 и WO 2017/011371. Однако ни в одной из публикаций не был продемонстрирован конкретный пример и соответствующая деградация белков SMARCA.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложены 6-замещенные пиридазиновые соединения и их фармацевтические композиции, которые являются подходящими для
10 обеспечения деградации SMARCA2 и/или SMARCA4, а также для применения для лечения заболеваний или расстройств, зависящих от или опосредуемых SMARCA2 и/или SMARCA4.

В одном из аспектов настоящего изобретения предложено соединение формулы
15 (I):



или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, или таутомер, или пролекарство указанного соединения;

где

20 A представляет собой 5-6-членный гетероариленил или 6-членный ариленил; где ариленил и гетероариленил замещены 1, 2 или 3 заместителями Ra;

Ra представляет собой водород, гидроксиль, гидроксильалкил, галоген, алкокси, алкил, галогеналкил, галогеналкокси, амино, алкиламино или циано;

R₁ представляет собой галоген, алкил, галогеналкил, алкенил, алкокси, гидроксиль, гидроксильалкил, -COORb, -CON(Rb)₂, 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил; причем арил и гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из оксо, гидроксиль, алкокси, галогена, алкила, галогена, амино, -ONa, -COORc и -OCORc;

25

Rb и Rc в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил или аминоалкил;

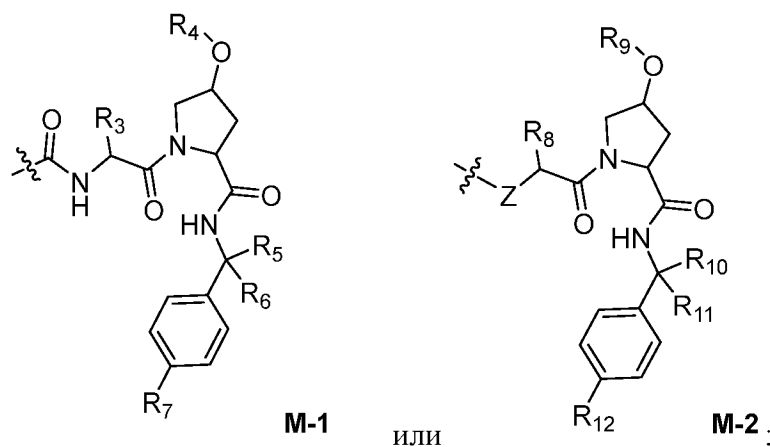
R₂ представляет собой водород, гидрокси, гидроксилалкил, галоген, алкокси, алкил, галогеналкил или циано;

5 L представляет собой химическую связь, -O-(CH₂)_p-, -O-(CH₂)_p-O-, -C≡C-алкиленил-, -NR_x-(CH₂)_p-, -NR_x-(CH₂)_p-O-, -NR_x-(CH₂)_p-C≡C-, -NR_x-(3-10-членный гетероциклоалкиленил)-(CR_xR_y)_n-, -(3-10-членный циклоалкилен)-(CR_xR_y)_n-, -(3-10-членный гетероциклоалкиленил)-(CR_xR_y)_n- или -O-(3-10-членный гетероциклоалкиленил)-(CR_xR_y)_n; где циклоалкиленил и гетероциклоалкиленил замещены 1, 2 или 3 заместителями Rd; и где левая сторона L присоединена к A, а правая сторона L присоединена к M;

Rd в каждом случае независимо выбран из водорода, гидрокси, галогена, алкокси, алкила, галогеналкила, амино, алкиламино и циано;

R_x и R_y в каждом случае независимо выбраны из водорода, алкила и галогена;

15 M выбран из M-1 и M-2:



где

Z представляет собой 5-6-членный гетероариленил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из гидрокси, галогена, алкила, гетероалкила, галогеналкила, гидроксилалкила, аминоалкила и аминоалкинила; при этом аминоалкил и аминоалкинил необязательно замещены 1 или 2 заместителями, выбранными из алкила и -COCH₃;

R₃ и R₈ независимо представляют собой алкил, ацил, гетероалкил, галогеналкил, гидроксилалкил или аминоалкил;

R₄ и R₉ независимо представляют собой водород, алкил, гетероалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, -СО-аминоалкил или ацил; причем алкил необязательно замещен -OCOR' или -OP(O)(OR'')₂;

R' и R'' независимо выбраны из водорода и алкила;

5 R₅, R₆, R₁₀ и R₁₁ независимо представляют собой водород, алкил, галоген, гетероалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил-, -CONRuRv, ацил, -Na, -алкил-гетероциклоалкил и -гетероалкил-гетероциклоалкил; причем аминоалкил и гетероциклоалкил являются необязательно замещенными 1 или 2 заместителями, выбранными из алкила и -COCH₃; или

10 R₅ и R₆ вместе с атомом С, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный алкилом или -COCH₃; или R₁₀ и R₁₁ вместе с атомом С, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный алкилом или -COCH₃;

15 Ru и Rv независимо представляют собой водород, алкил, 4-6-членный циклоалкил или 6-членный арил;

R₇ и R₁₂ представляет собой тиазолил, замещенный алкилом, гидрокси, amino или галогеналкилом;

p представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3 и 4; и

n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 и 3.

20 В другом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, или таутомер, или пролекарство указанного соединения, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент (такой как фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель).

25 В другом аспекте настоящее изобретение относится к получению соединений формулы (I).

30 В другом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, или таутомер, или пролекарство указанного соединения для лечения заболеваний или расстройств, которые зависят от или опосредованы SMARCA2 и/или SMARCA4.

В другом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, или таутомер, или пролекарство указанного соединения для лечения или замедления прогрессирования заболевания или расстройства, при котором
5 деградация белков SMARCA2 и/или SMARCA4 обеспечивает преимущество, например, рака.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ деградации белка-мишени, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера,
10 или таутомера, или пролекарства указанного соединения, при этом указанное соединение эффективно для деградации белка-мишени.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения субъекта, страдающего раком, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера,
15 или таутомера, или пролекарства указанного соединения.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ ингибирования роста опухоли у субъекта, страдающего раком, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера, или таутомера, или пролекарства указанного соединения.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено применение соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера, или таутомера, или пролекарства указанного соединения для получения лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, которые зависят от или опосредованы SMARCA2 и/или SMARCA4.

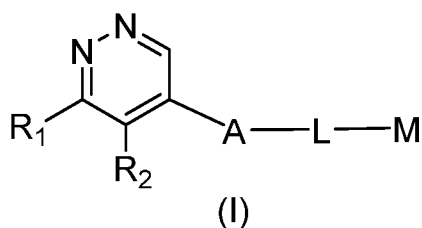
25

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Согласно настоящему изобретению предложены б-замещенные пиридазиновые соединения, называемые соединением формулы (I), подходящие в качестве деструкторов SMARCA2 и/или SMARCA4, и для лечения состояний, зависящих от
30 SMARCA2 и/или SMARCA4 или опосредованных ими. Кроме того, согласно настоящему изобретению предложены фармацевтические композиции, содержащие указанное соединение или стереоизомер, или таутомер, или пролекарство указанного соединения в качестве терапевтических агентов.

Каждый вариант реализации представлен с целью объяснения настоящего изобретения, а не с целью ограничения настоящего изобретения. Фактически, специалисту в данной области техники будут понятны различные модификации и изменения, которые можно осуществить в соединениях, композициях и способах согласно настоящему описанию, не выходя за рамки объема или сущности настоящего изобретения. Например, признаки, показанные или описанные как часть одного варианта реализации, можно применить к другому варианту реализации для получения еще одного варианта реализации. Предполагается, таким образом, что настоящее изобретение включает такие модификации и изменения и их эквиваленты. Другие объекты, признаки и аспекты настоящего изобретения раскрыты или в явной форме представлены в следующем подробном описании. Среднему специалисту в данной области техники понятно, что настоящее обсуждение представляет собой описание примеров вариантов реализации и не должно рассматриваться как ограничение более широких аспектов настоящего изобретения.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I),



или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, или таутомер, или пролекарство указанного соединения;

где

A представляет собой 5-6-членный гетероариленил или 6-членный ариленил, где ариленил и гетероариленил замещены 1, 2 или 3 заместителями Ra;

Ra представляет собой водород, гидроксигруппу, гидроксильную группу, галоген, алкокси, алкил, галогеналкил, галогеналкокси, амино, алкиламино или циано;

R₁ представляет собой галоген, алкил, галогеналкил, алкенил, алкокси, гидроксигруппу, гидроксильную группу, -COOR_b, -CON(R_b)₂, 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил; причем арил и гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из оксо, гидроксигруппы, алкокси, галогена, алкила, галогена, амино, -ONa, -COOR_c и -OCOR_c;

Rb и Rc в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил или аминоалкил;

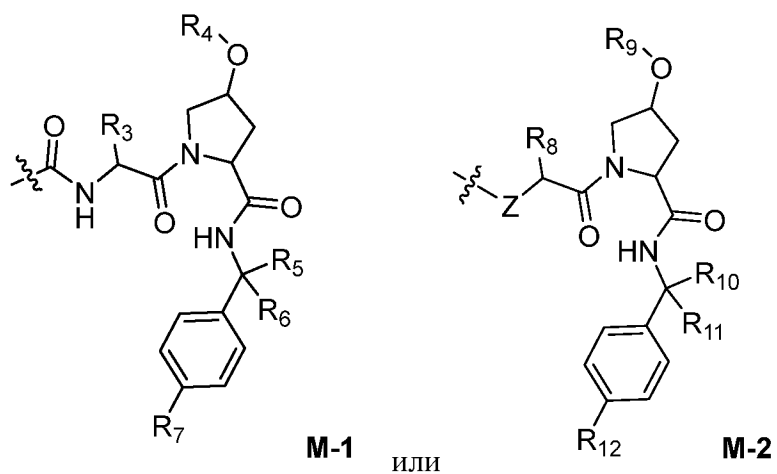
R₂ представляет собой водород, гидрокси, гидроксилалкил, галоген, алкокси, алкил, галогеналкил или циано;

5 L представляет собой химическую связь, -O-(CH₂)_p-, -O-(CH₂)_p-O-, -C≡C-алкиленил-, -NR_x-(CH₂)_p-, -NR_x-(CH₂)_p-O-, -NR_x-(CH₂)_p-C≡C-, -NR_x-(3-10-членный гетероциклоалкиленил)-(CR_xR_y)_n-, -(3-10-членный гетероциклоалкиленил)-(CR_xR_y)_n-, -(3-10-членный гетероциклоалкиленил)-(CR_xR_y)_n или -O-(3-10-членный гетероциклоалкиленил)-(CR_xR_y)_n; где циклоалкиленил и гетероциклоалкиленил замещены 1, 2 или 3 заместителями Rd; и где левая сторона L присоединена к А, а правая сторона L присоединена к М;

Rd в каждом случае независимо выбран из водорода, гидрокси, галогена, алкокси, алкила, галогеналкила, амино, алкиламино и циано;

R_x и R_y в каждом случае независимо выбраны из водорода, алкила и галогена;

15 М выбран из М-1 и М-2:



где

Z представляет собой 5-6-членный гетероариленил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из гидрокси, галогена, алкила, гетероалкила, галогеналкила, гидроксилалкила, аминоалкила и аминоалкинила; при этом аминоалкил и аминоалкинил необязательно замещены 1 или 2 заместителями, выбранными из алкила и -COCH₃;

R₃ и R₈ независимо представляют собой алкил, ацил, гетероалкил, галогеналкил, гидроксиалкил или аминокалкил;

R₄ и R₉ независимо представляют собой водород, алкил, гетероалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминокалкил, -СО-аминокалкил или ацил; причем алкил
5 необязательно замещен -OCOR' или -OP(O)(OR'')₂;

R' и R'' независимо выбраны из водорода и алкила;

R₅, R₆, R₁₀ и R₁₁ независимо представляют собой водород, алкил, галоген, гетероалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминокалкил-, -CONRuRv, ацил, -Na, -
алкил-гетероциклоалкил и -гетероалкил-гетероциклоалкил; причем аминокалкил и
10 гетероциклоалкил являются необязательно замещенными 1 или 2 заместителями, выбранными из алкила и -COCH₃; или

R₅ и R₆ вместе с атомом С, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный алкилом или -COCH₃; или R₁₀
и R₁₁ вместе с атомом С, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный
15 гетероциклоалкил, необязательно замещенный алкилом или -COCH₃;

Ru и Rv независимо представляют собой водород, алкил, 4-6-членный циклоалкил или 6-членный арил;

R₇ и R₁₂ представляет собой тиазолил, замещенный алкилом, гидрокси, амино или галогеналкилом;

р представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3 и 4; и

п представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 и 3.

В одном варианте реализации R₁ представляет собой галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, гидрокси, гидроксиалкил, 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил; где арил и гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами,
25 независимо выбранными из оксо, гидрокси, алкокси, галогена, алкила, галогеналкила и амино;

В одном варианте реализации R₁ представляет собой галоген, гидрокси, -CH₂OH, -COOH, -COOCH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил; при этом арил и гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами,
30 независимо выбранными из гидрокси, алкокси, галогена, алкила и галогеналкила.

В одном варианте реализации R_1 представляет собой галоген, гидроксигруппу, 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил; при этом арил и гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из гидроксигруппы, алкоксигруппы, галогена, алкила, галогеналкила, $-\text{OCOCH}_3$ и $-\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$.

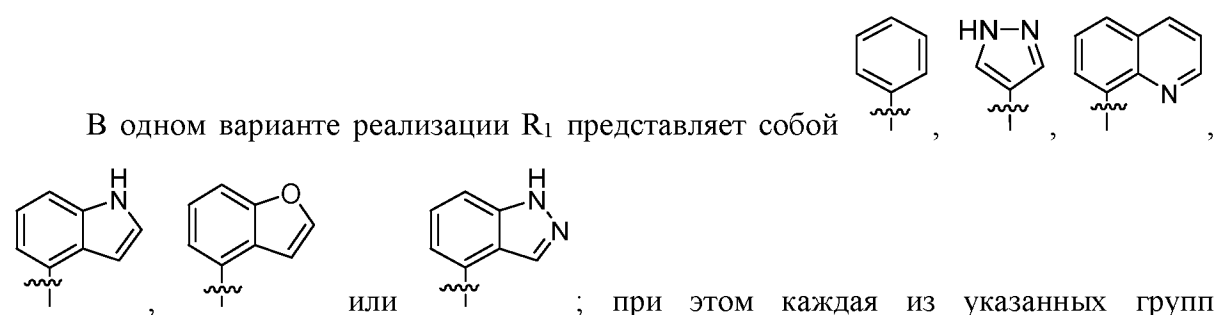
5 В одном варианте реализации R_1 представляет собой галоген, гидроксигруппу, 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил; где арил и гетероарил необязательно замещены 1 или 2 группами, независимо выбранными из алкила, гидроксигруппы, алкоксигруппы, галогена и галогеналкила.

10 В одном варианте реализации R_1 представляет собой 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил; где арил и гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из алкила, гидроксигруппы, алкоксигруппы, галогена и галогеналкила.

15 В одном варианте реализации R_1 представляет собой 6-10-членный арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из алкила, гидроксигруппы, алкоксигруппы, галогена и галогеналкила.

В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1 или 2 группами, независимо выбранными из гидроксигруппы, алкила, галогеналкила и галогена.

20 В одном варианте реализации R_1 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из алкила, гидроксигруппы, алкоксигруппы, галогена и галогеналкила.



25 необязательно замещена 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из гидроксигруппы, алкила, галогеналкила и галогена.

В одном варианте реализации R_2 представляет собой водород, гидроксигруппу, гидроксилалкил, галоген, алкоксигруппу, алкил или галогеналкил.

В одном варианте реализации R_2 представляет собой водород, гидроксигруппа, галоген, алкокси, алкил или галогеналкил.

В одном варианте реализации R_2 независимо представляет собой водород или галоген.

5 В одном варианте реализации A представляет собой фениленил, замещенный 1 или 2 заместителями R_a .

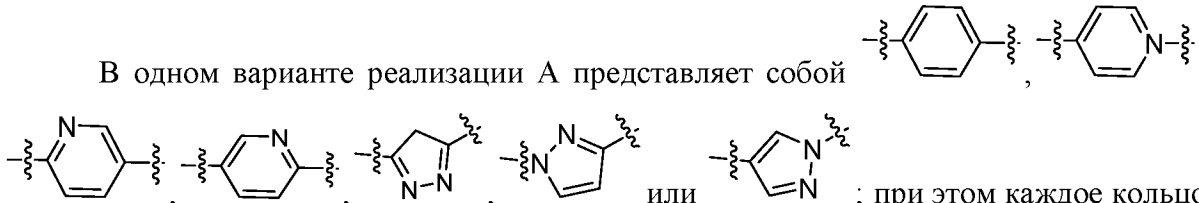
В одном варианте реализации A представляет собой 5-6-членный гетероариленил, замещенный 1 или 2 заместителями R_a .

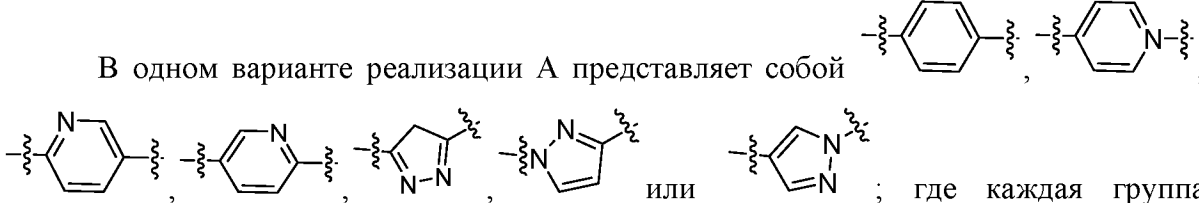
10 В одном варианте реализации A представляет собой фениленил, фураниленил, тиениленил, пирролиленил, имидазолиленил, оксазолиленил, изоксазолиленил, тиазолиленил, изотиазолиленил, 1H-тетразолиленил, оксадиазолиленил, триазолиленил, пиразолиленил, пиридиленил, пиримидиниленил, пиразиниленил, пиридазиниленил, 1,2,3-триазиниленил, 1,2,4-триазиниленил или 1,3,5-триазиниленил; при этом каждая группа обязательно замещена 1 или 2 заместителями R_a .

15 В одном варианте реализации A представляет собой фениленил, пиридиленил, пиримидиниленил, пиразиниленил или пиридазиниленил; при этом каждая группа обязательно замещена 1, 2 или 3 заместителями R_a .

20 В одном варианте реализации A представляет собой фениленил, фураниленил, тиениленил, пирролиленил, имидазолиленил, оксазолиленил, изоксазолиленил, тиазолиленил, изотиазолиленил, 1H-тетразолиленил, оксадиазолиленил, триазолиленил, пиразолиленил, пиридиленил, пиримидиниленил, пиразиниленил, пиридазиниленил, 1,2,3-триазиниленил, 1,2,4-триазиниленил или 1,3,5-триазиниленил; где каждая из указанных групп замещена 1 или 2 заместителями, выбранными из водорода, гидроксигруппы, гидроксильной группы, галогена, алкокси, алкила, галогеналкила, галогеналкокси, амина, алкиламина или циано.

25 В одном варианте реализации A представляет собой фениленил, пиридиленил, пиримидиниленил или пиразиниленил, где фениленил, пиридиленил, пиримидиниленил и пиразиниленил обязательно замещены 1 или 2 заместителями, выбранными из гидроксигруппы, гидроксильной группы, галогена, алкокси, алкила, галогеналкила, галогеналкокси, амина, алкиламина или циано.

В одном варианте реализации А представляет собой  , при этом каждое кольцо необязательно замещено 1 или 2 заместителями Ra; и при этом левая сторона А присоединена к пиридазиновому кольцу, а правая сторона кольца присоединена к L.

5 В одном варианте реализации А представляет собой  ; где каждая группа необязательно замещена 1 или 2 заместителями, выбранными из водорода, гидрокси, гидроксилкила, галогена, алкокси, алкила, галогеналкила, галогеналкокси, amino, алкиламино и циано; и где левая сторона А присоединена к пиридазиновому кольцу, а правая сторона кольца присоединена к L.

10

В одном варианте реализации L представляет собой химическую связь, -O-(CH₂)_p-, -O-(CH₂)_p-O-, -NR_x-(CH₂)_p-, -NR_x-(CH₂)_p-O-, -NR_x-(3-10-членный гетероциклоалкиленил)-(CR_xR_y)_n-, (3-10-членный циклоалкиленил)-(CR_xR_y)_n-, (3-10-членный гетероциклоалкиленил)-(CR_xR_y)_n или -O-(3-10-членный гетероциклоалкиленил)-(CR_xR_y)_n-; при этом циклоалкиленил и гетероциклоалкиленил замещены 1 или 2 заместителями Rd.

15

В одном варианте реализации L представляет собой химическую связь, и M присоединен к А. В одном варианте реализации L представляет собой -O-(CH₂)_p-. Согласно одному варианту реализации L представляет собой -O-CH₂-. В одном варианте реализации L представляет собой -O-CH₂CH₂-. В одном варианте реализации L представляет собой -O-CH₂CH₂CH₂-. В одном варианте реализации L представляет собой -O-CH₂CH₂CH₂CH₂-. В одном варианте реализации L представляет собой -O-(CH₂)_p-O- или -C≡C-алкиленил-. В одном варианте реализации L представляет собой -O-CH₂CH₂CH₂CH₂-O-. В одном варианте реализации L представляет собой -O-CH₂CH₂-O-. В одном варианте реализации L представляет собой -O-CH₂-O-. В одном варианте реализации L представляет собой -C≡C-(CH₂)₁₋₄-. В одном варианте реализации L представляет собой -C≡C-CH₂-. В одном варианте реализации L представляет собой -

20

25

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-}$, $\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-O-}$, $\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-}$, $\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-}$ или $\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-}$.

В одном варианте реализации L представляет собой $\text{-NR}_x\text{-(3-10-членный гетероциклоалкиленил)-(CR}_x\text{R}_y)_n\text{-}$, (3-10-членный циклоалкиленил)-(CR_xR_y)_n-, (3-10-членный гетероциклоалкиленил)-(CR_xR_y)_n или -O-(3-10-членный гетероциклоалкиленил)-(CR_xR_y)_n-; при этом циклоалкиленил и гетероциклоалкиленил замещены 1 или 2 заместителями Rd.

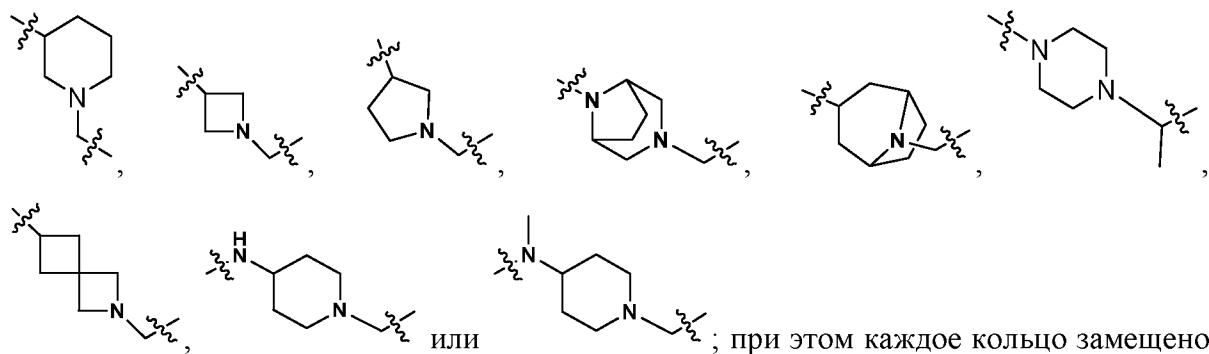
В одном варианте реализации L представляет собой $\text{-NR}_x\text{-(3-10-членный гетероциклоалкиленил)-(CR}_x\text{R}_y)_{0-3}$. В одном варианте реализации L представляет собой $\text{-NH-(3-10-членный гетероциклоалкиленил)-(CR}_x\text{R}_y)_{0-3}$. В одном варианте реализации L представляет собой $\text{-N(CH}_3\text{)-(3-10-членный гетероциклоалкиленил)-(CR}_x\text{R}_y)_{0-3}$; при этом гетероциклоалкиленил необязательно замещен 1 или 2 заместителями Rd.

В одном варианте реализации L представляет собой (3-10-членный циклоалкиленил)-(CR_xR_y)₀₋₃; при этом циклоалкиленил необязательно замещен 1 или 2 заместителями Rd.

В одном варианте реализации L представляет собой 3-10-членный гетероциклоалкиленил-(CR_xR_y)₀₋₃; при этом гетероциклоалкиленил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями Rd.

В одном варианте реализации L представляет собой -O-(3-10-членный гетероциклоалкиленил)-(CR_xR_y)₀₋₃; при этом гетероциклоалкиленил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями Rd.

В одном варианте реализации L представляет собой $\text{-NR}_x\text{-(3-10-членный гетероциклоалкиленил)-(CR}_x\text{R}_y)_{0-3}$. $\text{-NH-(3-10-членный гетероциклоалкиленил)-(CR}_x\text{R}_y)_{0-3}$ или $\text{-N(CH}_3\text{)-(3-10-членный гетероциклоалкиленил)-(CR}_x\text{R}_y)_{0-3}$; где гетероциклоалкиленил выбран из пиперидиниленила, пиперазиниленила, азетидиниленила, пирролидиниленила, тетрагидропиридиниленила, диазабиициклооктаниленила, азабициклооктаниленила, азаспирогептаниленила, тетрагидропиранила, тетрагидропиридазиниленила, морфолиниленила, тиоморфолиниленила, 1,4-диоксаниленила, диоксидотиоморфолиниленила, оксапиперазиниленила, оксапиперидиниленила, тетрагидропираниленила, дигидропираниленила и дигидропиримидиниленила, при этом каждая из указанных групп замещена 1 или 2 заместителями Rd.



1 или 2 заместителями R_d.

В одном варианте реализации соединения формулы (I),

5 А представляет собой 5-6-членный гетероариленил или 6-членный ариленил; где ариленил и гетероариленил замещены 1, 2 или 3 заместителями R_a;

R_a представляет собой водород, гидроксигруппу, гидроксильную группу, галоген, алкокси, алкил, галогеналкил, галогеналкокси, амино, алкиламино или циано;

10 R₁ представляет собой галоген, алкил, галогеналкил, алкенил, алкокси, гидроксигруппу, гидроксильную группу, -COOR_b, -CON(R_b)₂, 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил; причем арил и гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из оксо, гидроксигруппы, алкокси, галогена, алкила, галогеналкила, амино, -ONa, -COOR_c и -OCOR_c;

15 R_b и R_c в каждом случае независимо выбраны из водорода, алкила или аминоалкила;

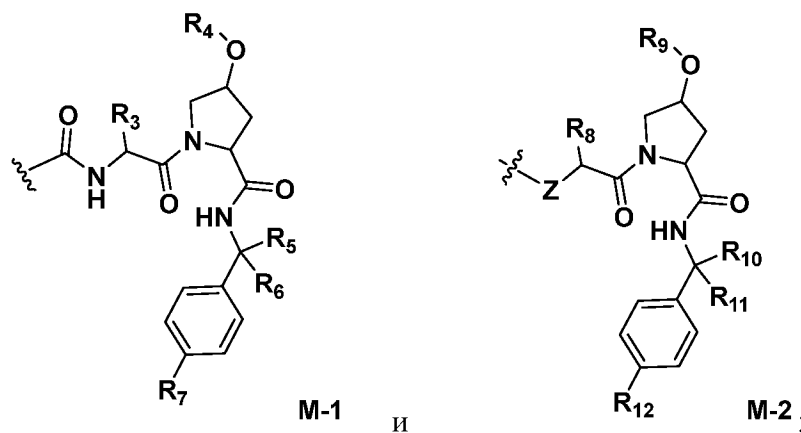
R₂ представляет собой водород, гидроксигруппу, гидроксильную группу, галоген, алкокси, алкил, галогеналкил или циано;

20 L представляет собой химическую связь, -O-(CH₂)_p-, -O-(CH₂)_p-O-, -C≡C-алкиленил-, 6-членный гетероциклоалкиленил или 6-членный гетероциклоалкиленил-(CR_xRY)_n-; при этом гетероциклоалкиленил замещен 1, 2 или 3 заместителями R_d;

R_d в каждом случае независимо выбран из водорода, гидроксигруппы, галогена, алкокси, алкила, галогеналкила, амино, алкиламино и циано;

R_x и R_y в каждом случае независимо выбраны из водорода и алкила;

M выбран из:



где

Z представляет собой 5-6-членный гетероариленил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из гидроксигруппы, галогена, алкила, гетероалкила, галогеналкила, гидроксиалкила, аминоалкила и аминоалкинила, при этом аминоалкил и аминоалкинил необязательно замещены 1 или 2 заместителями, выбранными из алкила и $-\text{COCH}_3$;

R_3 и R_8 независимо представляют собой алкил, ацил, гетероалкил, галогеналкил, гидроксиалкил или аминоалкил;

R_4 и R_9 независимо представляют собой водород, алкил, гетероалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, аминоалкил, $-\text{CO}$ -аминоалкил или ацил; причем алкил необязательно замещен $-\text{OCOR}'$ или $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}'')$;

R' и R'' независимо выбраны из водорода и алкила;

R_5 , R_6 , R_{10} и R_{11} независимо выбраны из водорода, алкила, галогена, гетероалкила, галогеналкила, гидроксиалкила, аминоалкила, $-\text{CONR}_u\text{R}_v$, ацила, $-\text{Na}$, алкилгетероциклоалкила и гетероалкилгетероциклоалкила; причем аминоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены 1 или 2 заместителями, выбранными из алкила и $-\text{COCH}_3$; или

R_5 и R_6 вместе с атомом C, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный алкилом или $-\text{COCH}_3$; или R_{10} и R_{11} вместе с атомом C, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный алкилом или $-\text{COCH}_3$;

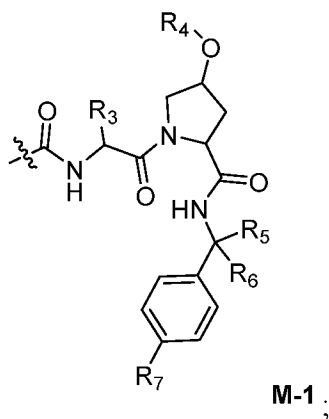
R_u и R_v независимо представляют собой водород, алкил, 4-6-членный циклоалкил или 6-членный арил;

R_7 и R_{12} независимо представляют собой тиазолил, замещенный алкилом, гидроксиль, амино или галогеналкилом;

p представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2;

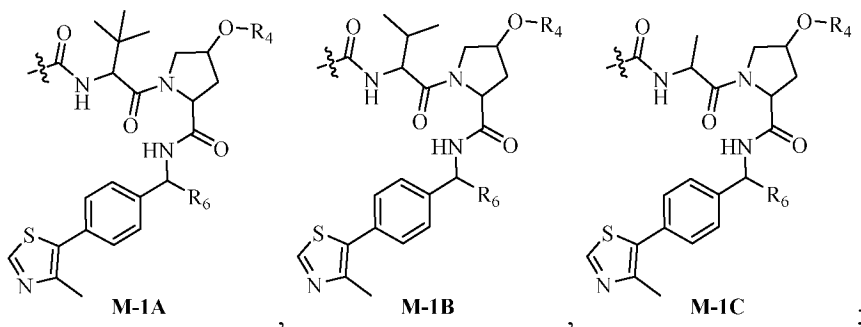
n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3.

5 В одном из вариантов реализации M представляет собой M-1;



где Z представляет собой оксазолиленил или изоксазолиленил; R_3 представляет собой алкил, галогеналкил или гидроксильалкил; R_4 представляет собой водород, алкил, гетероалкил, галогеналкил, гидроксильалкил или ацил; R_5 и R_6 независимо представляют собой водород, алкил, галоген, галогеналкил, гидроксильалкил или (алкил)-аминоалкил-; и R_7 представляет собой тиазолил, замещенный алкилом.

В одном варианте реализации M выбран из M-1A, M-1B и M-1C:



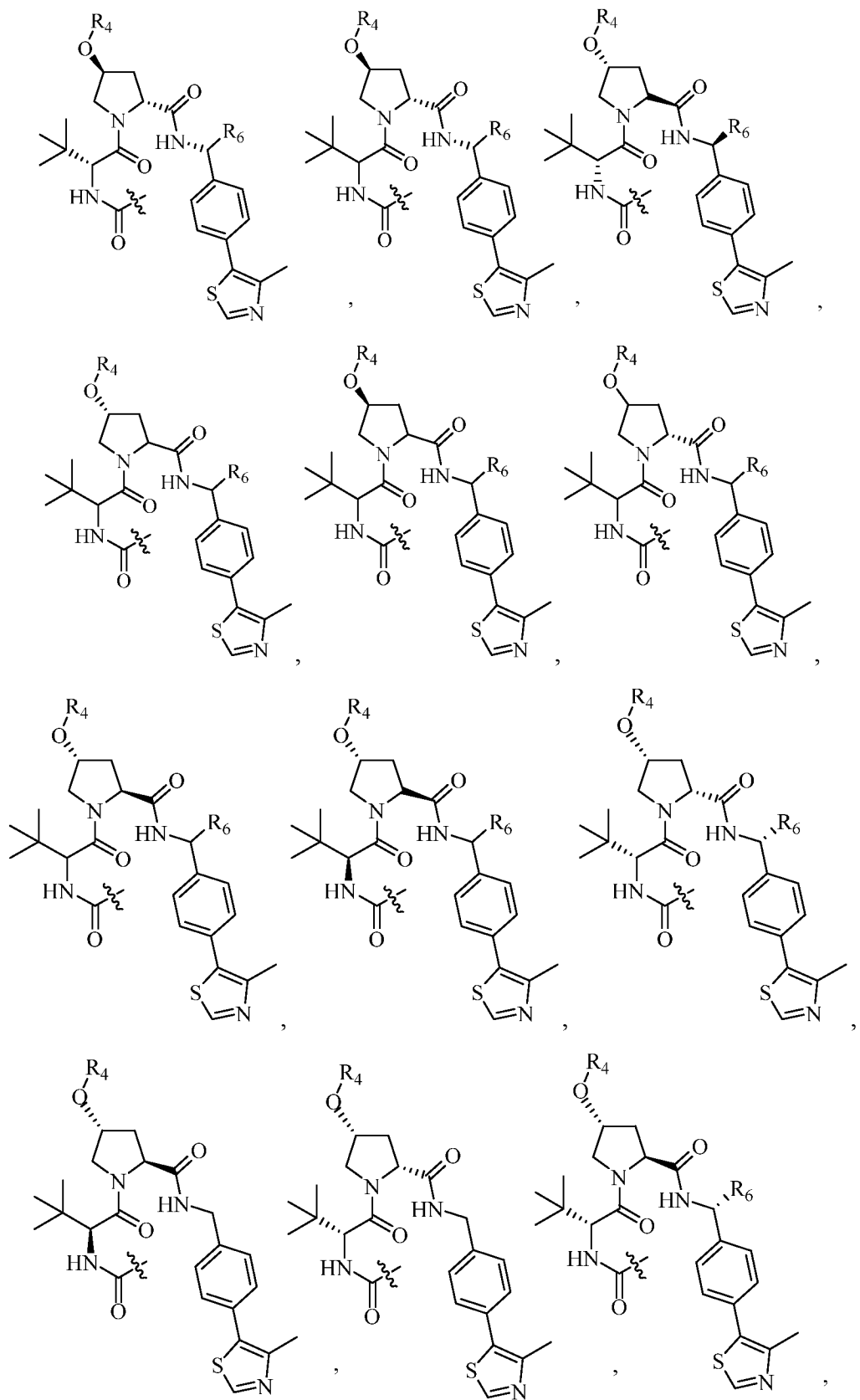
где

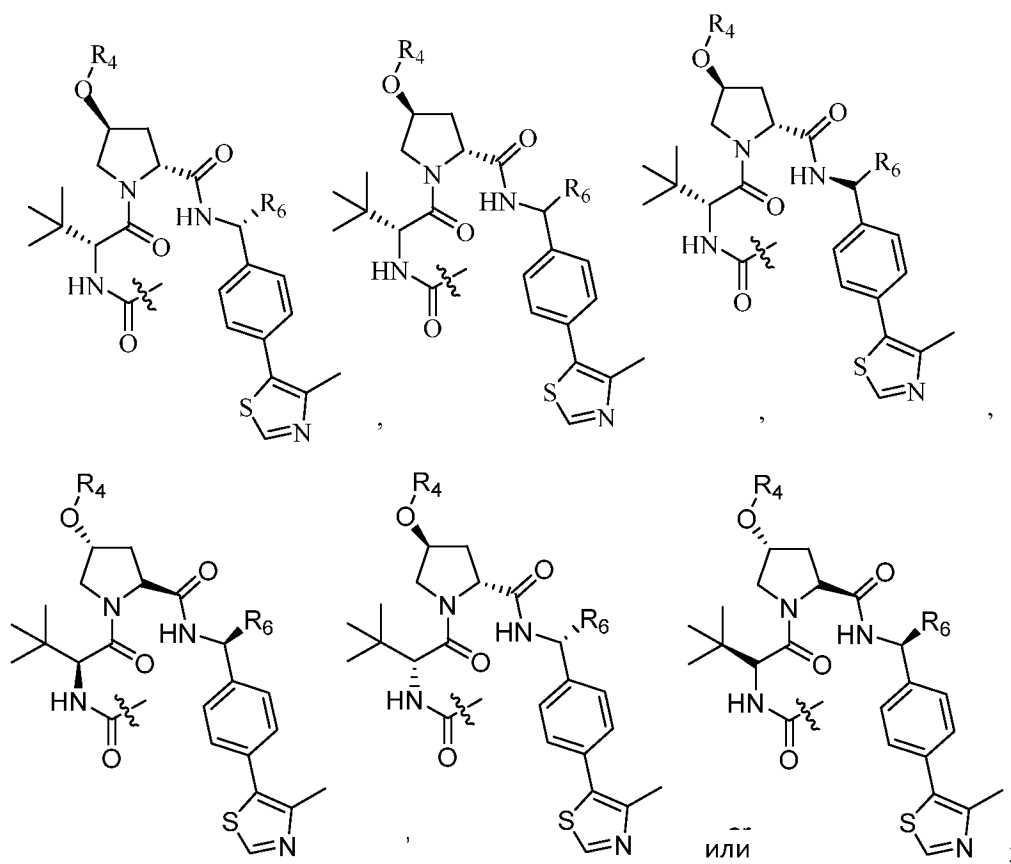
15 R_4 представляет собой водород, алкил, ацил или $-Na$; при этом алкил обязательно замещен $-OCOR'$ или $-OP(O)(OR'')_2$;

R' и R'' независимо выбраны из водорода и алкила; и

20 R_6 представляет собой водород, алкил, гидроксильалкил, аминоалкил или галогеналкил; при этом аминоалкил обязательно замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из алкила и $-COCH_3$.

В одном варианте реализации M-1A представляет собой





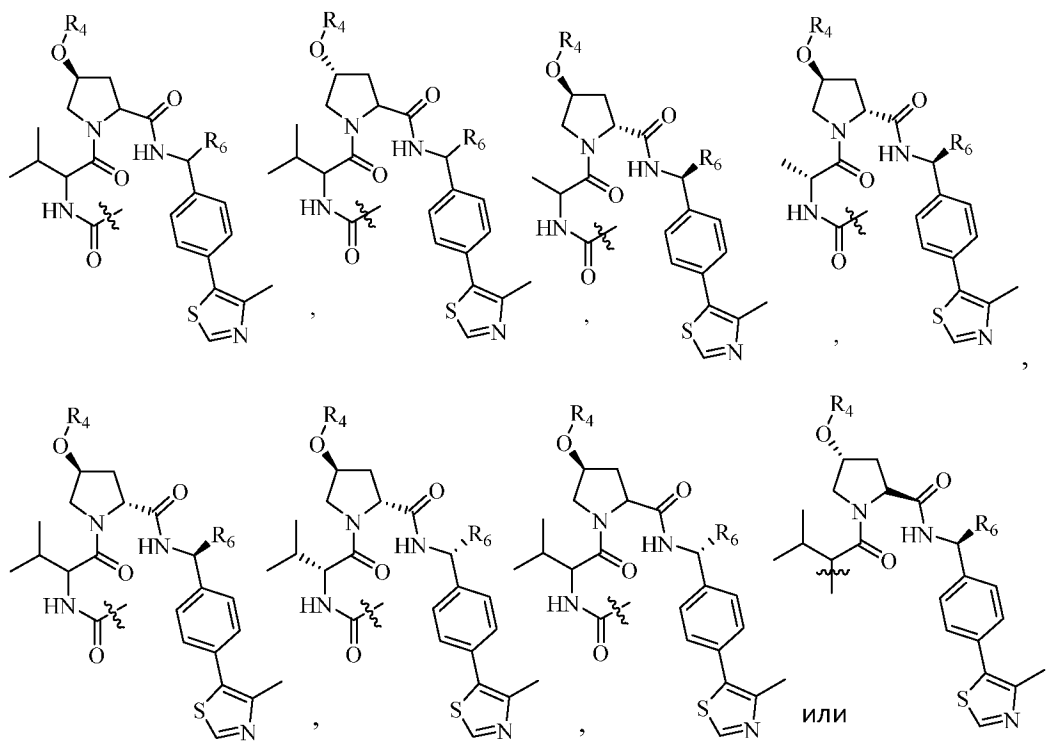
где

5 R_4 выбран из водорода, алкила, ацила и $-Na$; при этом алкил необязательно замещен $-OCOR'$ и $-OP(O)(OR'')_2$;

R' и R'' независимо выбраны из водорода и алкила; и

R_6 выбран из водорода, алкила, галогеналкила, гидроксилалкила или аминоалкила; при этом аминоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из алкила и $-COCH_3$.

10 В одном из вариантов реализации М-1В и М-1С представляет собой



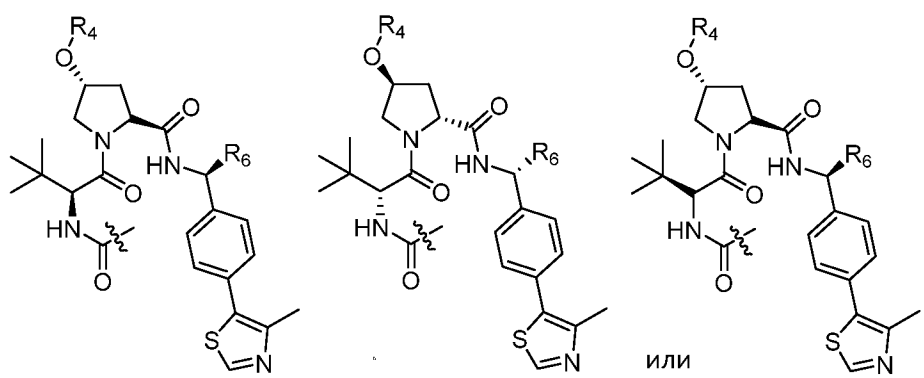
где

5 R_4 выбран из водорода, алкила, ацила и $-Na$; при этом алкил необязательно замещен $-OCOR'$ и $-OP(O)(OR'')_2$;

R' и R'' независимо выбраны из водорода и алкила; и

R_6 выбран из водорода, алкила, галогеналкила, гидроксилалкила и аминоалкила; при этом аминоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из алкила и $-COCH_3$.

10 В одном из вариантов реализации М-1А представлен формулой:

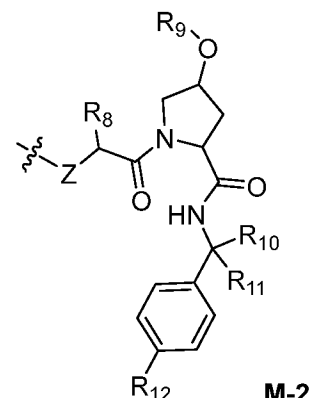
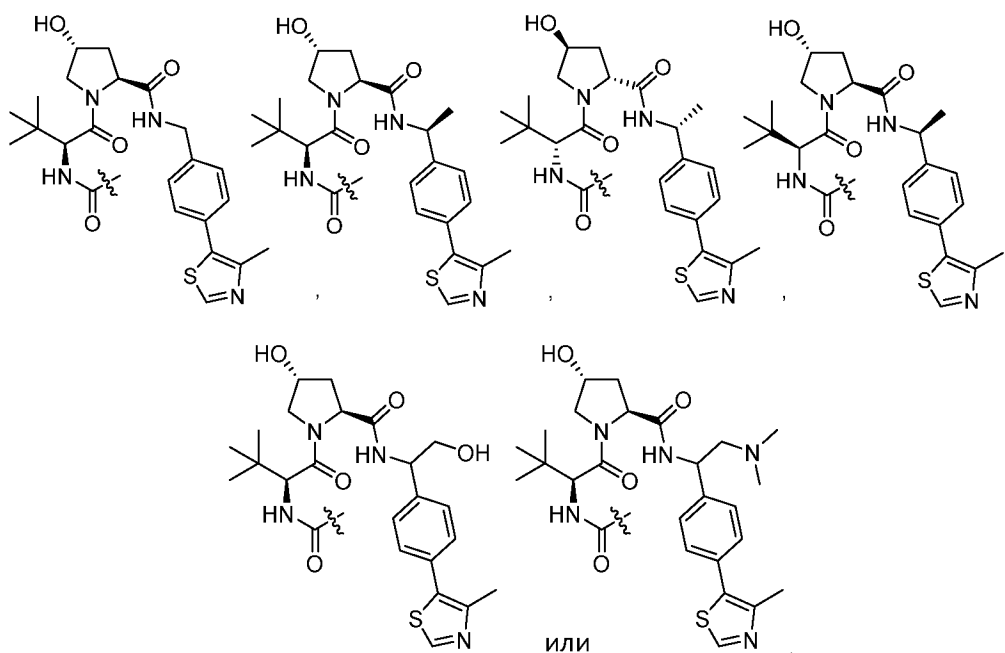


где

R_4 выбран из водорода и алкила; и

R_6 выбран из водорода, гидроксилалкила, (алкил)-аминоалкила- или алкила.

15 В одном из вариантов реализации М-1А представлен структурой:



В одном варианте реализации М представляет собой М-2:

; где R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ и R₁₂ такие, как определено для соединения формулы (I).

5

В одном варианте реализации М представляет собой М-2; где

Z представляет собой 5-6-членный гетероариленил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из гидрокси, галогена, алкила, гетероалкила, галогеналкила, гидроксиалкила, аминоалкила и аминоалкинила; при этом аминоалкил и аминоалкинил необязательно замещены 1 или 2 заместителями, выбранными из алкила и -COCH₃;

10

R₈ представляет собой алкил, ацил, гетероалкил, галогеналкил, гидроксиалкил или аминоалкил;

R₉ представляет собой водород, алкил, ацил или -Na;

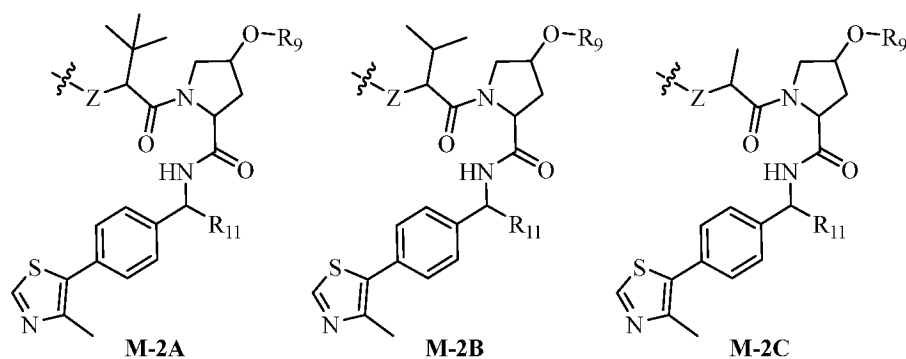
15

R₁₀ и R₁₁ независимо выбраны из водорода, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила и аминоалкила; при этом аминоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из алкила или -COCH₃; и

R_{12} представляет собой 5-6-членный гетероарил, замещенный алкилом, гидроксильной, амино или галогеналкильной группой.

В одном варианте реализации M представляет собой $M-2$; где Z представляет собой оксазолиленил или изоксазолиленил; R_8 представляет собой алкил, галогеналкил или гидроксильный алкил; R_9 представляет собой водород, алкил, гетероалкил, галогеналкил, гидроксильный алкил или ацил; R_{10} и R_{11} независимо представляют собой водород, алкил, галоген, галогеналкил, гидроксильный алкил или (алкил)-аминоалкил-; и R_{12} представляет собой тиазолиленил, замещенный алкилом.

В одном варианте реализации изобретения $M-2$ выбран из $M-2A$, $M-2B$ и $M-2C$:



10

где

Z представляет собой оксазолиленил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из гидроксильной, галогенной, алкильной, гетероалкильной, галогеналкильной, гидроксильной алкильной, аминоалкильной и аминоалкинильной, при этом аминоалкил и аминоалкинил необязательно замещены 1 или 2 заместителями, выбранными из алкила и $-COCH_3$;

15

R_9 представляет собой водород, алкил, ацил или $-Na$; и

20

R_{11} представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гидроксильный алкил или аминоалкил; при этом аминоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из алкила и $-COCH_3$.

В одном варианте реализации M выбран из $M-1A$, $M-1B$, $M-1C$, $M-2A$, $M-2B$ и $M-2C$; где

25

Z представляет собой 5-6-членный гетероариленил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из гидроксильной, галогенной, алкильной, гетероалкильной, галогеналкильной, гидроксильной алкильной, аминоалкильной и аминоалкинильной; при этом аминоалкил и аминоалкинил необязательно замещены 1 или 2 заместителями, выбранными из алкила и $-COCH_3$;

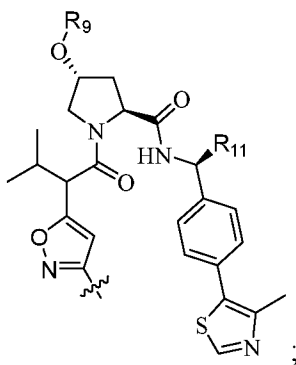
R_4 и R_9 независимо представляет собой водород, алкил, ацил или $-Na$; при этом алкил необязательно замещен $-OCOR'$ или $-OP(O)(OR'')_2$;

R' и R'' независимо выбраны из водорода и алкила; и

R_6 и R_{11} независимо представляют собой водород, алкил, галогеналкил, гидроксилалкил или аминоксилалкил; при этом аминоксилалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из алкила и $-COCH_3$.

В одном варианте реализации Z представляет собой изоксазолиленил, оксазолиленил или пирразолиленил.

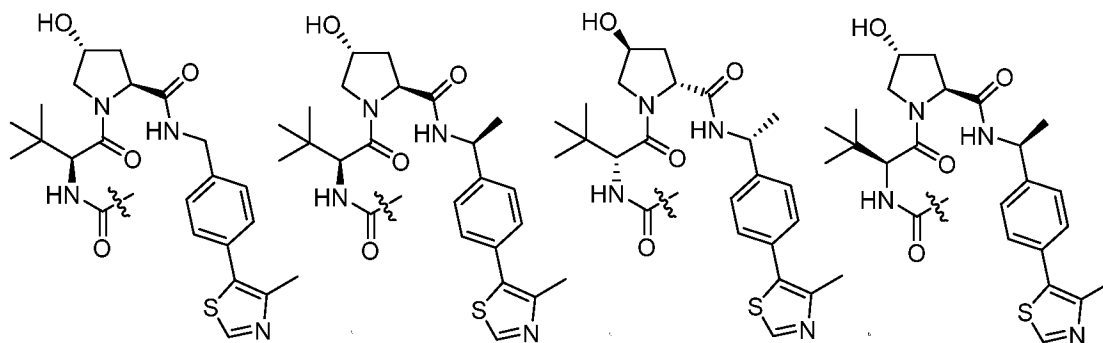
В одном варианте реализации M-2 представлен структурой:



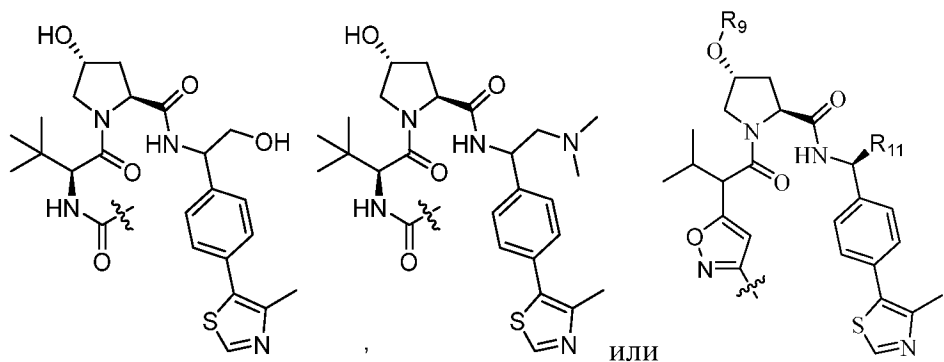
10

где R_9 представляет собой водород; и R_{11} представляет собой водород или алкил.

В одном варианте реализации M представлен структурой:

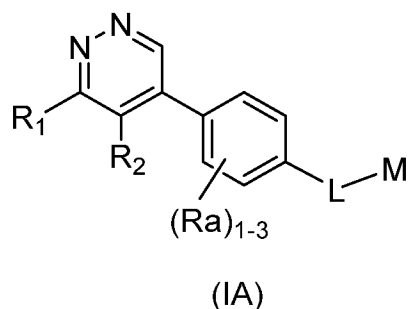


15



В одном варианте реализации, если L представляет собой химическую связь, то M присоединен к A в соединении формулы (I).

В одном варианте реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (IA) или фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, или таутомер, или пролекарство указанного соединения:

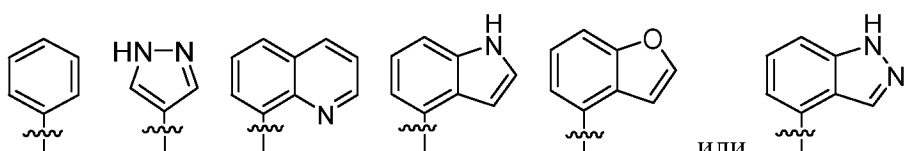
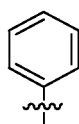
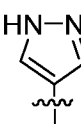
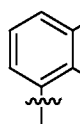
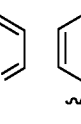
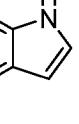
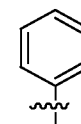


где R₁, R₂, Ra, L и M такие, как определено для соединения формулы (I).

В одном варианте реализации соединения формулы (IA) R₁ представляет собой галоген, гидроксигруппу, 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил; при этом арил и гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из алкила, гидроксигруппы, алкокси, галогена и галогеналкила.

В одном варианте реализации соединения формулы (IA), R₁ представляет собой 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил; при этом арил и гетероарил являются необязательно замещенными 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из алкила, гидроксигруппы, алкокси, галогена и галогеналкила.

В одном варианте реализации соединения формулы (IA), R₁ представляет собой

 -Cl, -OH, , , , ,  или ; при этом каждое кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из алкила, гидроксигруппы, алкокси, галогена и галогеналкила.

В одном варианте реализации соединения формулы (IA) R₂ представляет собой водород, гидроксигруппу, галоген, алкокси, алкил или галогеналкил.

В одном варианте реализации соединения формулы (IA) R₂ представляет собой водород или галоген.

В одном варианте реализации соединения формулы (IA) Ra представляет собой водород, гидроксигруппу, гидроксипропанол, галоген, алкокси, алкил, галогеналкил, галогеналкокси, амина, алкиламина или циано.

В одном варианте реализации соединения формулы (IA), Ra представляет собой водород, гидроксид, гидроксилалкил, галоген, алкокси и галогеналкил.

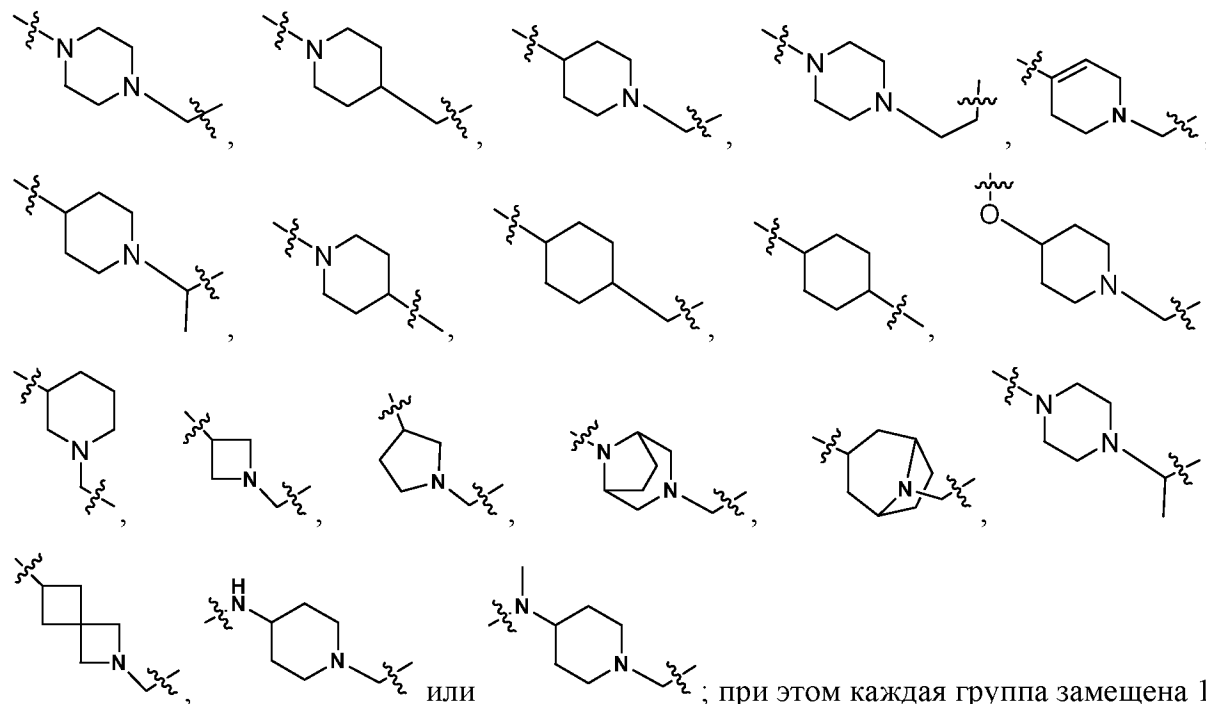
В одном варианте реализации соединения формулы (IA), Ra представляет собой водород, галоген или галогеналкил.

5 В одном варианте реализации соединения формулы (IA) Ra представляет собой водород или галоген.

В одном варианте реализации соединения формулы (IA), L представляет собой химическую связь.

В одном варианте реализации соединения формулы (IA), L представляет собой химическую связь, $-O-(CH_2)_p-$, $-O-(CH_2)_p-O-$, $-NR_x-(CH_2)_p-$, $-NR_x-(CH_2)_p-O-$, $-NR_x-(3-10\text{-членный гетероциклоалкиленил})-(CR_xR_y)_n-$, $(3-10\text{-членный циклоалкиленил})-(CR_xR_y)_n-$, $(3-10\text{-членный гетероциклоалкиленил})-(CR_xR_y)_n$ или $-O-(3-10\text{-членный гетероциклоалкиленил})-(CR_xR_y)_n-$.

В одном варианте реализации соединения формулы (IA) L представляет собой $-O-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-O-CH_2CH_2CH_2-$, $O-CH_2CH_2-O-$, $-O-CH_2CH_2CH_2-O-$, $-NH-CH_2CH_2-O-$, $-N(CH_3)-CH_2CH_2-O-$, $-NH-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-N(CH_3)-CH_2CH_2CH_2CH_2-$,



20 или 2 заместителями Rd. при этом каждая группа замещена 1

В одном варианте реализации соединения формулы (IA), M выбран из M-1 и M-2; где

Z представляет собой оксазолиленил или изоксазолиленил;

R₃ и R₈ независимо представляют собой алкил, галогеналкил или гидроксилалкил;

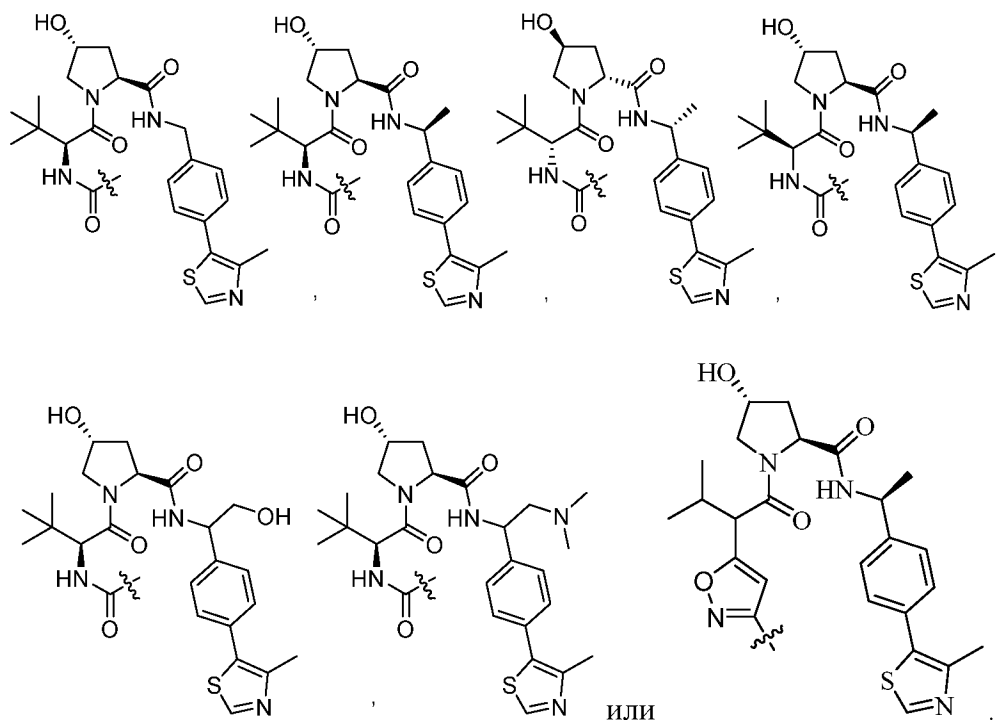
R₄ и R₉ независимо представляют собой водород, алкил, гетероалкил, галогеналкил, гидроксилалкил или ацил;

5 R₅ и R₆ независимо представляют собой водород, алкил, гетероалкил, галогеналкил, гидроксилалкил или (алкил)-аминоалкил-;

R₁₀ и R₁₁ независимо представляют собой водород, алкил, галоген, галогеналкил, гидроксилалкил или (алкил)-аминоалкил-; и

R₇ и R₁₂ представляют собой тиазолил, замещенный алкилом.

10 В одном варианте реализации соединения формулы (IA), M представлено структурой:



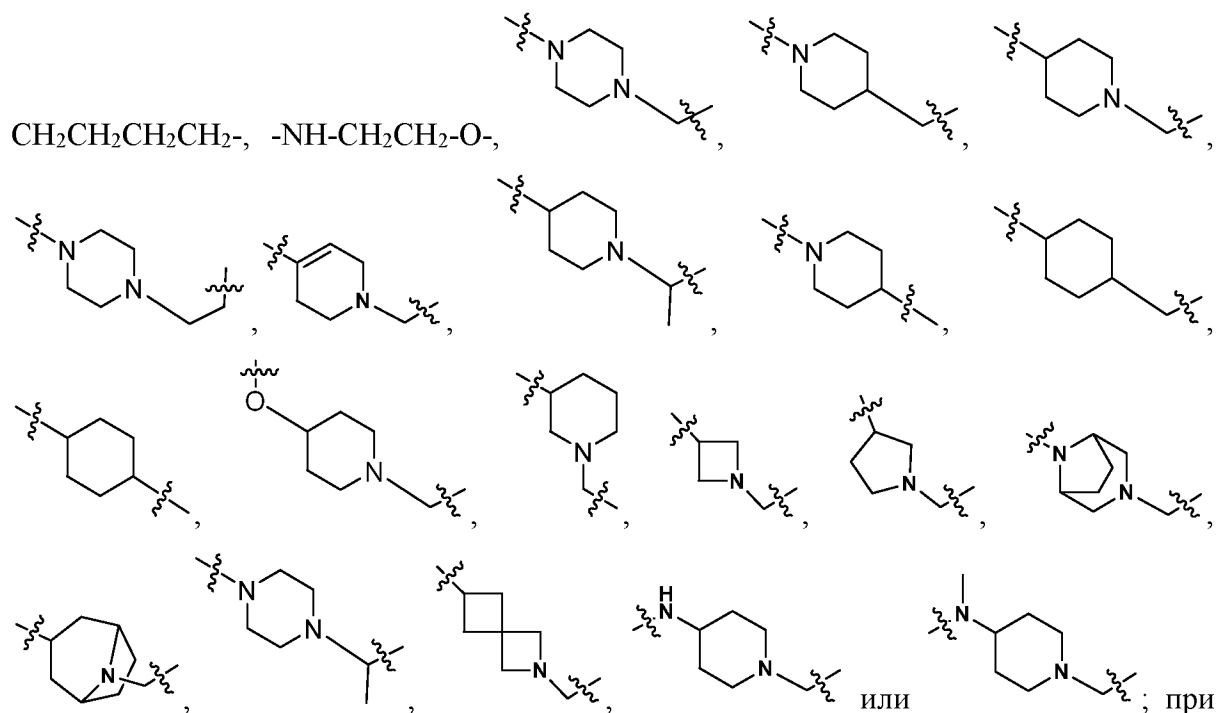
В одном варианте реализации соединения формулы (IA),

15 R₁ представляет собой галоген, гидроксильную группу, 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил; при этом арил и гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из гидроксильной группы, алкокси, галогена, алкила и галогеналкила;

R₂ представляет собой водород или галоген;

20 R_a в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген или галогеналкил;

L представляет собой химическую связь, -O-CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂CH₂-O-, -O-CH₂CH₂CH₂-O-, -NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-, -N(CH₃)-CH₂CH₂-O-, -N(CH₃)-



этом каждая группа замещена 1 или 2 заместителями Rd;

Z представляет собой оксазолиленил или изоксазолиленил;

10 R₃ и R₈ независимо представляют собой алкил, галогеналкил или гидроксисалкил;

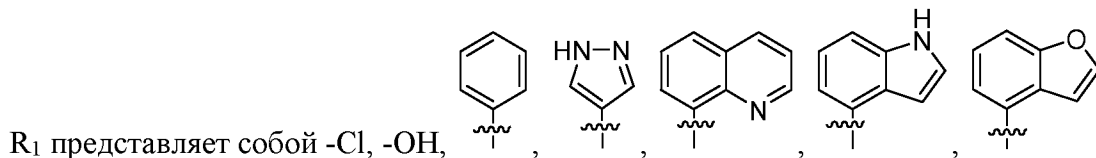
R₄ и R₉ независимо представляют собой водород, алкил, гетероалкил, галогеналкил, гидроксисалкил или ацил;

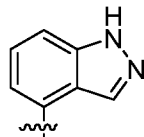
R₅ и R₆ независимо представляют собой водород, алкил, гетероалкил, галогеналкил, гидроксисалкил или (алкил)-аминоалкил-;

15 R₁₀ и R₁₁ независимо представляют собой водород, алкил, галоген, галогеналкил, гидроксисалкил или (алкил)-аминоалкил-; и

R₇ и R₁₂ представляют собой тиазолил, замещенный алкилом.

В одном варианте реализации соединения формулы (IA),

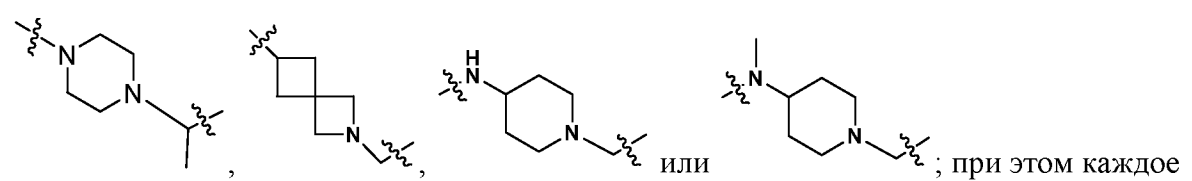
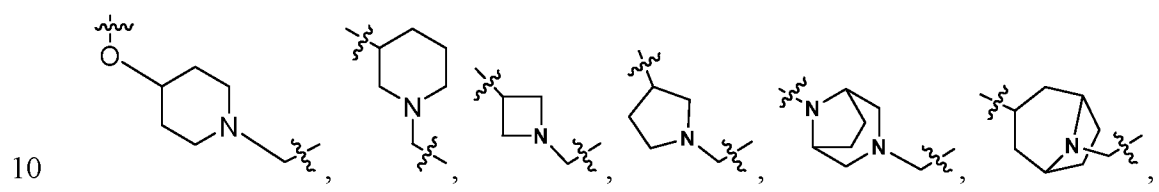
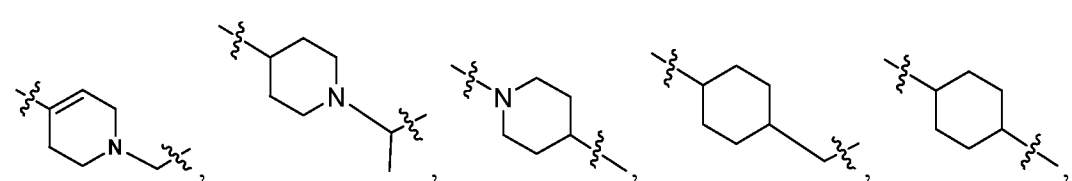
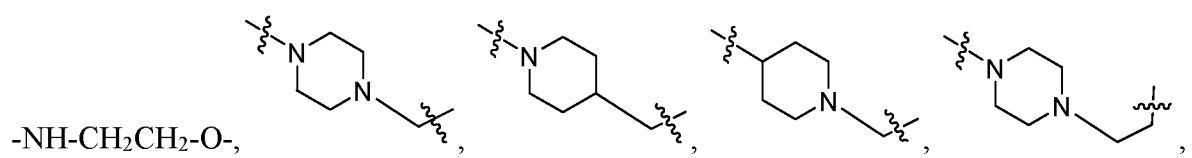


или ; при этом каждое кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из алкила, гидрокси, алкокси, галогена и галогеналкила;

R₂ представляет собой водород или галоген;

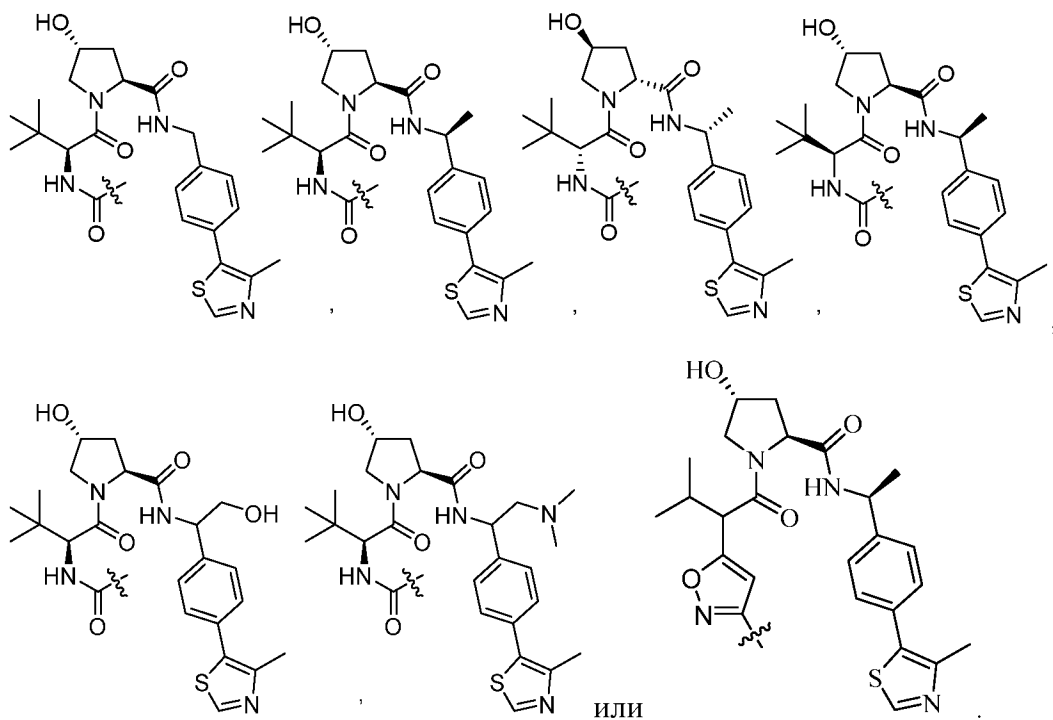
5 Ra представляет собой водород или галоген;

L представляет собой -O-CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂CH₂-O-, -O-CH₂CH₂CH₂-O-, -NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-, -N(CH₃)-CH₂CH₂-O-, -N(CH₃)-CH₂CH₂CH₂CH₂-,

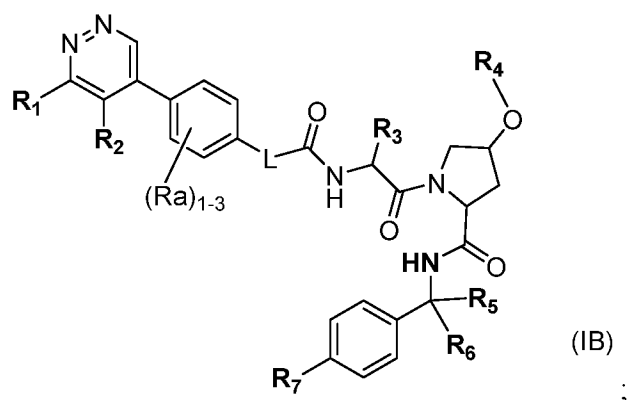


кольцо замещено 1 или 2 заместителями Rd;

M представляет собой

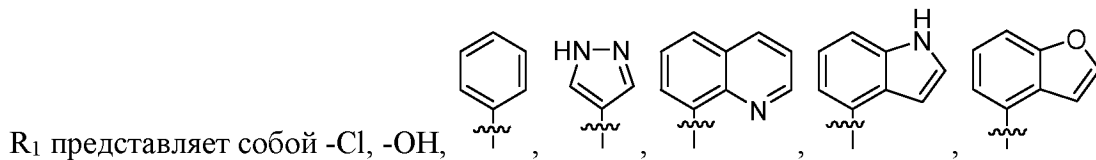


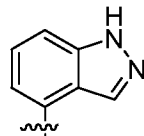
В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (IB) или фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, или таутомер, или пролекарство указанного соединения:



где R₁, R₂, R_a, R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ такие, как определено для соединения формулы (I).

В одном варианте реализации соединения формулы (IB),

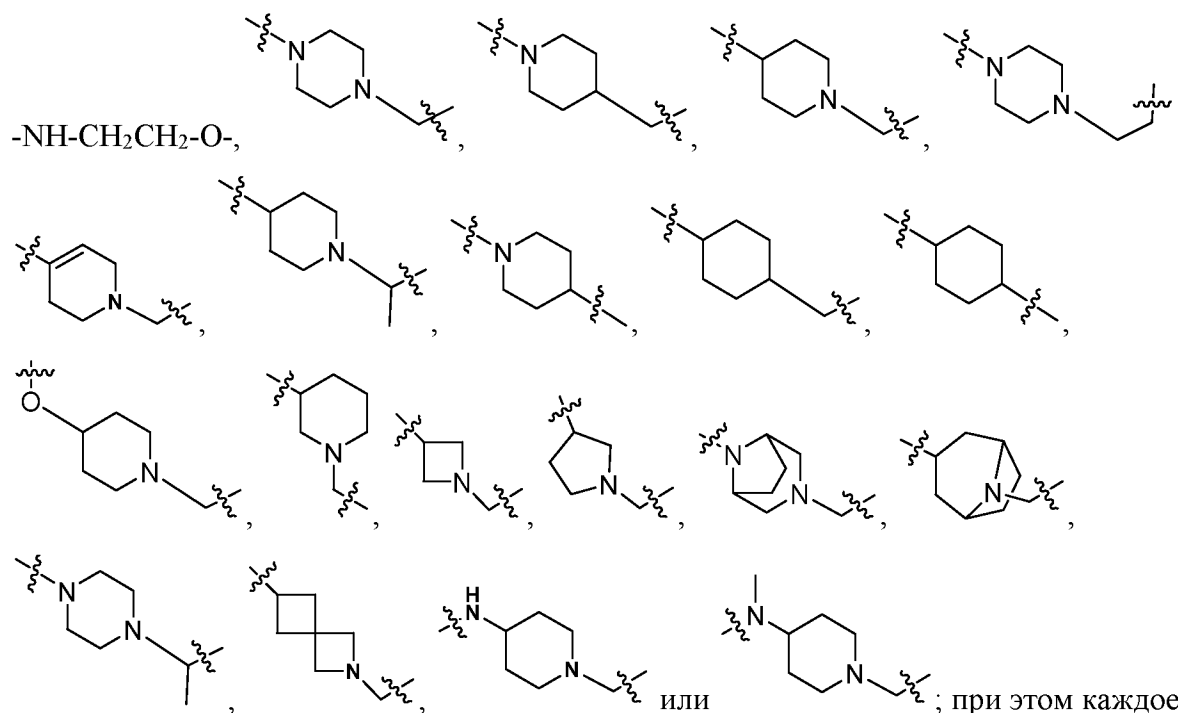


или ; при этом каждое кольцо необязательно замещено 1 или 2 группами, независимо выбранными из алкила, гидрокси и галогена.

В одном варианте реализации соединения формулы (IB), L представляет собой химическую связь, -O-(CH₂)_p-, -O-(CH₂)_p-O-, -NR_x-(CH₂)_p-, -NR_x-(CH₂)_p-O-, -NR_x-(3-10-членный гетероциклоалкиленил)-(CR_xR_y)_n-, (3-10-членный циклоалкиленил)-(CR_xR_y)_n-, (3-10-членный гетероциклоалкиленил)-(CR_xR_y)_n или -O-(3-10-членный гетероциклоалкиленил)-(CR_xR_y)_n-.

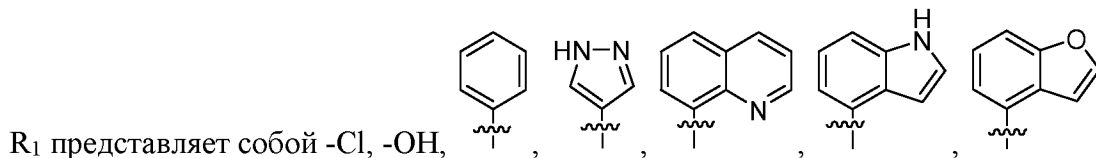
В одном варианте реализации соединения формулы (IA),

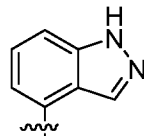
L представляет собой -O-CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂CH₂-O-, -O-CH₂CH₂CH₂-O-, -NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-, -N(CH₃)-CH₂CH₂-O-, -N(CH₃)-CH₂CH₂CH₂CH₂-,



кольцо замещено 1 или 2 заместителями Rd.

В одном варианте реализации соединения формулы (IB),

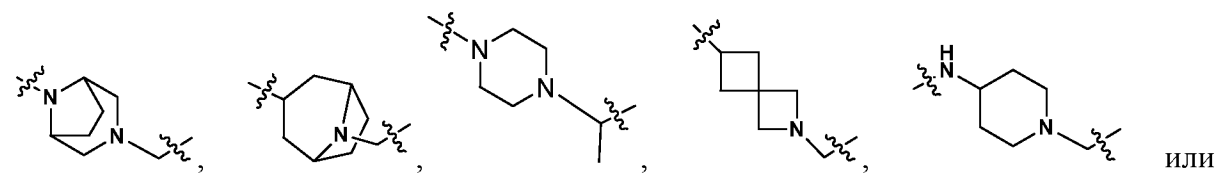
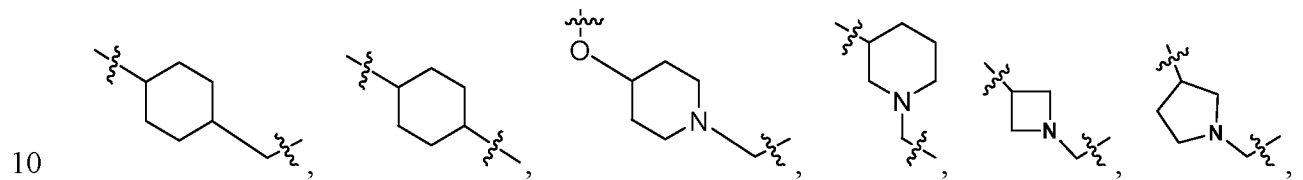
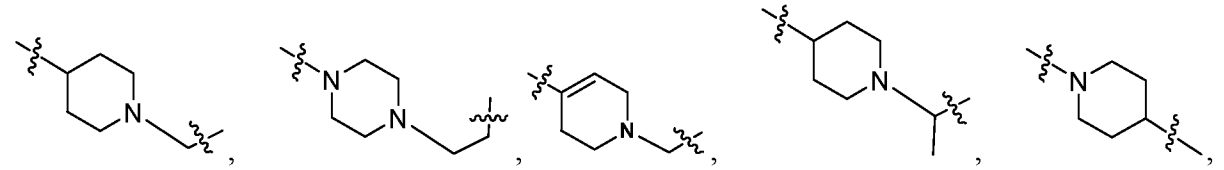
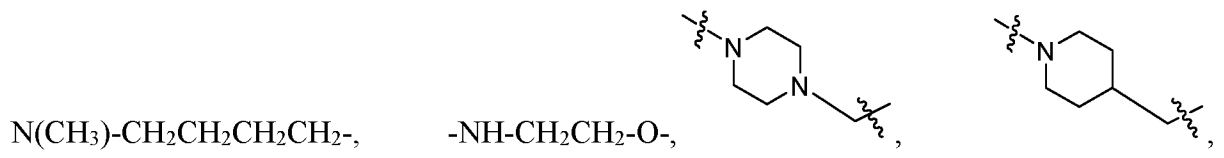


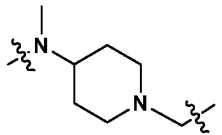
или ; где каждое кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из алкила, гидроксид и галогена;

R₂ представляет собой водород или галоген;

5 R_a представляет собой водород или галоген;

L представляет собой химическую связь, -O-CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂CH₂-O-, -O-CH₂CH₂CH₂-O-, -NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-, -N(CH₃)-CH₂CH₂-O-, -



; при этом каждая группа замещена 1 или 2 заместителями R_d;

R₃ представляет собой алкил;

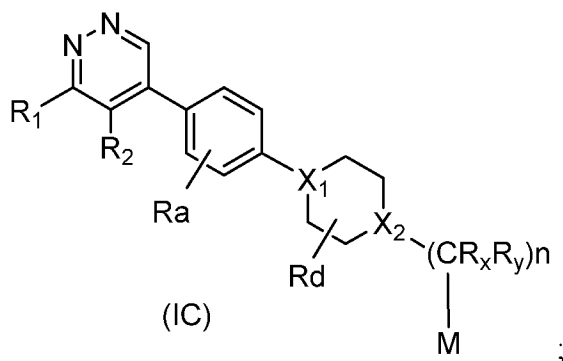
R₄ представляет собой водород или алкил;

15 R₅ представляет собой водород;

R₆ представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, гидроксильный алкил или (алкил)-аминоалкил-; и

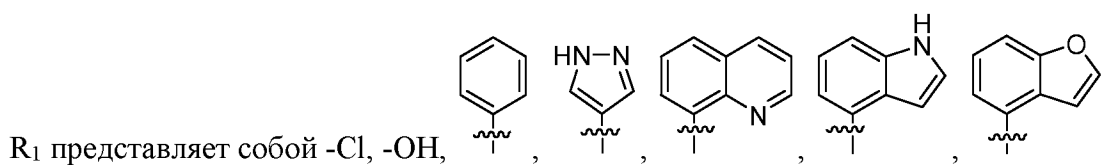
R₇ представляет собой тиазолил, замещенный алкилом.

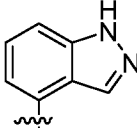
В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (IC) или фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, или таутомер, или пролекарство указанного соединения:



где X₁ и X₂ независимо представляют собой N или C; и R₁, R₂, R_a, R_d, R_x, R_y, X₁, X₂, n и M такие, как определено для соединения формулы (I).

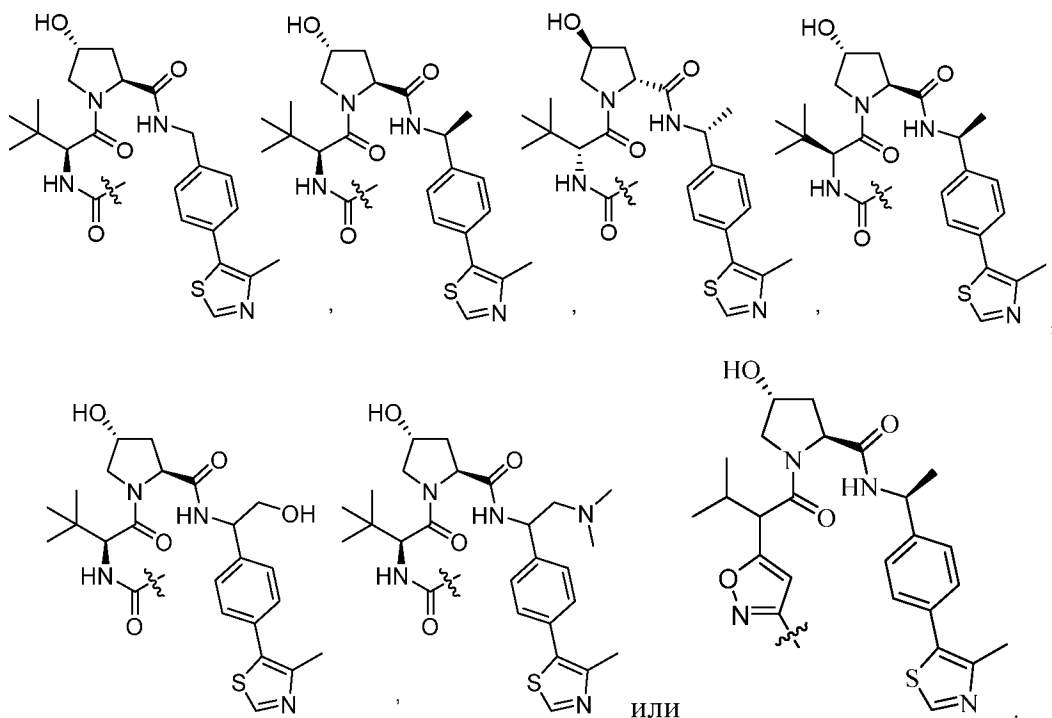
В одном варианте реализации соединения формулы (IC),



10 или ; при этом каждое кольцо обязательно замещено 1 или 2 группами, независимо выбранными из алкила, гидроксид и галогена.

В одном варианте реализации соединения формулы (IC), R_x представляет собой водород; и R_y представляет собой водород или алкил.

В одном варианте реализации соединения формулы (IC), M представляет собой

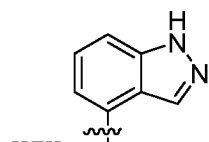
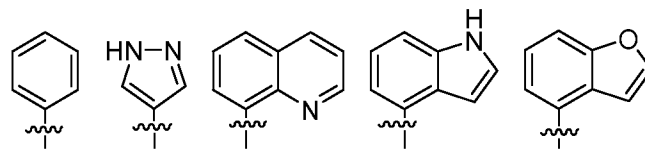


В одном варианте реализации соединения формулы (IC),

X₁ и X₂ независимо представляют собой N или C;

5

R₁ представляет собой -Cl, -OH,



или ; при этом каждое кольцо необязательно замещено 1 или 2 группами, независимо выбранными из алкила, гидроксид и галогена;

R₂ представляет собой водород или галоген;

R_a представляет собой водород или галоген;

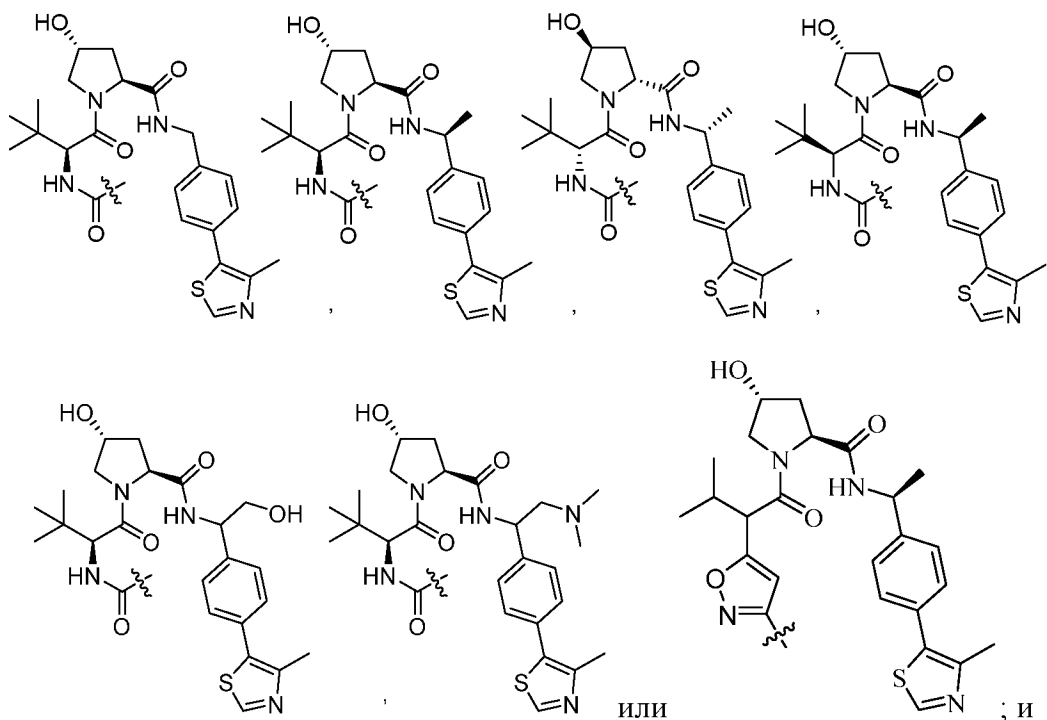
10

R_d представляет собой водород или гидроксид;

R_x представляет собой водород;

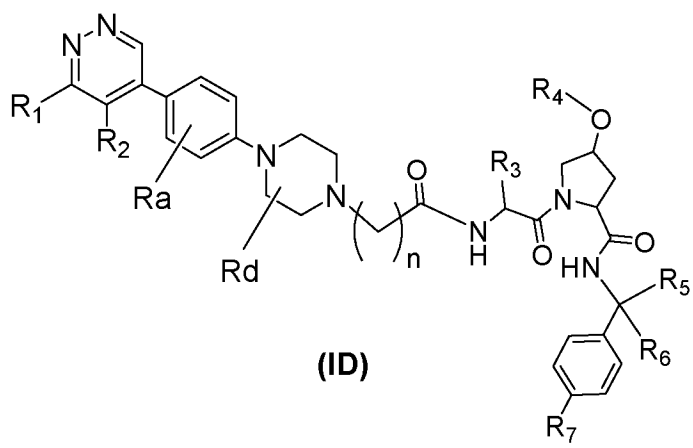
R_y представляет собой водород или алкил;

M представляет собой



n равен 0, 1, 2 или 3.

- 5 В одном варианте реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (ID) или фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, или таутомер, или пролекарство указанного соединения:

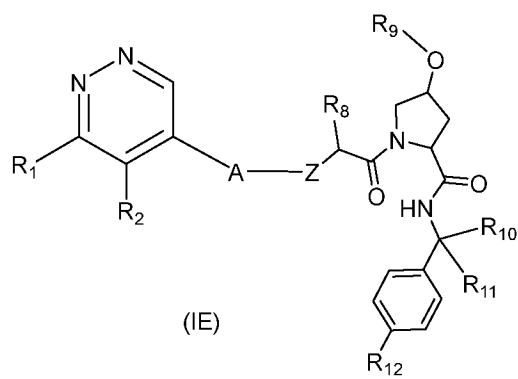


- 10 где R₁, R₂, R_a, R_d, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ и n такие, как определено для соединения формулы (I).

В одном варианте реализации соединения формулы (ID),

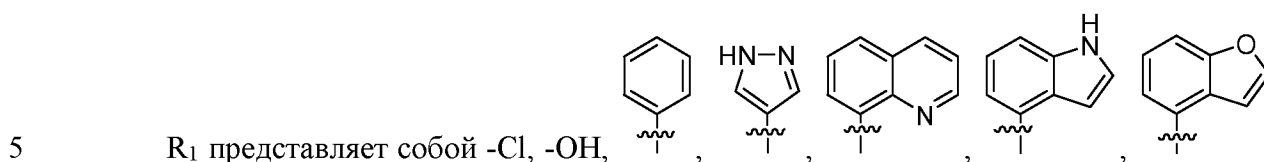
R₁ представляет собой галоген, гидроксигруппу, 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил; при этом арил и гетероарил необязательно замещены группами гидроксигруппы, галогена, алкила и галогеналкила;

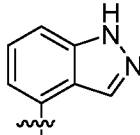
- R_2 представляет собой водород или галоген;
- R_a представляет собой водород или галоген;
- R_d представляет собой водород или гидроксигруппу;
- R_3 представляет собой алкил, ацил или галогеналкил;
- 5 R_4 представляет собой водород или алкил;
- R_5 представляет собой водород;
- R_6 представляет собой водород, алкил, галоген, галогеналкил, гидроксипропанол или (алкил)-аминоалкил-;
- 10 R_7 представляет собой тиазолил, замещенный алкилом; и n равен 0, 1, 2 или 3.
- В одном варианте реализации формулы (ID),
- R_1 представляет собой галоген, гидроксигруппу, 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил; при этом арил и гетероарил необязательно замещены группами гидроксигруппы, галогена, алкила и галогеналкила;
- 15 R_2 представляет собой водород или галоген;
- R_a представляет собой водород или галоген;
- R_d представляет собой водород или гидроксигруппу;
- R_3 представляет собой алкил, ацил или галогеналкил;
- R_4 представляет собой водород или алкил;
- 20 R_5 представляет собой водород;
- R_6 представляет собой водород, алкил, галоген, гидроксипропанол или (алкил)-аминоалкил-;
- R_7 представляет собой тиазолил, замещенный алкилом; и n равен 0, 1, 2 или 3.
- 25 В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (IE) или фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, или таутомер, или пролекарство указанного соединения:



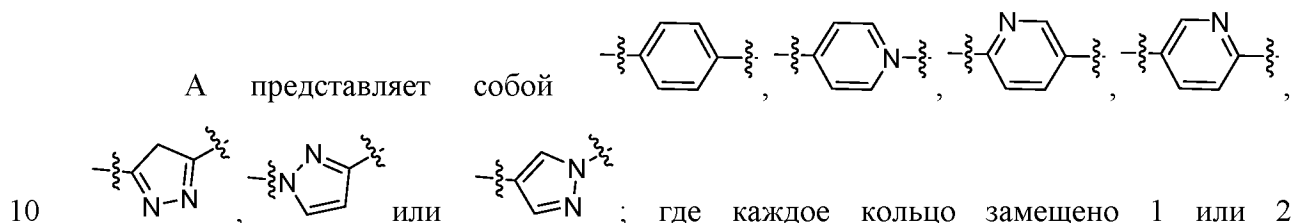
где $R_1, R_2, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, A$ и Z такие, как определено для соединения формулы (I).

В одном варианте реализации соединения формулы (IE)



или ; при этом каждое кольцо обязательно замещено 1 или 2 группами, независимо выбранными из алкила, гидроксиды и галогена.

R_2 представляет собой водород или галоген;



Z представляет собой оксазолиленил или изоксазолиленил;

R_8 представляет собой алкил;

R_9 представляет собой водород;

15 R_{10} представляет собой водород;

R_{11} представляет собой алкил; и

R_{12} представляет собой триазилил, замещенный алкилом.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение или фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, или таутомер, или пролекарство указанного соединения; где соединение выбрано из:

20

| Соединение | ИЮПАК |
|------------|---|
| 1 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-(2-(3-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 2 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 3 | (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 4 | (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(5-фтор-2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 5 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-(5-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 6 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(1-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперидин-4-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 7 | (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-фторфенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 8 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(3-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 9 | (2S,4R)-1-((S)-3,3-диметил-2-(2-(4-(4-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)- |

| | |
|----|--|
| | пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетамидо)-бутаноил)-4-гидрокси-N-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 10 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 11 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперидин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 12 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперидин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-бензил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 13 | (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(5-фтор-2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперидин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 14 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((2S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперидин-1-ил)-пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 15 | (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(2-фтор-4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперидин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 16 | N-((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)-1-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперидин-4-карбоксамид; |
| 17 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-циклогексил)-ацетамидо)-3,3- |

| | |
|----|---|
| | диметилбутаноил)-N-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 18 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-(S)-2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-циклогексан-1-карбоксамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-(S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 19 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-феноксид)-пиперидин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 20 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((2S)-2-(2-(3-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперидин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 21 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(3-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-азетидин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 22 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((2S)-2-(2-(3-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пирролидин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 23 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-(3-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперидин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 24 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((2S)-2-(2-(8-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 25 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((2S)-2-(2-(3-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)- |

| | |
|------------------|---|
| | этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 26 | (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(2-фтор-4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 27 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-(5-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-пиридин-2-ил)-пиперидин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 28 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((2S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 29 (Изомер-1) | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((2S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 30 (Изомер-2) | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((2S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 31 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(6-(4-(6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)-фенил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-(S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 32 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-гидрокси-4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперидин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 33 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-пиперидин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-(S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |

| | |
|----|--|
| 34 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(5-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенокси)-пентанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 35 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенокси)-бутанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 36 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(5-((4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-амино)-пентанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 37 | (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-(дифторметил)-фенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 38 | (2S,4R)-1-((S)-3,3-диметил-2-(2-(4-(4-(6-(хинолин-8-ил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетамидо)-бутаноил)-4-гидрокси-N-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 39 | (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(1H-индол-7-ил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 40 | (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(бензофуран-7-ил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 41 | (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(1H-индазол-7-ил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 42 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-(2-(3-(2-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенокси)-этокси)-изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 43 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-(2-(3-(3-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4- |

| | |
|----|---|
| | ил)-фенокси)-пропокси)-изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 44 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-(2-(3-(2-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-(метил)-амино)-этокси)-изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 45 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-((6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-амино)-пиперидин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 46 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-((6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-(метил)-амино)-пиперидин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 47 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-гидроксипиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 48 | (2S,4R)-4-гидрокси-N-((R)-2-гидрокси-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-1-((S)-2-(2-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 49 | (2S,4R)-N-(2-(диметиламино)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-пирролидин-2-карбоксамид; и |
| 50 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-(2-(3-(2-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-амино)-этокси)-изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |

или фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, или таутомер, или пролекарство указанного соединения.

Способ лечения

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, или таутомер, или пролекарство указанного соединения для применения в качестве лекарственного средства.

5 В одном варианте реализации в настоящем изобретении предложено применение соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера, или таутомера, или пролекарства указанного соединения для получения лекарственного средства для лечения заболеваний или нарушений, зависимых от SMARCA2 и/или SMARCA4.

10 В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, или таутомер, или пролекарство указанного соединения, для применения для лечения заболевания или расстройства, зависящего от SMARCA2 и/или SMARCA4.

15 В одном варианте реализации заболевание или расстройство, зависящее от SMARCA2 и/или SMARCA4, представляет собой рак.

20 В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ деградации белка-мишени, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера, или таутомера, или его пролекарства, при этом указанное соединение является эффективным для деградации белка-мишени.

25 В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения или замедления прогрессирования заболевания или расстройства, зависящего от SMARCA2 и/или SMARCA4, у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера, или таутомера, или пролекарства указанного соединения.

В одном варианте реализации заболевания или расстройства, которые зависят от SMARCA2 и/или SMARCA4, включают рак.

30 В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ ингибирования роста опухоли у субъекта, страдающего раком, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера, или таутомера, или пролекарства указанного соединения.

В одном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, или таутомер, или пролекарство указанного соединения, как описано в настоящем документе, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент (такой как фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель). Предпочтительно фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения, описанного в настоящем документе, или фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера, или таутомера, или пролекарства указанного соединения. Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут быть связаны с фармацевтически приемлемым эксципиентом (таким как носитель или разбавитель) или могут быть разбавлены носителем или заключены в носитель, который может быть в виде капсулы, саше, бумаги или другого контейнера.

В одном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), для применения для деградации белка-мишени у субъекта, при этом белок-мишень представляет собой SMARCA2 и/или SMARCA4.

В одном варианте реализации субъект страдает заболеванием или расстройством, зависимым от SMARCA2 и/или SMARCA4.

В одном варианте реализации субъект страдает от рака, опосредованного белком-мишенью, при этом белок-мишень представляет собой SMARCA2 и/или SMARCA4.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, или таутомер, или пролекарство указанного соединения, как описано в настоящем документе, для применения в качестве лекарственного средства.

В одном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), для применения для лечения или замедления прогрессирования заболевания или нарушения, опосредованного SMARCA2 и/или SMARCA4.

В одном варианте реализации заболевания или расстройства, которые зависят от SMARCA2 и/или SMARCA4, представляют собой раковые заболевания, выбранные из гематологического рака, рака легкого (НМРЛ, т.е. немелкоклеточного рака легкого), акустической невромы, острого лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, острого миелоцитарного лейкоза (моноцитарного, миелобластного, аденокарциномы, ангиосаркомы, астроцитомы, миеломоноцитарного и промиелоцитарного), острого Т-клеточного лейкоза, базальноклеточной карциномы, карциномы желчного протока, рака мочевого пузыря, рака мозга, рака молочной железы, бронхогенной карциномы, рака шейки матки, хондросаркомы, хордомы, хориокарциномы, хронического лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелоцитарного (гранулоцитарного) лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, рака толстой кишки, колоректального рака, краниофарингиомы, цистаденокарциномы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, диспролиферативных изменений (дисплазии и метаплазии), эмбриональной карциномы, рака эндометрия, эндотелиосаркомы, эпендимомы, эпителиальной карциномы, эритролейкоза, рака пищевода, эстроген-рецептор-положительного рака молочной железы, эссенциальной тромбоцитемии, опухоли Юинга, фибросаркомы, фолликулярной лимфомы, рака половых клеток яичек, глиомы, глиобластомы, глиосаркомы, заболевания тяжелых цепей, рака головы и шеи, гемангиобластомы, гепатомы, гепатоцеллюлярного рака, нечувствительного к гормонам рака предстательной железы, лейомиосаркомы, лейкоза, липосаркомы, рака печени, лимфагиоэндотелиосаркомы, лимфангиосаркомы, лимфобластного лейкоза, лимфомы (Ходжкина и неходжкинская; Беркитта), злокачественных новообразований и гиперпролиферативных нарушений мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, легких, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи и матки, лимфоидных злокачественных новообразований Т-клеточного или В-клеточного происхождения, медуллярной карциномы, медуллобластомы, меланомы, менингиомы, мезотелиомы, множественной миеломы, миелолейкоза, миеломы, миксосаркомы, нейробластомы, срединной карциномы, имеющей NUT-перегруппировку (NMC), олигодендроглиомы, рака полости рта, остеогенной саркомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, папиллярной аденокарциномы, папиллярной карциномы, пинеаломы, истинной полицитемии, рака предстательной железы, рака прямой кишки, почечноклеточной карциномы, ретинобластомы, злокачественной рабдоидной опухоли (MRT), рабдомиосаркомы, саркомы, карциномы сальной железы, семиномы, рака кожи, мелкоклеточной карциномы легкого, солидных

опухолей (карциномы и саркомы), мелкоклеточного рака легкого, рака желудка, плоскоклеточной карциномы, синовиомы, карциномы потовой железы, рака щитовидной железы, макроглобулинемии Вальденстрема, опухолей яичка, рака матки и опухоли Вильмса.

5 В одном варианте реализации рак, зависимый от SMARCA2 и/или SMARCA4, представляет собой рак легкого, такой как НМРЛ, то есть немелкоклеточный рак легкого.

В одном варианте реализации рак, зависимый от SMARCA2 и/или SMARCA4, представляет собой меланому.

10 Согласно другому варианту реализации рак представляет собой рак, зависимый от SMARCA2 и/или SMARCA4.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активным соединениям жидкие лекарственные формы
15 могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное,
20 зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры сорбитана и жирных кислот, и их смеси. Кроме инертных разбавителей, указанные композиции для перорального приема могут также содержать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, вкусоароматические и
25 парфюмерные агенты.

Составы для инъекций, например, стерильные водные или масляные суспензии для инъекций можно приготовить в соответствии с известным уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный состав для инъекций может также представлять
30 собой стерильный инъекционный раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые можно применять, можно указать воду, раствор Рингера, удовлетворяющий требованиям, установленным Фармакопеей США, и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме

того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно применяют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно применять любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, для приготовления инъекционных препаратов применяют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

5 Чтобы продлить действие препарата, часто желательно замедлить абсорбцию препарата при подкожной или внутримышечной инъекции. Это можно обеспечить путем применения жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с малой растворимостью в воде. Скорость всасывания лекарственного средства зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера
10 кристалла и кристаллической формы. В качестве альтернативы, отсроченная абсорбция парентерально вводимой формы лекарственного средства достигается за счет растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе.

Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые могут быть получены путем смешивания
15 соединений согласно настоящему описанию с подходящими нераздражающими эксципиентами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но являются жидкими при температуре тела и, следовательно, размягчаются в полости прямой кишки или влагалища с высвобождением активного соединения.

20 Твердые композиции аналогичного типа также могут применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением таких наполнителей, как лактоза или молочный сахар, а также полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой и тому подобное.

Активные соединения также могут находиться в форме микрокапсул с одним
25 или более наполнителями, как указано выше. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия, покрытия, регулирующие высвобождение, и другими покрытиями, хорошо известными в области получения фармацевтических препаратов. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть
30 смешано по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы также могут содержать, как это принято в обычной практике, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, включая, без ограничения, смазывающие вещества для таблетирования и другие вспомогательные средства для таблетирования, такие как стеарат магния и

микrokристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы также могут содержать буферные агенты.

5 Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения согласно настоящему изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингалянты или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Офтальмологический состав, ушные капли, глазные мази, порошки и растворы также рассматриваются как входящие в объем настоящей заявки.

10 Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, в дополнение к активному соединению согласно настоящей заявке, эксципиенты, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка, или их смеси.

15 Порошки и спреи могут содержать, помимо соединений согласно настоящей заявке, эксципиенты, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамида, или их смеси. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглероды.

20 Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении регулируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены путем растворения или диспергирования соединения в подходящей среде. Усилители всасывания также могут применяться для увеличения скорости потока соединения через кожу. Скорость можно контролировать либо путем применения регулирующей скорости мембраны, либо за счет диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

25 Введение описанных соединений и фармацевтических композиций может быть осуществлено любым способом введения терапевтических агентов. Эти способы включают системное или местное введение, такое как пероральное, назальное, парентеральное, внутривенное, чрескожное, подкожное, вагинальное, трансбуккальное, ректальное или топическое введение.

В зависимости от предполагаемого способа введения, описанные соединения или фармацевтические композиции могут быть в твердой, полутвердой или жидкой лекарственной форме, такой как, например, инъекционные препараты, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы с отсроченным высвобождением, эликсиры, настойки,

эмульсии, сиропы, порошки, жидкости, суспензии и т.п., иногда в единичных дозированных формах и в соответствии с традиционной фармацевтической практикой. Аналогичным образом, их также можно вводить внутривенно (как болюсно, так и инфузионно), внутривенно, подкожно или внутримышечно, и с применением всех форм, хорошо известных специалистам в области фармацевтики.

Иллюстративные фармацевтические композиции представляют собой таблетки и желатиновые капсулы, содержащие одно или более соединений согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, такой как, без ограничения, а) разбавитель, например, очищенная вода, триглицеридные масла, такие как гидрогенизированное или частично гидрогенизированное растительное масло, или их смеси, кукурузное масло, оливковое масло, подсолнечное масло, сафлоровое масло, рыбы масла, такие как ЭПК или ДГК, или их эфиры или триглицериды, или их смеси, омега-3 жирные кислоты или их производные, лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза, натрий, сахарин, глюкоза и/или глицин; б) смазку, например, диоксид кремния, тальк, стеариновую кислоту, ее соль магния или кальция, олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и/или полиэтиленгликоль; также для таблеток; в) связующее вещество, например, алюмосиликат магния, крахмальная паста, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, карбонат магния, натуральные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, природные и синтетические смолы, такие как акация, трагакант или альгинат натрия, воск и/или поливинилпирролидон, при необходимости; д) разрыхлитель, например, крахмалы, агар, метилцеллюлоза, бентонит, ксантановая камедь, альгиновая кислота или ее натриевая соль, или шипучие смеси; е) абсорбент, краситель, ароматизатор и подсластитель; ф) эмульгатор или диспергатор, такой как Твин-80, лабразол, НРМС, DOSS, капроил 909, лабрафак, лабрафил, пецеол, транскутол, капмул МСМ, капмул PG-12, каптекс 355, желатин, витамин Е TGPS или другой приемлемый эмульгатор; и/или г) агент, усиливающий абсорбцию соединения, такой как циклодекстрин, гидроксипропил-циклодекстрин, ПЭГ400, ПЭГ200.

Жидкие, в частности, инъекционные, композиции могут, например, быть получены путем растворения, диспергирования и т.д. Например, одно или более описанных соединений растворяют или смешивают с фармацевтически приемлемым растворителем, таким как, например, вода, физиологический раствор, водная декстроза, глицерин, этанол и т.п., с получением, таким образом, инъекционного

изотонического раствора или суспензии. Для солюбилизации описанных соединений можно применять белки, такие как альбумин, частицы хиломикрона или белки сыворотки.

5 Одно или более описанных соединений или композиций можно вводить путем парентерального введения. Парентеральное инъекционное введение обычно применяют в виде подкожных, внутримышечных или внутривенных инъекций и инфузий. Инъекционные вещества можно получить в обычных формах, либо в виде жидких растворов или суспензий, либо в виде твердых форм, подходящих для растворения в жидкости перед инъекцией.

10 Определения

Если не указано иное, все технические и научные термины в настоящем описании имеют значения, обычно понимаемые под ними специалистами в рассматриваемой области техники. В описании и прилагаемой формуле изобретения, если не указано обратное, следующие термины имеют указанные значения для
15 облегчения понимания настоящего изобретения.

Формы единственного числа включают указание на множественное число, если контекст явно не предписывает иное.

Термины «необязательно» или «необязательный» означают, что указанное далее явление или обстоятельство могут наблюдаться или не наблюдаться, и что описание
20 включает как случаи наличия явления или обстоятельства, так и случаи их отсутствия. Например, «необязательно замещенный алкил» относится к алкилу, который может быть замещенным, а также к тому случаю, когда алкил не является замещенным.

Термин «замещенный» относится к фрагментам, содержащим заместители, замещающие водород при одном или более атомах углерода в основной цепи. Понятно,
25 что «замещение» или «замещенный» включает явное допущение, что указанное замещение согласуется с допустимыми валентностями замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к образованию стабильного соединения, например, которое не подвергается самопроизвольному превращению, такому как перегруппировка, циклизация, отщепление и т.д. В настоящем описании термин
30 «замещенный» включает все допустимые заместители органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Допустимых

заместителей может быть один или более, и они могут быть одинаковыми или различными для соответствующих органических соединений. В настоящем изобретении такие гетероатомы, как азот, могут иметь водородные заместители и/или допустимые заместители органических соединений согласно настоящему описанию, соответствующие валентностям гетероатомов. Специалистам в данной области техники понятно, что заместитель, в свою очередь, сам может являться замещенным.

Термин «алкиленил» в контексте настоящего описания относится к двухвалентным алкильным группам, как определено в настоящем описании. Термин «алкил» относится к насыщенным алифатическим группам, включая, без ограничения, C₁-C₁₀ линейные алкильные группы или C₃-C₁₀ разветвленные алкильные группы. Предпочтительно, «алкил» относится к C₁-C₆ линейным алкильным группам или C₃-C₆ разветвленным алкильным группам. Наиболее предпочтительно, «алкильная» группа относится к C₁-C₄ линейным алкильным группам или C₃-C₈ разветвленным алкильным группам. Примеры «алкила» включают, без ограничения, метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, неопентил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 1-гептил, 2-гептил, 4-гептил, 3-гептил, 1-октил, 2-октил, 3-октил и 4-октил. Соответственно, примеры «алкиленила» включают, без ограничения, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂- и -CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂-, «Алкильная» группа может необязательно являться замещенной.

Термин «галогеналкил» относится к алкилу, замещенному одним или более атомами галогена, при этом галоген и алкильная группа такие, как определено выше. Примеры «галогеналкила» включают, без ограничения, фторметил, дифторметил, хлорметил, трифторметил и 2,2,2-трифторэтил.

Термин «аминоалкил» относится к алкильной группе, замещенной аминогруппой, причем амино и алкильная группа такие, как определено выше. Примеры «аминоалкила» включают, без ограничения, -CH₃-NH₂, -CH₂-CH₂-NH₂, -CH₂-CH₂-CH₂-NH₂, -CH(CH₃)-CH₂-NH₂, -CH₂-CH₂-NH(CH₃) и -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂.

Термин «алкиламино» относится к аминогруппе, замещенной одной или двумя алкильными группами, где амино и алкильная группа такие, как определено выше. Примеры «алкиламино» включают, без ограничения, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -NH(C₂H₅) и -NH(C₂H₅)₂.

Термин «гидроксиалкил» или «гидроксиалкил» в настоящем описании относится к алкильной группе, как определено выше, где один или более атомов

водорода в алкильной группе заменен гидроксильной группой. Примеры гидроксилалкильных фрагментов включают, без ограничения, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$.

5 Термин «циклоалкиленил» в контексте настоящего описания относится к двухвалентной циклоалкиленильной группе, как определено в настоящем описании. Термин «циклоалкил» обозначает C_3 - C_{10} насыщенное циклическое углеводородное кольцо. Циклоалкил может представлять собой одно кольцо, обычно содержащее от 3 до 7 атомов углерода в кольце. Примеры моноциклических циклоалкилов включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

10 Альтернативно, циклоалкил может быть полициклическим или содержать более одного кольца. Примеры полициклических циклоалкилов включают мостиковые, конденсированные и спироциклические карбоциклилы. Соответственно, примеры «циклоалкиленила» включают, без ограничения, циклопропиленил, циклобутиленил, циклопентиленил, циклогексиленил и циклогептиленил.

15 Термин «гетероциклоалкиленил» в контексте настоящего описания относится к двухвалентной гетероциклоалкильной группе, как определено в настоящем описании. Термин «гетероциклоалкил» относится к неароматической, насыщенной или частично насыщенной, мостиковой, бициклической, спироциклической, моноциклической или полициклической кольцевой системе от 3 до 15 членов, если не указан размер кольца,

20 содержащей по меньшей мере один гетероатом или гетерогруппу, выбранные из O, N, S, S(O), S(O)₂, NH и C(O), в то время как остальные атомы в кольце независимо выбраны из группы, состоящей из углерода, кислорода, азота и серы. Термин «гетероциклоалкил» также относится к мостиковой бициклической кольцевой системе, содержащей по меньшей мере один гетероатом или гетерогруппу, выбранные из O, N,

25 S, S(O), S(O)₂, NH и C(O). Примеры «гетероциклоалкила» включают, без ограничения, азетидинил, оксетанил, имидазолидинил, пирролидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, пирозолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, дигидропиридинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,4-диоксанил, диоксидотиоморфолинил, оксапиперазинил, оксапиперидинил, тетрагидрофурил,

30 тетрагидропиранил, тетрагидротиофенил, дигидропиранил, индолинил, индолинилметил, изоиндолинил, оксоизоиндолинил, диоксиизоиндолинил, азабициклооктанил, диазабициклооктанил, азоцинил, хроманил, изохроманил, ксантенил и 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил. Соответственно, примеры «гетероциклоалкиленила»

включают, без ограничения, азетидиниленил, оксетаниленил, пирролидиниленил, пиперидиниленил, пиперазиниленил, тетрагидропиридиниленил, diazobicyclooctanilенил, азабициклооктаниленил, азаспирогептаниленил, тетрагидропираниленил, тетрагидропиридазиниленил, морфолиниленил, тиоморфолиниленил, 1,4-диоксаниленил, диоксидотиоморфолиниленил, оксапиперазиниленил, оксапиперидиниленил, тетрагидропираниленил, дигидропираниленил и дигидропиримидиниленил. Присоединение гетероциклоалкильного заместителя может происходить через атом углерода или гетероатом. Гетероциклоалкильная группа может быть необязательно замещенной одной или более подходящими группами из вышеуказанных групп. Предпочтительно «гетероциклоалкил» относится к 5-6-членному кольцу (если размер кольца конкретно не указан), выбранному из группы, состоящей из имидазолидинила, пирролидинила, оксазолидинила, тиазолидинила, пиразолидинила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропиранила, морфолинила и тиоморфолинила. Все гетероциклоалкилы необязательно являются замещенными одной или более из вышеуказанных групп.

Термин «гетероариленил» в контексте настоящего описания относится к двухвалентной гетероарильной группе, как определено в настоящем описании. Термин «гетероарил» отдельно или в комбинации с другими терминами обозначает полностью ненасыщенную кольцевую систему, содержащую в общей сложности от 5 до 14 кольцевых атомов, если размер кольца специально не указан. По меньшей мере один из атомов кольца представляет собой гетероатом (т.е. O, N или S), при этом остальные атомы/группы кольца независимо выбраны из C, N, O и S. Гетероарил может содержать одно кольцо (моноклический) или несколько колец (бициклический, трициклический или полициклический), конденсированных или связанных ковалентно. Предпочтительно, «гетероарил» представляет собой 5-6-членное кольцо, если только размер кольца специально не указан. Кольца могут содержать от 1 до 4 дополнительных гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем атом N необязательно кватернизованный. Любое подходящее положение в кольце гетероарильного фрагмента может быть ковалентно связано с заданной химической структурой. Примеры «гетероарила» включают, без ограничения, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, циннолинил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, 1H-тетразолил, оксадиазолил, триазолил, пиридил (пиридинил), 3-фторпиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, бензоксазолил, бензизоксазолил,

бензотиазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензотриазинил, фталазинил, тиантрен, дибензофуранил, дибензотиенил, бензимидазолил, индолил, изоиндолил, индазолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, пуринил, птеридинил, 9H-карбазолил, α -карболинил, индолизинил, бензоизотиазолил, бензоксазолил, 5 пирролопиридил, фуропиридинил, пуринил, бензотриадазолил, бензооксадиазолил, бензотриазолил, бензотриадазолил, карбазолил, дибензотиенил, акридинил и тому подобное. Соответственно, примеры гетероариленила включают, без ограничения, фураниленил, тиениленил, пирролиленил, пиразолиленил, имидазолиленил, оксазолиленил, изоксазолиленил, тиазолиленил, изотиазолиленил, 1H-тетразолиленил, 10 оксадиазолиленил, триазолиленил, пиридиленил (пиридиниленил), пиримидиниленил, пиразиниленил и пиридазиниленил. Гетероарильная группа может необязательно дополнительно являться замещенной.

Термин «алкенил» в настоящем описании относится к углеродной цепи, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, причем цепь 15 может быть линейной, разветвленной или комбинацией указанных вариантов. Примеры «алкенила» включают, без ограничения, винил, аллил, изопропенил, пентенил, гексенил, гептенил, 1-пропенил, 2-бутенил и 2-метил-2-бутенил.

Термин «амино» в контексте настоящего описания относится к группе $-NH_2$.

Термин «галоген» или «галоген», отдельно или в комбинации с другими 20 терминами, обозначает фтор, хлор, бром или иод.

Термин «гидрокси» или «гидроксил», отдельно или в комбинации с другими терминами, обозначает $-OH$.

Термин «оксо» в настоящем описании относится к группе $=O$.

Термин «алкокси» в настоящем описании относится к группе $-O$ -алкил, где 25 алкильные группы такие, как определено выше. Примеры C_1 - C_{10} алкоксигрупп включают, без ограничения, метокси, этокси, н-пропокси, н-бутокси, т-бутокси или н-пентокси. Алкоксигруппа может необязательно являться замещенной одной или более подходящими группами. Термин «алкокси» предпочтительно относится к C_1 - C_4 алкоксигруппам. Несколько примеров C_1 - C_4 алкокси включают метокси, этокси, н-пропокси, н-бутокси или т-бутокси. 30

Термин «арил», используемый в настоящем описании как таковой или как часть другой группы, относится к моноциклической, бициклической или полициклической ароматической углеводородной системе, содержащей от 6 до 14 атомов углерода. Предпочтительно термин «арил» относится к (C_6-C_{10}) арилу. Примеры арильных групп

включают, без ограничения, фенил, нафтил, бифенил, антрил, бифениленил и аценафтил. Предпочтительная арильная группа представляет собой фенил. Термин «ариленил» относится к двухвалентной арильной группе. Соответственно, примеры ариленильных групп включают, без ограничения, фениленил, нафтиленил, бифениленил и антриленил.

Термин «ацил» относится к группе R-CO- или -CO-R, где R представляет собой необязательно замещенную алкильную группу, определенную выше. Примеры «ацильных» групп включают, без ограничения, CH₃CO-, CH₃CH₂CO-, CH₃CH₂CH₂CO- или (CH₃)₂CHCO-.

Термин «гетероатом» в настоящем описании обозначает атом серы, азота или кислорода.

Термин «соединение» («соединения») в настоящем описании включает соединения согласно настоящему изобретению.

Термин «соль/соли» относится к солям, полученным из подходящих оснований, включая соли щелочных металлов (например, натрия и калия), соли щелочноземельных металлов (например, магния), соли аммония и соли N⁺(C₁₋₄ алкил)₄.

Термины «содержит» или «содержащий» в настоящем описании в целом применяют в смысле включения, то есть как допускающие присутствие одного или более признаков или компонентов.

Термин «или» в настоящем описании обозначает «и/или», если не указано иное.

Термин «включающий», а также другие его формы, такие как «включать», «включает» и «включенный», в настоящем описании является неограничивающим.

Термин «композиция» в настоящем описании предназначен охватывать продукт, содержащий определенные ингредиенты в определенных количествах, а также продукт, полученный, прямо или опосредовано, из комбинации определенных ингредиентов в определенных количествах. «Фармацевтически приемлемый» подразумевает, что носитель, разбавитель или эксципиент должен быть совместим с другими ингредиентами состава и не должен быть вреден для реципиента состава.

Термин «фармацевтическая композиция» в настоящем описании относится к композиции, содержащей терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера указанного соединения и фармацевтически приемлемый носитель.

Фармацевтическая композиция обычно содержит примерно от 1 % до 99 %, например, примерно от 5 % до 75 %, или от примерно 10 % до примерно 50 %, или от

примерно 10 % до примерно 30 % по массе соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера указанного соединения. Количество соединения формулы (I), или фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера указанного соединения в фармацевтической композиции может
5 варьироваться от примерно 1 мг до примерно 1000 мг, или от примерно 2,5 мг до примерно 500 мг, или от примерно 5 мг до примерно 250 мг, или в любом диапазоне, входящем в более широкий диапазон от 1 мг до 1000 мг, или выше или ниже вышеуказанного диапазона.

Используемый в настоящей заявке термин «фармацевтически приемлемый
10 носитель, разбавитель или эксципиент» включает, без ограничения, любой адъювант, носитель, эксципиент, способствующий скольжению агент, подсластитель, разбавитель, консервант, краситель, усилитель вкуса, поверхностно-активное вещество, смачивающий агент, диспергирующий агент, суспендирующий агент, стабилизатор, изотонический агент, растворитель, поверхностно-активное вещество
15 или эмульгатор, который был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США как приемлемый для применения у людей или домашних животных.

Термин «вводить» или «введение», используемый в настоящем описании, относится к непосредственному введению одного или нескольких описанных
20 соединений или фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера одного или нескольких описанных соединений, или композиции, содержащей одно или несколько описанных соединений, субъекту, или введению субъекту пролекарственного производного или аналога указанного соединения, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, или композиции, способных образовывать эквивалентное
25 количество активного соединения в организме субъекта.

Термин «носитель», используемый в настоящем описании, охватывает носители, эксципиенты и разбавители и означает материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующий в переносе или транспортировке
30 фармацевтического агента из одного органа или части тела в другой орган или часть тела субъекта.

Термины «лечить», «лечащий» и «лечение» в настоящем описании относятся к способу облегчения или прекращения заболевания и/или сопровождающих его симптомов.

Используемый в настоящем описании термин «субъект» относится к животному, предпочтительно млекопитающему и наиболее предпочтительно - к человеку.

5 В контексте настоящего описания «замедление прогрессирования» заболевания означает отсрочку, затруднение, замедление, задержку, стабилизацию и/или отсрочку развития заболевания (такого как рак). Эта задержка может быть различной продолжительности, в зависимости от анамнеза заболевания и/или индивидуума, которого лечат. Как очевидно специалисту в данной области техники, достаточная или значительная задержка может, по сути, охватывать профилактику, поскольку у 10 индивидуума не развивается заболевание. Например, поздняя стадия рака, такая как развитие метастазов, может быть отсрочена.

Термин «терапевтически эффективное количество» в настоящем описании относится к количеству соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера, или таутомера, или пролекарства указанного соединения, или 15 композиции, содержащей соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, или таутомер, или пролекарство указанного соединения, эффективному для обеспечения желаемого терапевтического ответа у определенного субъекта, страдающего от заболевания или нарушения, в частности, при применении в случае заболевания или нарушения, ассоциированного с раком, опосредованным 20 SMARCA2 и/или SMARCA4. В частности, термин «терапевтически эффективное количество» включает такое количество соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера, или таутомера, или пролекарства указанного соединения, которое при введении индуцирует положительное изменение заболевания или нарушения, лечение которого проводят, или является достаточным для задержки 25 прогрессирования, или предотвращения развития, или облегчения в некоторой степени симптомов заболевания или нарушения, лечение которого проводят у субъекта. Что касается терапевтического количества соединения, следует учитывать, что применяемое для лечения количество соединения должно быть достаточно низким, чтобы избежать ненужных или тяжелых побочных эффектов, что входит в объем 30 обоснованного медицинского решения. Терапевтически эффективное количество соединения или композиции будет варьироваться в зависимости от конкретного состояния, лечение которого проводят, тяжести состояния, лечение или профилактику которого проводят, продолжительности лечения, природы сопутствующей терапии,

возраста и состояния здоровья пациента, конкретного применяемого соединения или композиции, и конкретного применяемого фармацевтически приемлемого носителя.

«Фармацевтически приемлемый» означает подходящий для получения фармацевтической композиции, то есть, в общем, безопасный, нетоксичный и не являющийся биологически или иным образом нежелательным, и включает вещества, подходящие для фармацевтического применения у животных и людей.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к продукту, получаемому при реакции соединения согласно настоящему изобретению с подходящей кислотой или основанием. Фармацевтически приемлемые соли соединений согласно настоящему изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических оснований, такие как соли Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Al, Zn и Mn. Примеры фармацевтически приемлемых нетоксичных солей присоединения кислоты включают соли аминокислот и неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, изоникотинат, ацетат, лактат, салицилат, цитрат, тартрат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, 4-метилбензолсульфонат или п-толуолсульфонат и подобные соли. Некоторые соединения согласно настоящему изобретению (соединения формулы (I)) могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными органическими основаниями, такими как лизин, аргинин, гуанидин, диэтаноламин или метформин. Подходящие соли оснований включают, без ограничения, соли алюминия, кальция, лития, магния, калия, натрия или цинка.

Термин «рак» используется во всем описании для обозначения патологического процесса, который приводит к образованию и росту ракового или злокачественного новообразования, то есть аномальной ткани, которая растет за счет клеточной пролиферации, часто быстрее, чем обычно, и продолжает расти после того, как стимулы, инициирующие новый рост, прекращаются. Злокачественные новообразования демонстрируют частичное или полное отсутствие структурной организации и функциональной координации с нормальной тканью и чаще всего вторгаются в окружающие ткани, метастазируют в несколько участков и, вероятно, рецидивируют после попытки удаления и вызывают смерть пациента, если их не лечить должным образом. В настоящем описании термин «неоплазия» используется для описания всех раковых заболеваний и охватывает или включает патологический

процесс, связанный со злокачественными гематогенными, асцитическими и солидными опухолями. Согласно одному варианту реализации рак представляет собой рак, опосредованный SMARCA2 и/или SMARCA4. Типичный рак включает, без ограничения, гематологический рак, рак легкого (НМРЛ, т.е. немелкоклеточный рак легкого), акустическую неврому, острый лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз (моноцитарный, миелобластный, аденокарциному, ангиосаркому, астроцитому, миеломоноцитарный и промиелоцитарный), острый Т-клеточный лейкоз, базальноклеточную карциному, карциному желчного протока, рак мочевого пузыря, рак мозга, рак молочной железы, бронхогенную карциному, рак шейки матки, хондросаркому, хордому, хориокарциному, хронический лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоцитарный (гранулоцитарный) лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, цистаденокарциному, диффузную В-крупноклеточную лимфому, диспролиферативные изменения (дисплазии и метаплазии), эмбриональную карциному, рак эндометрия, эндотелиосаркому, эпендимому, эпителиальную карциному, эритролейкоз, рак пищевода, эстроген-рецептор-положительный рак молочной железы, эссенциальную тромбоцитемию, опухоль Юинга, фибросаркому, фолликулярную лимфому, рак половых клеток яичек, глиому, глиобластому, глиосаркому, заболевание тяжелых цепей, рак головы и шеи, гемангиобластому, гепатому, гепатоцеллюлярный рак, нечувствительный к гормонам рак предстательной железы, лейомиосаркому, лейкоз, липосаркому, рак печени, лимфагиоэндотелиосаркому, лимфангиосаркому, лимфобластный лейкоз, лимфому (Ходжкина и неходжкинская; Беркитта), злокачественные новообразования и гиперпролиферативные нарушения мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, легких, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи и матки, лимфоидные злокачественные новообразования Т-клеточного или В-клеточного происхождения, медуллярную карциному, медуллобластому, меланому, менингиому, мезотелиому, множественную миелому, миелолейкоз, миелому, миксосаркому, нейробластому, срединную карциному, имеющую NUT-перегруппировку (NMC), олигодендроглиому, рак полости рта, остеогенную саркому, рак яичников, рак поджелудочной железы, папиллярную аденокарциному, папиллярную карциному, пинеалому, истинную полицитемию, рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечноклеточную карциному, ретинобластому, злокачественную рабдоидную опухоль (MRT), рабдомиосаркому, саркому, карциному слюнной железы, семиному, рак

кожи, мелкоклеточную карциному легкого, солидные опухоли (карциномы и саркомы), мелкоклеточный рак легкого, рак желудка, плоскоклеточную карциному, синовиому, карциному потовой железы, рак щитовидной железы, макроглобулинемию Вальденстрема, опухоли яичка, рак матки и опухоль Вильмса.

5 Термин «стереоизомеры» относится к любым энантиомерам, диастереоизомерам или геометрическим изомерам соединений формулы (I), если они являются хиральными или содержат одну или более двойных связей. Если соединения формулы (I) и родственных формул являются хиральными, они могут существовать в рацемической или в оптически активной форме. Следует понимать, что настоящее
10 изобретение охватывает все стереохимические изомерные формы, включая диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также *d*-изомеры и *l*-изомеры и их смеси. Индивидуальные стереоизомеры соединений можно синтезировать из коммерчески доступных исходных материалов, содержащих хиральные центры, или путем синтеза смесей энантиомерных продуктов с последующим разделением, таким
15 как превращение в смесь диастереоизомеров с последующим разделением или перекристаллизацией, хроматографические методики, прямое разделение энантиомеров на хиральных хроматографических колонках или любой другой подходящий способ, известный в данной области техники. Исходные соединения с определенной стереохимией коммерчески доступны или могут быть получены и
20 разделены при помощи известных в данной области техники методик. Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в виде геометрических изомеров. Настоящее изобретение включает все цис, транс, син, анти, (E) (*entgegen*) и (Z) (*zusammen*) изомеры, а также соответствующие смеси изомеров.

Термин «энантиомеры» относится к паре стереоизомеров, представляющих
25 собой зеркальные отражения друг друга, не совмещаемые в пространстве. Термин «энантиомер» относится к одному члену этой пары стереоизомеров. Термин «рацемический» относится к смеси пары энантиомеров 1:1. Изобретение включает энантиомеры описанных в настоящем документе соединений. Каждое раскрытое в настоящем документе соединение включает все энантиомеры, которые соответствуют
30 общей структуре соединения. Соединения могут находиться в рацемической или энантиомерно чистой форме или в любой другой форме с точки зрения стереохимии. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения представляют собой (S)-энантиомер.

Термин «диастереомеры» относится к набору стереоизомеров, которые не могут быть наложены вращением вокруг одиночных связей. Например, цис- и транс-двойные связи, эндо- и экзо-замещение на бициклических кольцевых системах и соединения, содержащие несколько стереогенных центров с различными относительными конфигурациями, считаются диастереомерами. Термин «диастереомер» относится к любому члену этого набора соединений. В некоторых представленных примерах путь синтеза приводит к получению одного диастереомера или смеси диастереомеров. Раскрытие включает диастереомеры описанных в настоящем документе соединений.

10 Фармацевтическая композиция

Соединения согласно настоящему изобретению можно применять в виде отдельного лекарственного средства или в виде фармацевтической композиции, в которой соединение смешано с различными фармакологически приемлемыми материалами.

15 Соединения согласно настоящему изобретению обычно вводят в форме фармацевтической композиции. Такие композиции могут быть получены с использованием процедур, хорошо известных в области фармацевтики, и содержат по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат одно или более соединений
20 согласно настоящему изобретению и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов. Обычно фармацевтически приемлемые эксципиенты являются одобренными регуляторными органами или в целом считаются безопасными для применения для человека или животных. Фармацевтически приемлемые эксципиенты включают, без ограничения, носители, разбавители, способствующие скольжению
25 агенты и смазывающие агенты, консерванты, буферные агенты, хелатирующие агенты, полимеры, желирующие агенты, увеличивающие вязкость агенты и растворители.

Фармацевтическую композицию можно вводить пероральным, парентеральным или ингаляционным путями. Примеры парентерального введения включают введение путем инъекции, подкожным, чресслизистым, назальным и легочным путями введения.

30 Примеры подходящих носителей включают, без ограничения, воду, солевые растворы, спирты, полиэтиленгликоли, арахисовое масло, оливковое масло, желатин, лактозу, сульфат кальция, сахарозу, декстрин, карбонат магния, сахар, амилозу, стеарат магния, тальк, желатин, агар, пектин, камедь акации, стеариновую кислоту, простые эфиры низших алкилов и целлюлозы, кремниевую кислоту, жирные кислоты, амины

жирных кислот, моноглицериды и диглицериды жирных кислот, сложные эфиры жирных кислот и полиоксиэтилена.

5 Фармацевтические композиции могут также содержать один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных агентов, смачивающих агентов, суспендирующих агентов, консервирующих агентов, буферных агентов, подсластителей, вкусоароматических агентов, красителей или любую комбинацию вышеуказанных агентов.

10 Фармацевтические композиции могут иметь традиционную форму, например, таблеток, капсул, растворов, суспензий, инъеклируемых продуктов или продуктов для местного применения. Кроме того, фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть изготовлена с возможностью обеспечения желаемого профиля высвобождения.

15 Введение соединений согласно настоящему изобретению в чистом виде или в соответствующей фармацевтической композиции можно осуществлять с использованием любого из принятых путей введения фармацевтических композиций. Путь введения может представлять собой любой путь, обеспечивающий эффективную транспортировку активного соединения согласно настоящему изобретению в подходящее или желаемое место действия. Подходящие пути введения включают, без
20 ограничения, пероральное, назальное, трансбуккальное, кожное, внутрикожное, чрескожное, парентеральное, ректальное, подкожное, внутривенное, внутриуретральное, внутримышечное или топическое.

Твердые пероральные составы включают, без ограничения, таблетки, капсулы (мягкий или твердый желатин), драже (содержащие активный ингредиент в форме порошка или гранул), пастилки и леденцы.

25 Жидкие составы включают, без ограничения, сиропы, эмульсии и стерильные жидкости для инъекций, такие как суспензии или растворы.

Местные дозированные формы соединений включают мази, пасты, кремы, лосьоны, порошки, растворы, глазные или ушные капли, пропитанные повязки, и могут содержать соответствующие традиционные добавки, такие как консерванты, растворители для содействия проникновению лекарственного средства.

30 Подходящие дозы соединений для применения для лечения заболеваний или нарушений согласно настоящему описанию может определить специалист в соответствующей области техники. Терапевтические дозы в общем определяют на основании испытаний варьирующихся доз на людях, на основании предварительных

данных, полученных в исследованиях на животных. Дозы должны быть достаточными для получения желаемой терапевтической пользы без возникновения нежелательных побочных эффектов. Путь введения, дозированные формы и подходящие фармацевтические эксципиенты также могут применять и регулировать специалисты в данной области техники. Все изменения и модификации считаются входящими в объем настоящего изобретения.

Термин «пролекарство» предназначен для обозначения соединения, которое может быть превращено в физиологических условиях или путем сольволиза в биологически активное соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение структуры (I)). Таким образом, термин «пролекарство» относится к предшественнику биологически активного соединения, который является фармацевтически приемлемым. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения пролекарство является неактивным при введении субъекту, но превращается *in vivo* в активное соединение, например, путем гидролиза.

Пролекарственное соединение часто предлагает преимущества растворимости, совместимости с тканями или замедленного высвобождения в организме млекопитающего (см., например, Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), стр. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam). Обсуждение пролекарств представлено в Higuchi, T., et al., «Prodrugs as Novel Delivery Systems», A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, и в *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, оба из которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки. Термин «пролекарство» также подразумевает включение любых ковалентно связанных носителей, которые высвобождают активное соединение *in vivo*, когда такое пролекарство вводят млекопитающему. Пролекарства активного соединения, как описано в настоящем документе, обычно получают путем модификации функциональных групп, присутствующих в активном соединении, таким образом, что модификации расщепляются либо при обычной манипуляции, либо *in vivo* с получением исходного активного соединения. Пролекарства включают соединения, в которых гидроксильная, амино или меркаптогруппа связана с любой группой, которая, когда пролекарство активного соединения вводят субъекту, представляющему собой млекопитающее, расщепляется с образованием свободной гидроксильной, свободной амино или свободной меркаптогруппы, соответственно. Примеры пролекарств включают, без ограничения, ацетатные, формиатные и бензоатные производные гидроксильной функциональной группы или ацетамидные, формамидные и

бензамидные производные аминной функциональной группы в активном соединении и тому подобное.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения пролекарства включают соединения структуры (I), содержащие заместитель фосфат, фосфоалкокси, сложный эфир или сложный эфир бороновой кислоты. Не будучи связанными с какой-либо теорией, полагают, что такие заместители превращаются в гидроксильную группу в физиологических условиях. Соответственно, варианты реализации включают любое из соединений согласно настоящему изобретению, где гидроксильная группа заменена фосфатной, фосфоалкокси, сложноэфирной или бороновой сложноэфирной группой, например фосфатной или фосфоалкокси группой. Например, в некоторых вариантах реализации гидроксильная группа на фрагменте R₄ или R₉ заменена фосфатной, фосфоалкокси, сложноэфирной или бороновой сложноэфирной группой, например, фосфатной или алкоксифосфатной группой.

Согласно одному варианту реализации соединения согласно настоящему изобретению могут также содержать отличные от природных соотношения изотопов для одного или более атомов, составляющих указанные соединения. Например, настоящее изобретение также охватывает варианты с изотопной меткой, которые идентичны приведенным вариантам реализации, за исключением того, что один или более атомов в соединении заменены атомами, атомная масса или массовое число которых отличается от преобладающей атомной массы или массового числа для указанного атома в природе. Все изотопы любого из указанных атомов или элементов входят в объем соединений согласно настоящему изобретению и применений указанных соединений. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения согласно настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и иода, такие как ²H («D»), ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²³I и ¹²⁵I. Соединения согласно настоящему изобретению с изотопной меткой могут в целом быть получены при помощи методик, аналогичных показанным на схемах и/или в примерах ниже, путем замены реагента без изотопной метки реагентом с изотопной меткой.

30

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Сокращения, применяемые во всем описании, приведены ниже с их значением.

MeOH – метанол, EtOH – этанол, ДХМ – дихлорметан, ДМФА – N,N-диметилформамид, EtOAc – этилацетат, ACN – ацетонитрил, ТГФ – тетрагидрофуран,

ДМСО - диметилсульфоксид, ДИПЭА - N,N-диизопропилэтиламин, NCS - N-хлорсукцинимид, НАТУ - (1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат), КОАс - ацетат калия, Na₂SO₄ - сульфат натрия, Na₂CO₃ - карбонат натрия, K₂CO₃ - карбонат калия, КО^tBu - трет-бутоксид калия, ТЭА - триэтиламин; LiOH·H₂O - моногидрат гидроксида лития; EDC·HCl - 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид, НОВt-гидроксибензотриазол, NaNH₂ - гидрид натрия, NH₄OH - гидроксид аммония, NaOH - гидроксид натрия, HCl - соляная кислота, Pd(pph₃)₂Cl₂. ДХМ - комплекс дихлорида бис-(трифенилфосфин)-палладия(II) и дихлорметана; Pd(OAc)₂ - ацетат палладия (II), Pd₂(dba)₃ - трис-(добензилиденацетон)-дипалладий(0), мл - миллилитр, ТСХ - тонкослойная хроматография, КТ - комнатная температура, ч - час, N - нормальность, M - молярность, ¹НЯМР - протонный ядерный магнитный резонанс, ДМСО-d₆ - дейтерированный диметилсульфоксид, CDCl₃ - дейтерированный хлороформ, с - синглет, д - дублет, т - триплет, м - мультиплет, Н - протон, МГц - мегагерц, Гц - герц, м.д. - миллионные доли, шс - широкий синглет, ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография, ЖХМС - жидкостная хроматография Масс-спектрометрия, г - грамм, ммоль - миллимоль.

Промежуточное соединение 1: 5-бром-3-хлорпиридазин

Стадия а: Синтез 5-бром-3-хлорпиридазина (1а)

К перемешиваемому раствору 4-бром-6-хлорпиридазин-3-амина (10,0 г, 48,30 ммоль) в ТГФ (100 мл) при комнатной температуре добавляли трет-бутилнитрит (9,8 г, 82,12 ммоль, 1,7 экв.). Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 3 часов в герметичной пробирке. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, с использованием 50-60 % этилацетата в гексане в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде беловатого твердого вещества (5,3 г, 57 %). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,50 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,48 (д, J = 2,0 Гц, 1H); ЖХ-МС: m/z 192,8 (M+H).

Промежуточное соединение 2: Трет-бутил-2-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетат

Стадия а: Синтез гидрохлорида 1-(4-бромфенил)-пиперазина

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(4-бромфенил)-пиперазин-1-карбоксилата (5,0 г, 14,7 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли 4N диоксановый раствор HCl (50 мл) при 0 °C и перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с н-пентаном, а затем сушили в вакууме, в результате чего получали чистое целевое соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (5 г). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,29 (шс, 1H), 7,38 (д, J = 9,2 Гц, 2H), 6,94 (д, J = 9,2 Гц, 2H), 5,06 (м, 4H), 3,35 (м, 4H); ЖХ-МС: m/z 354,8 (M+H).

Стадия b: Синтез трет-бутил-2-(4-(4-бромфенилпиперазин-1-ил)-ацетата)

К перемешиваемому раствору гидрохлорида 1-(4-бромфенил)-пиперазина (5,0 г, 18,1 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли ДИПЭА (4,66 г, 36,2 ммоль) при КТ и перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли трет-бутил-2-бромацетат (5,3 г, 27,15 ммоль) и перемешивали в течение 4 ч при КТ в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили холодной водой и перемешивали в течение 1 ч, полученное таким образом твердое вещество фильтровали и сушили в вакууме с получением целевого соединения в виде беловатого твердого вещества (4,5 г, 70 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,29 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,84 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 3,11 (с, 2H), 3,07 (м, 4H), 2,58 (м, 4H), 1,37 (с, 9H); ЖХ-МС: m/z 340,8 (M+H).

Стадия с: Синтез трет-бутил-2-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетата

К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-(4-(4-бромфенилпиперазин-1-ил)-ацетата) (4,2 г, 11,8 ммоль) в диоксане (80 мл) добавляли биспинаколатодиборон (4,52 г, 17,8 ммоль) и KOAc (2,33 г, 23,7 ммоль) при комнатной температуре и дегазировали азотом в течение 5 минут, затем в реакционную смесь добавляли Pd(dppf)Cl₂ ДХМ (0,89 г, 1,18 ммоль) и нагревали при 100 °C в течение 4 ч. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением целевого соединения в виде беловатого твердого вещества (5 г, 100 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,50 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 6,89 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 3,20 (шс, 4H), 3,15 (с, 2H), 2,62 (д, J = 4,4 Гц, 4H), 1,41 (с, 9H), 1,26 (с, 12H); ЖХ-МС: m/z 402,7 (M+H).

Промежуточное соединение 3: Этил-2-(1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил)-пиперидин-4-ил)-ацетат

Стадия а: Синтез этил-2-(1-(4-бром-2-нитрофенил)-пиперидин-4-ил)-ацетата

К перемешиваемому раствору 4-бром-1-фтор-2-нитробензола (2,0 г, 9,1 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли этил-2-(пиперидин-4-ил)-ацетат (1,87 г, 10,9 ммоль) и ДИПЭА (3,7 г, 27,4 ммоль) при КТ и нагревали при 100 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили холодной водой и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 20-25 % этилацетата в гексане в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде твердого вещества желтого цвета (1,3 г, 38 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,99 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,70 (дд, J = 2,4, 6,4 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,05 (кв, J = 5,4 Гц, 2H), 3,12 (д, J = 12,4 Гц, 2H), 2,82-2,76 (м, 2H), 2,26 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 1,84-1,79 (м, 1H), 1,69 (д, J = 12,4 Гц, 2H), 1,32-1,22 (м, 2H), 1,17 (т, J = 7,4 Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z 371,0 (M+H).

Стадия b: Синтез этил-2-(1-(2-амино-4-бромфенил)-пиперидин-4-ил)-ацетата

К раствору этил-2-(1-(4-бром-2-нитрофенил)-пиперидин-4-ил)-ацетата (1,3 г, 3,5 ммоль) в смеси метанола (10 мл) и воды (3 мл) добавляли железо (3,1 г, 28 ммоль) и NH₄OH (1,5 г, 28 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли метанолом и фильтровали. Фильтрат концентрировали и разбавляли EtOAc, промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением целевого соединения в виде беловатого твердого вещества (1,2 г, 100 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 6,80-6,78 (м, 2H), 6,63 (дд, J = 2,4 и 6,0 Гц, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,06 (кв, J = 7,0 Гц, 2H), 2,97 (д, J = 11,6 Гц, 2H), 2,27 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 1,73-1,69 (м, 5H), 1,40-1,36 (м, 2H), 1,19 (т, J = 7,0 Гц, 3H).

Стадия с: Синтез этил-2-(1-(4-бромфенил)-пиперидин-4-ил)-ацетата

К перемешиваемому раствору этил-2-(1-(2-амино-4-бромфенил)-пиперидин-4-ил)-ацетата (1,0 г, 2,9 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли трет-бутилнитрит (0,58 г, 5,1 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением

неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии с использованием 20 % этилацетата в гексане в качестве элюента с получением целевого соединения в виде беловатого твердого вещества (0,37 г, 34 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,30 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,87 (д, J = 9,2 Гц, 2H), 4,06 (кв, J = 14,4 Гц, 2H), 3,64 (д, J = 12,8 Гц, 2H), 2,67-2,62 (м, 2H), 2,25 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 1,70 (д, J = 12,4 Гц, 3H), 1,28-1,25 (м, 2H), 1,17 (т, J = 7,2 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 326,1 (M+H).

Стадия d: Синтез этил-2-(1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил)-пиперидин-4-ил)-ацетата

10 К перемешиваемому раствору этил-2-(1-(4-бромфенил)-пиперидин-4-ил)-ацетата (0,37 г, 1,13 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли биспинаколатодинборон (0,45 г, 1,7 ммоль) и КОАс (0,22 г, 2,27 ммоль) при комнатной температуре и дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем к реакционной смеси добавляли Pd(dppf)Cl₂ ДХМ (0,09 г, 0,11 ммоль) и нагревали при 100 °С в течение 6 ч. После завершения реакции
15 (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 10-15 % этилацетат в гексане в качестве элюента, в
20 результате чего получали целевое соединение в виде твердого вещества желтого цвета (0,25 г, 58 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,48 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,87 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 4,06 (кв, J = 14,4 Гц, 2H), 3,78 (д, J = 12,4 Гц, 2H), 2,75-2,66 (м, 1H), 2,24 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 1,87 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 1,72-1,68 (м, 2H), 1,29-1,16 (м, 18H). ЖХ-МС: m/z 373,9 (M+H).

25 Промежуточное соединение 4: Этил-3-метил-2-(3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил)-изоксазол-5-ил)-бутаноат

Стадия а: Синтез оксима 4-бромбензальдегида

30 К раствору 4-бромбензальдегида (30 г, 162,16 ммоль) и гидрохлорида гидроксилamina (14,64 г, 210,8 ммоль) в этаноле (300 мл) добавляли пиридин (19,21 мл, 243,2 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 6 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили ледяной водой и перемешивали в течение 20 мин. Полученное твердое вещество дополнительно промывали водой и сушили в вакууме с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение промывали гексаном и сушили в вакууме, в результате чего

получали целевое соединение в виде твердого вещества белого цвета (24 г, 74 %). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,37 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,60 (д, $J = 10,8$ Гц, 2H), 7,54 (д, $J = 10,4$ Гц, 2H); ЖХ-МС: m/z 199,9 (M+H).

Стадия b: Синтез 2-(3-(4-бромфенил)-изоксазол-5-ил)-этан-1-ола

5 К раствору 4-бромбензальдегид-оксима (15 г, 75 ммоль) в ДХМ (300 мл) добавляли NCS (12,01 г, 90 ммоль) и нагревали при 45 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до КТ и добавляли в реакционную по каплям бут-3-ин-1-ол (6,3 г, 90 ммоль) и ТЭА (10,52 мл, 75 ммоль) в течение 15 мин. Реакционную смесь снова нагревали при 45 °С в течение 7 часов. После завершения реакции
10 реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 10 % этилацетат в гексане в качестве элюента, в результате чего получали
15 целевое соединение в виде твердого вещества белого цвета (7,5 г, 37 %). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,80 (д, $J = 6,4$ Гц, 2H), 7,71 (д, $J = 6,8$ Гц, 2H), 6,86 (с, 1H), 4,92 (т, $J = 10,8$ Гц, 1H), 3,75 (кв, $J = 11,6$ Гц, 2H), 2,94 (т, $J = 12,8$ Гц, 2H); ЖХ-МС: m/z 267,90 (M+H).

Стадия c: Синтез 2-(3-(4-бромфенил)-изоксазол-5-ил)-уксусной кислоты

20 К перемешиваемому раствору 2-(3-(4-бромфенил)-изоксазол-5-ил)-этан-1-ола (7,5 г, 27,9 ммоль) в ацетоне (150 мл) при 0 °С по каплям добавляли реагент Джонса (15 мл) и доводили температуру до комнатной в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную массу разбавляли ацетоном и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт
25 растирали с гексаном и сушили в вакууме с получением чистого целевого соединения в виде беловатого твердого вещества (7 г, 88 %). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,82 (д, $J = 8,8$ Гц 2H), 7,71 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,96 (с, 1H), 3,96 (с, 2H); ЖХ-МС: m/z 283,09 (M+H).

Стадия d: Синтез этил-2-(3-(4-бромфенил)-изоксазол-5-ил)-ацетата

30 К раствору 2-(3-(4-бромфенил)-изоксазол-5-ил)-уксусной кислоты (7 г, 24,9 ммоль) в этаноле (140 мл) при 0 °С по каплям добавляли H_2SO_4 (7 мл) и затем нагревали при 80 °С в течение 2 ч. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь концентрировали и затем разбавляли EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над

безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 7 % этилацетат в гексане в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде твердого вещества беловатого цвета (5,8 г, 76 %).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,82 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,72 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,99 (с, 1H), 4,17 (кв, $J = 14,4$ Гц, 2H), 4,08 (с, 2H), 1,22 (т, $J = 14,4$ Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z 309,9 (M+H).

Стадия e: Синтез этил-2-(3-(4-бромфенил)-изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноата

10 К раствору этил-2-(3-(4-бромфенил)-изоксазол-5-ил)-ацетата (5,8 г, 18,77 ммоль) в ТГФ (80 мл) по каплям добавляли раствор KO^tBu 1M (28,1 мл, 28,1 ммоль) при 0 °C и перемешивали в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли 2-иодпропан (2,25 мл, 22,5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали 15 EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 4-5 % этилацетат в гексане в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде бесцветной жидкости (3,8 г, 57 %). ^1H ЯМР 20 (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,84 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,72 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,05 (с, 1H), 4,16 (кв, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,85 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 2,38 (м, 1H), 1,19 (т, $J = 14,4$ Гц, 3H), 0,98 (д, $J = 6,4$ Гц, 3H) 0,89 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z 351,9 (M+H).

Стадия f: Синтез этил-3-метил-2-(3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил)-изоксазол-5-ил)-бутаноата

25 К перемешиваемому раствору этил-2-(3-(4-бромфенил)-изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноата (3,8 г, 10,82 ммоль) в диоксане (50 мл) добавляли биспинаколатодиборон (4,12 г, 16,2 ммоль) и KOAc (2,12 г, 21,6 ммоль) при комнатной температуре и дегазировали азотом в течение 5 мин. К реакционной смеси добавляли Pd(dppf) Cl_2 .ДХМ(0,88 г, 1,08 ммоль) и нагревали при 100 °C в течение 2 ч. После 30 завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением целевого соединения в виде бесцветной жидкости (4,1 г, 94 %). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,90 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,79 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,05 (с, 1H), 4,18

(кв, $J = 11,2$ Гц, 2H), 3,85 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 2,44-2,33 (м, 1H), 1,31 (с, 12H), 1,20 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H), 0,98 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H), 0,89 (д, $J = 6,4$ Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z 400,2 (M+H).

Промежуточное соединение 5: 4-(6-Хлорпиридазин-4-ил)-фенол

Стадия а: Синтез 4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-фенола

5 К перемешиваемому раствору 5-бром-3-хлорпиридазина (5 г, 26,04 ммоль), (4-гидроксифенил)-бороновой кислоты (3,3 г, 23,4 ммоль) в 1,4-диоксане (70 мл) и воде (15 мл) добавляли Na_2CO_3 (7 г, 65,1 ммоль) и дегазировали азотом в течение 15 мин. Добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$.ДХМ (1,3 г, 1,56 ммоль) и нагревали реакционную смесь в течение 16 часов при 110 °С в герметичной пробирке. После завершения реакции
10 (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 60 % этилацетат в гексане в качестве элюента, в результате
15 чего получали целевое соединение в виде твердого вещества беловатого цвета (0,5 г, 23 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 10,19 (с, 1H), 9,61 (д, $J = 2$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J = 2$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,95 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H); ЖХ-МС: m/z 206,9 (M+H).

Промежуточное соединение 6: Этил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил)-пиперидин-4-карбоксилат

20 Промежуточное соединение- получали по методике, аналогичной описанной в **Промежуточном соединении 3**, с соответствующими изменениями в реагентах, количествах реагентов, средствах защиты и снятия защиты, растворителях и условиях реакции.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,48 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,88 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H),
25 4,05 (кв, $J = 7,2$ Гц, 2H) 3,73 (д, $J = 13,2$ Гц, 2H), 2,83 (тд, $J = 13,2, 2,4$ Гц, 2H), 2,54 (м, 1H), 1,86 (м, 2H), 1,60 (м, 2H), 1,24 (с, 12H), 1,17 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 7: Трет-бутил-2-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)-ацетат

Стадия а: Синтез трет-бутил-4-(4-бромфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата

30 К раствору 1-бром-4-иодбензола (1 г, 3,53 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (0,87 г, 2,82 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2,5 мл) добавляли K_2CO_3 (1,22 г, 8,83 ммоль) и дегазировали азотом в течение 15 мин. Добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$.ДХМ(0,3 г, 0,35

ммоль) и нагревали реакционную смесь в течение 16 часов при 100 °С в герметичной пробирке. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 50 % этилацетат в гексане в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде беловатого твердого вещества (1,3 г, 83 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,53 (д, J = 8 Гц, 2H), 7,39 (д, J = 8 Гц, 2H), 6,20 (с, 1H), 3,98 (шс, 2H), 3,52 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 2,43 (ш.с., 2H), 1,42 (с, 9H); ЖХ-МС: m/z 338,0 (M+H).

Стадия b: Синтез гидрохлорида 4-(4-бромфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(4-бромфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (1 г, 2,95 ммоль) в ДХМ (15 мл) при 0 °С добавляли 4M HCl в 1,4-диоксане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и промывали диэтиловым эфиром с получением целевого соединения (0,8 г, 98 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,35 (шс, 1H), 7,57 (д, J = 8 Гц, 2H), 7,43 (д, J = 8 Гц, 2H), 6,24 (с, 1H), 3,72 (шс, 2H), 3,28 (шс, 2H), 2,66 (шс, 2H). ЖХ-МС: m/z 238 (M+1).

Стадия c: Синтез трет-бутил-2-(4-(4-бромфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)-ацетата

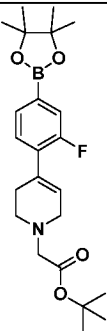
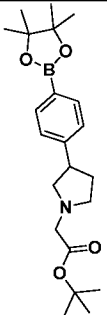
К перемешиваемому раствору гидрохлорида 4-(4-бромфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (0,8 г, 2,91 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли ДИПЭА (1,12 г, 8,73 ммоль) при КТ и перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли трет-бутил-2-бромацетат (0,56 г, 2,91 ммоль) и перемешивали в течение 4 ч при КТ в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили холодной водой и перемешивали в течение 1 ч, полученное таким образом твердое вещество фильтровали и сушили в вакууме с получением целевого соединения в виде твердого вещества желтого цвета (1,3 г, 97 %).

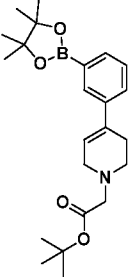
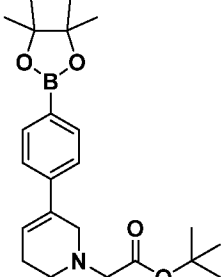
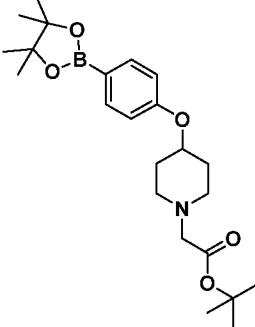
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,51 (д, J = 8 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 8 Гц, 2H), 6,19 (с, 1H), 3,22 (с, 2H), 3,20 (м, 2H), 2,74 (м, 2H), 2,44 (шс, 2H), 1,42 (с, 9H); ЖХ-МС: m/z 352,2 (M+H).

Стадия d: Синтез трет-бутил-2-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)-ацетата

К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-(4-(4-бромфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)-ацетата (0,5 г, 1,41 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли биспинаколатодиборон (0,43 г, 1,70 ммоль) и KOAc (0,28 г, 2,83 ммоль) при КТ и дегазировали азотом в течение 5 мин, затем в реакционную смесь добавляли Pd(dppf)Cl₂.ДХМ (0,11 г, 0,14 ммоль) и нагревали при 100 °С в течение 4 ч. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением целевого соединения в виде беловатого твердого вещества (0,5 г, 88 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,63 (д, J = 10,8 Гц, 2H), 7,43 (д, J = 10,8 Гц, 2H), 6,22 (с, 1H), 3,22 (шс, 4H), 2,73 (м, 2H), 2,46 (шс, 2H), 1,42 (с, 9H), 1,28 (с, 12H): ЖХ-МС: m/z 400,4 (M+H).

Соединения, перечисленные в **Таблице 1**, получали по методике, аналогичной описанной в **Промежуточном соединении 7**, с соответствующими изменениями в реагентах, количествах реагентов, средствах защиты и снятия защиты, растворителях и условиях реакции. Данные, характеризующие соединения, приведены в таблице ниже.

| Промежуточное соединение | Структура | Характеристические данные ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) |
|--|---|--|
| Трет-бутил-2-(4-(2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)-ацетат |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): 7,41 (м, 1H), 7,25-7,36 (м, 2H), 5,98 (шс, 1H), 3,90 (шс, 1H), 3,19 (шс, 3H), 2,70 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,40 (шс, 2H), 1,38 (с, 9H), 1,28 (с, 12H); ЖХ-МС: m/z 418,15 (M+H). |
| Трет-бутил-2-(3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил)-пирролидин-1-ил)-ацетат |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,63 (д, J = 8 Гц, 2H), 7,34 (д, J = 8 Гц, 2H), 3,22 (м, 2H), 2,98 (м, 1H), 2,82 (м, 2H), 2,66 (м, 2H), 2,25 (м, 1H), 1,76 (м, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,32 (с, 12H): ЖХ-МС: m/z 388,3 (M+H). |

| | | |
|---|--|--|
| Трет-бутил-2-(4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)-ацетат |  | ЖХ-МС: m/z 400,3 (M+H). |
| Трет-бутил-2-(5-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)-ацетат |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,61 (д, J = 8 Гц, 2H), 7,35 (д, J = 8 Гц, 2H), 6,25 (шс, 1H), 3,40 (шс, 2H), 3,29 (с, 2H), 2,65 (м, 2H), 2,25 (м, 2H), 1,41 (с, 9H), 1,27 (с, 12H): ЖХ-МС: m/z 400,1 (M+H). |
| Трет-бутил-2-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенокси)-пиперидин-1-ил)-ацетат |  | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ 7,59 (д, J = 8 Гц, 2H), 6,93 (д, J = 8 Гц, 2H), 4,42 (м, 1H), 3,11 (с, 2H), 2,75 (м, 2H), 2,44 (м, 2H), 1,90 (м, 2H), 1,62 (м, 2H), 1,41 (с, 9H), 1,26 (с, 12H): ЖХ-МС: m/z 418,3 (M+H). |

Промежуточное соединение 8: Трет-бутил-4-(2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил)-пиперазин-1-карбоксилат

Стадия i: Синтез трет-бутил-4-(4-бром-2-фторфенил)-пиперазин-1-карбоксилата

К перемешиваемому раствору 4-бром-2-фтор-1-иодбензола (1 г, 3,23 ммоль) добавляли N-Вос пиперазин (0,63 г, 3,39 ммоль) в толуоле (20 мл), NaO^tBu (0,93 г, 9,63 ммоль) и дегазировали азотом в течение 15 минут, затем добавляли Pd₂(dba)₃ (0,146 г, 0,16 ммоль) и ксантфос (0,09 г, 0,16 ммоль) и реакционную смесь нагревали в течение 6 ч при 120 °С в герметичной пробирке. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 60 % этилацетат в

гексане в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде беловатого твердого вещества (0,65 г, 54 %).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,44 (д, $J = 11,6$ Гц 1H), 7,30 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,00 (т, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,45 (м, 4H), 2,94 (м, 4H), 1,44 (с, 9H); ЖХ-МС: m/z 358,9 (M+H).

5 Стадия ii: Синтез трет-бутил-4-(2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил)-пиперазин-1-карбоксилата

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(4-бром-2-фторфенил)-пиперазин-1-карбоксилата (0,65 г, 1,81 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли биспинаколатодинборон (0,55 г, 2,17 ммоль) и KOAc (0,53 г, 5,43 ммоль) при комнатной температуре и дегазировали азотом в течение 5 мин, затем в реакционную смесь добавляли Pd(dppf) Cl_2 .ДХМ (0,15 г, 0,18 ммоль) и нагревали при 90 °С в течение 16 ч. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением целевого соединения в виде беловатого твердого вещества (0,65 г, 88 %).

15 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,43 (дд, $J = 8,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,37 (дд, $J = 8,0, 1,2$ Гц, 1H), 6,82 (т, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,52 (м, 4H), 3,00 (м, 4H), 1,41 (с, 9H), 1,25 (с, 12H); ЖХ-МС: m/z 407,1 (M+H).

20 **Промежуточное соединение 9:** Этил-2-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)-пропаноат

Стадия a: Синтез этил-2-(4-(4-бромфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)-пропаноата

При перемешивании к раствору гидрохлорида 4-(4-бромфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (1 г, 3,64 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли ДИПЭА (2,35 г, 18,2 ммоль) при КТ и перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли этил-2-бромпропаноат (0,79 г, 4,37 ммоль) и перемешивали в течение 4 ч при КТ в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили холодной водой и перемешивали в течение 1 ч, полученное таким образом твердое вещество фильтровали и сушили в вакууме с получением целевого соединения в виде беловатого твердого вещества (0,8 г, 56 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,46 (д, $J = 8$ Гц, 2H), 7,33 (д, $J = 8$ Гц, 2H), 6,15 (с, 1H), 4,07 (м, 2H), 3,39 (кв, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,22 (шс, 2H), 2,78 (м, 2H), 2,67 (м, 1H), 2,38 (шс, 2H), 1,18 (м, 6H); ЖХ-МС: m/z 338 (M+H).

30 Стадия b: Синтез этил-2-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)-пропаноата

К перемешиваемому раствору этил-2-(4-(4-бромфенил)-3,6-дигидропиридин-1 (2Н) -ил)-пропаноата (0,8 г, 2,36 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли биспинаколатодиборон (0,9 г, 3,54 ммоль) и КОАс (0,69 г, 7,09 ммоль) при комнатной температуре и дегазировали азотом в течение 5 мин, затем в реакционную смесь добавляли Pd(dppf)Cl₂.ДХМ (0,19г, 0,23 ммоль) и нагревали при 80 °С в течение 16 ч. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением целевого соединения в виде беловатого твердого вещества (0,9 г, 98 %).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,62 (д, J = 10,8 Гц, 2Н), 7,42 (д, J = 10,8 Гц, 2Н), 6,22 (с, 1Н), 4,11 (м, 2Н), 3,43 (кв, J = 6,8 Гц, 1Н), 3,28 (шс, 2Н), 2,84 (м, 2Н), 2,45 (шс, 2Н), 1,28 (с, 12Н), 1,21 (м, 6Н): ЖХ-МС: m/z 386,3 (M+H).

Промежуточное соединение 10: Этил-2-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-пропаноат

Промежуточное соединение 10 получали по методике, аналогичной описанной в **Промежуточном соединении 9**, с соответствующими изменениями в реагентах, количествах реагентов, средствах защиты и снятия защиты, растворителях и условиях реакции. ЖХ-МС: m/z 389,3 (M+H).

Промежуточное соединение 11: Этил-2-(4'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-4-ил)-ацетат

Стадия а: Синтез этил-2-(4'-бром-2,3,4,5-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-4-ил)-ацетата

К раствору 1-бром-4-иодбензола (0,8 г, 2,82 ммоль), этил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-циклогекс-3-ен-1-ил)-ацетата (0,99 г, 3,39 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (1 мл) добавляли K₂CO₃ (0,97 г, 7,07 ммоль) и дегазировали азотом в течение 15 мин. Добавляли Pd(dppf)Cl₂.ДХМ (0,23 г, 0,28 ммоль) и реакционную смесь нагревали в течение 6 часов при 100 °С в герметичной пробирке. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 50 % этилацетат в гексане в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде бесцветной жидкости (0,48 г, 52 %). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,49 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 7,36

(д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,16 (д, $J = 2$ Гц, 1H), 4,08 (кв, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,39 (шс, 2H), 2,31 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,28 (м, 1H), 1,83- 2,05 (м, 3H), 1,38 (м, 1H), 1,19 (т, $J = 6,8$ Гц, 3H).

Стадия b: Синтез этил-2-(4'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-4-ил)-ацетата

5 К перемешиваемому раствору этил-2-(4'-бром-2,3,4,5-тетрагидро- [1,1'-бифенил]-4-ил)-ацетата (0,5 г, 1,54 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли биспинаколатодиборон (0,58 г, 2,32 ммоль) и КОАс (0,38 г, 3,86 ммоль) при комнатной температуре и дегазировали азотом в течение 5 мин, затем в реакционную смесь добавляли Pd(dppf)Cl₂.ДХМ (0,12 г, 0,15 ммоль) и нагревали при 100 °С в течение 3 ч. После
10 завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением целевого соединения в виде бесцветного липкого твердого вещества (0,48 г, 83 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,61 (д, $J = 8$ Гц, 2H), 7,41 (д, $J = 8$ Гц, 2H),
15 6,19 (шс, 1H), 4,07 (кв, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,41 (шс, 2H), 2,31 (м, 3H), 1,85-2,04 (м, 3H), 1,40 (м, 1H), 1,28 (с, 12H), 1,22 (т, $J = 6,8$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 12: Этил-4'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат

Промежуточное соединение 12 получали по методике, аналогичной описанной в
20 **Промежуточном соединении 11**, с соответствующими изменениями в реагентах, количествах реагентов, средствах защиты и снятия защиты, растворителях и условиях реакции. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,61 (д, $J = 8$ Гц, 2H), 7,41 (д, $J = 8$ Гц, 2H), 6,22 (шс, 1H), 4,09 (кв, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,57 (м, 1H), 2,30-2,50 (м, 4H), 2,08 (м, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,28 (с, 12H), 1,20 (т, $J = 6,8$ Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z 357,3 (M+H).

25 **Промежуточное соединение 13:** Трет-бутил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилат

Промежуточное соединение 13 получали по методике, аналогичной описанной в
Промежуточном соединении 11, с соответствующими изменениями в реагентах, количествах реагентов, средствах защиты и снятия защиты, растворителях и условиях
30 реакции. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,62 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,41 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H), 6,61 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,38 (м, 2H), 2,95 (м, 1H), 2,05-2,33 (м, 2H), 1,85 (м, 2H), 1,63 (м, 1H), 1,37 (с, 9H), 1,28 (с, 12H); ЖХ-МС: m/z 312,3 (M+H).

Промежуточное соединение 14: Трет-бутил-(1R,5S)-8-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат

Стадия а: Синтез трет-бутил-(1R,5S)-8-(4-бромфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата

- 5 К перемешиваемому раствору 1-бром-4-иодбензола (1,6 г, 5,65 ммоль), трет-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (1,43 г, 6,78 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли КОtBu (1,55 г, 13,89 ммоль) и дегазировали азотом в течение 15 минут, после чего добавляли Pd₂(dba)₃ (0,25 г, 0,28 ммоль), ксантфос (0,16 г, 0,28 ммоль) и нагревали реакцию смесь в течение 16 ч при 110 °С в герметичной пробирке.
- 10 После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакцию смесь разбавляли EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 50 % этилацетат в гексане в качестве элюента, в
- 15 результате чего получали целевое соединение в виде беловатого твердого вещества (1,1 г, 53 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,24 (д, J = 8 Гц, 2H), 6,59 (д, J = 8 Гц, 2H), 4,08 (м, 2H), 3,65 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 3,51 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 3,08-3,25 (м, 2H), 1,95 (м, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,35 (с, 9H); ЖХ-МС: m/z 367 (M+H).

Стадия b: Синтез трет-бутил-(1R,5S)-8-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата

- 20 К перемешиваемому раствору трет-бутил-(1R,5S)-8-(4-бромфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (1,1 г, 2,99 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли биспинаколатодиборон (1,14 г, 4,49 ммоль) и КОAc (0,88 г, 8,9 ммоль) при комнатной температуре и дегазировали азотом в течение 5 мин, затем в реакцию смесь добавляли Pd(dppf)Cl₂.ДХМ (0,24 г, 0,29 ммоль) и нагревали при 100 °С в течение 4 ч. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакцию смесь разбавляли EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением целевого соединения в виде бледно-желтого
- 30 твердого вещества (0,5 г, 40 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,49 (д, J = 8 Гц, 2H), 6,83 (д, J = 8 Гц, 2H), 4,34 (м, 2H), 3,42-3,58 (м, 2H), 3,12 (м, 1H), 2,98 (м, 1H), 1,91 (м, 2H), 1,69 (м, 2H), 1,38 (с, 9H), 1,25 (с, 12H).; ЖХ-МС: m/z 415,2 (M+H).

Промежуточное соединение 15: (1'-(трет-бутоксикарбонил)-1',2',3',6'-тетрагидро-[2,4'-бипиридин]-5-ил)-бороновая кислота

Промежуточное соединение 15 получали по методике, аналогичной описанной в **Промежуточном соединении 11**, с соответствующими изменениями в реагентах, количествах реагентов, средствах защиты и снятия защиты, растворителях и условиях реакции. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,72 (с, 1H), 7,96 (м, 2H), 7,55 (д, $J = 8$ Гц, 1H), 6,78 (шс, 1H), 4,05 (м, 2H), 3,53 (м, 2H), 2,55 (м, 2H), 1,32 (с, 9H); ЖХ-МС: m/z 305,1 (M+H).

Промежуточное соединение 16: Метил-5-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил)-амино)-пентаноат

Стадия а: Синтез метил-5-((4-бромфенил)-амино)-пентаноата

К перемешиваемому раствору 4-броманилина (0,5 г, 2,90 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли K_2CO_3 (0,14 г, 2,90 ммоль) при КТ и перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли метил-2-бромпропаноат (1,13 г, 5,81 ммоль) и перемешивали в течение 24 ч при 60 °С в атмосфере азота. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли ледяной водой и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 10 % этилацетат в гексане в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде твердого вещества беловатого цвета (0,28 г, 33 %). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,22 (дд, $J = 8,8, 1,6$ Гц, 2H), 6,53 (дд, $J = 8,8, 1,6$ Гц, 2H), 3,61 (с, 3H), 3,00 (м, 2H), 2,37 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,52-1,68 (м, 4H); ЖХ-МС: m/z 288,0 (M+H).

Стадия б: Синтез метил-5-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил)-амино)-пентаноата

К перемешиваемому раствору метил-5-((4-бромфенил)-амино)-пентаноата (0,28 г, 0,97 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли биспинаколатодинборон (0,32 г, 1,26 ммоль) и KOAc (0,29 г, 2,93 ммоль) при комнатной температуре и дегазировали азотом в течение 5 мин, затем в реакционную смесь добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DХМ}$ (0,08 г, 0,09 ммоль) и нагревали при 80 °С в течение 16 ч. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь фильтровали через целит и промывали EtOAc. Объединенный органический слой концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали с помощью комбинированной колоночной

хроматографии с использованием 10 % этилацетата в гексане в качестве элюента с получением целевого соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,15 г, 46 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,41 (д, J = 8 Гц, 2H), 6,54 (д, J = 8 Гц, 2H), 6,04 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,05 (м, 2H), 2,37 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 1,56-1,68 (м, 4H); 1,28 (с, 12H); ЖХ-МС: m/z 334,05 (M+H).

Промежуточное соединение 17: Трет-бутил-2-(3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил)-азетидин-1-ил)-ацетат

10 Стадия а: Синтез трет-бутил-3-(2-((4-метоксифенил)-сульфонил)-гидразинилиден)-азетидин-1-карбоксилата

К перемешиваемому раствору 4-метоксибензолсульфоногидрида (2 г, 11,68 ммоль), трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата (2,36 г, 11,68 ммоль) в толуоле (40 мл) и реакционную смесь нагревали в течение 16 ч при 50 °С в герметичной пробирке. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ), реакционную массу концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 40 % этилацетат в гексане в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде твердого вещества белого цвета (1,75 г, 42 %).

20 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,81 (шс, 1H), 7,78 (дд, J = 6,8, 2 Гц, 2H), 7,16 (дд, J = 6,8, 2 Гц, 2H), 4,50 (шс, 4H), 3,88 (с, 3H), 1,41 (с, 9H); ЖХ-МС: m/z 353,9 (M-H).

Стадия b: Синтез трет-бутил-3-(4-бромфенил)-азетидин-1-карбоксилата

25 К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-(2-((4-метоксифенил)-сульфонил)-гидразинилиден)-азетидин-1-карбоксилата (1,2 г, 3,37 ммоль), (4-бромфенил)-бороновой кислоты (1,01 г, 5,06 ммоль) в диоксане (35 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,65 г, 5,06 ммоль) и дегазировали азотом в течение 30 мин. Затем реакционную смесь нагревали в течение 16 часов при 110 °С в закрытой пробирке. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 20 % этилацетат в гексане в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде бесцветной жидкости (0,36 г, 34 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,47 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,19 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 4,32 (м, 2H), 3,92 (м, 2H), 3,67 (м, 1H), 1,46 (с, 9H); ЖХ-МС: m/z 212 (M-100).

Стадия c: Синтез 3-(4-бромфенил)-азетидина

К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-(4-бромфенил)-азетидин-1-карбоксилата (0,36 г, 1,15 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,3 мл) при 0 °С, а затем медленно доводили до КТ и перемешивали при КТ в течение 1 часа. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, полученный остаток промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме, в результате чего получали целевое соединение в виде беловатого твердого вещества (0,28 г, 97,7 %). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,85 (шс, 1Н), 7,53 (д, J = 7,6 Гц, 2Н), 7,25 (д, J = 7,6 Гц, 2Н), 4,35 (м, 2Н), 4,20 (м, 3Н); ЖХ-МС: m/z 212 (М+Н).

Стадия d: Синтез трет-бутил-2-(3-(4-бромфенил)-азетидин-1-ил)-ацетата

К перемешиваемому раствору 3-(4-бромфенил)-азетидина (0,28 г, 1,12 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли ДИПЭА (0,72 г, 5,63 ммоль) при КТ и перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли трет-бутил-2-бромацетат (0,24 г, 1,24 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при КТ в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили холодной водой и перемешивали в течение 1 ч, полученное таким образом твердое вещество фильтровали и сушили в вакууме с получением целевого соединения в виде бледно-желтого липкого твердого вещества (0,28 г, 76 %). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,40 (д, J = 7,6 Гц, 2Н), 7,14 (д, J = 7,6 Гц, 2Н), 3,85 (м, 2Н), 3,70 (м, 1Н), 3,22 (м, 4Н), 1,44 (с, 9Н); ЖХ-МС: m/z 326,1 (М+Н).

Стадия e: Синтез трет-бутил-2-(3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил)-азетидин-1-ил)-ацетата

К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-(3-(4-бромфенил)-азетидин-1-ил)-ацетата (0,28 г, 0,85 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли биспинаколатордидоборон (0,32 г, 1,28 ммоль) и КОАс (0,21 г, 2,14 ммоль) при КТ и дегазировали азотом в течение 5 мин, затем в реакционную смесь добавляли Pd(dppf)Cl₂.ДХМ (0,07 г, 0,08 ммоль) и нагревали при 110 °С в течение 16 ч. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением целевого соединения в виде белого липкого твердого вещества (0,3 г, 93 %).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,76 (д, J = 8 Гц, 2Н), 7,28 (д, J = 8 Гц, 2Н), 3,93 (м, 2Н), 3,83 (м, 1Н), 3,28 (м, 2Н), 3,24 (с, 2Н), 1,33 (с, 9Н), 1,25 (с, 12Н); ЖХ-МС: m/z 374,4 (М+Н).

Промежуточное соединение 18: Трет-бутил-6-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

Стадия а: Синтез трет-бутил-6-(2-((4-метоксифенил)-сульфонил)-гидразинилиден)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата

К перемешиваемому раствору 4-метоксибензолсульфогидразида (1,5 г, 7,41 ммоль), трет-бутил-6-оксо-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (1,56 г, 7,41 ммоль) в толуоле (30 мл) и реакционную смесь нагревали в течение 16 ч при 50 °С в герметичной пробирке. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ), реакционную массу концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 35 % этилацетат в гексане в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде твердого вещества белого цвета (2,8 г, 95 %). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,21 (шс, 1Н), 7,68 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 7,05 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 3,82 (шс, 4Н), 3,78 (с, 3Н), 2,95 (м, 4Н), 1,31 (с, 9Н); ЖХ-МС: m/z 394,1 (М-Н).

Стадия b: Синтез трет-бутил-6-(4-бромфенил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата

К перемешиваемому раствору трет-бутил-6-(2-((4-метоксифенил)-сульфонил)-гидразинилиден)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (2,8 г, 7,08 ммоль), (4-бромфенил)-бороновой кислоты (2,13 г, 10,6 ммоль) в диоксане (60 мл) добавляли Cs₂CO₃ (4,6 г, 14,16 ммоль) и дегазировали азотом в течение 30 минут. Затем реакционную смесь нагревали в течение 16 часов при 110 °С в закрытой пробирке. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 20 % этилацетат в гексане в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде бесцветной жидкости (1,3 г, 52 %). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,38 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 7,01 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 4,02 (с, 2Н), 3,81 (с, 2Н), 3,18 (м, 1Н), 2,54 (м, 2Н), 2,21 (м, 2Н), 1,42 (с, 9Н).

Стадия с: Синтез трет-бутил-6-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата

К перемешиваемому раствору трет-бутил-6-(4-бромфенил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (1,3 г, 3,69 ммоль) в диоксане (35 мл) добавляли биспинаколатодиборон (1,4 г, 5,53 ммоль) и KOAc (0,90 г, 9,22 ммоль) при КТ и дегазировали азотом в течение 5 мин, затем в реакционную смесь добавляли Pd(dppf)Cl₂.ДХМ (0,30 г, 0,36 ммоль) и нагревали при 110 °С в течение 16 ч. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, соевым

раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением целевого соединения в виде мягкого липкого твердого вещества (0,3 г, 93 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,74 (д, J = 8 Гц, 2H), 7,16 (д, J = 8 Гц, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,83 (с, 2H), 3,38 (м, 1H), 2,56 (м, 2H), 2,58 (м, 2H), 1,33 (с, 9H), 1,25 (с, 12H). ЖХ-МС: m/z 374,05 (M+H).

Промежуточное соединение 19: гидрохлорид (2S,4R)-1-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(2-гидрокси-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид

Стадия а: Синтез трет-бутил-(2-гидрокси-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-карбамата

К перемешиваемому раствору трет-бутил-(1-(4-бромфенил)-2-гидроксиэтил)-карбамата (2,4 г, 7,59 ммоль) и 4-метилтиазола (0,9 г, 9,11 ммоль) в ДМФА (12 мл) добавляли КОАс (1,49 г, 15,89 ммоль) и Pd(OAc)₂ (0,34 г, 1,51 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 3 ч. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционной смеси давали остыть до КТ и выливали в ледяную воду. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 X 50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии с использованием 50 % этилацетата в гексане в качестве элюента с получением целевого соединения (0,5 г, 30 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,98 (с, 1H), 7,44 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,38 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,30 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,83 (т, J = 6 Гц, 1H), 4,56 (м, 1H), 3,51 (т, J = 6 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 1,37 (с, 9H), ЖХ-МС: m/z 335,0 (M+1).

Стадия b: Синтез гидрохлорида 2-амино-2-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этан-1-ола

К перемешиваемому раствору трет-бутил-(2-гидрокси-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-карбамата (0,3 г, 0,89 ммоль) в ДХМ (2 мл) при 0 °С добавляли 4M HCl в 1,4-диоксане (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и промывали диэтиловым эфиром с получением целевого соединения (0,2 г, 95 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,04 (с, 1H), 8,48 (шс, 2H), 7,57 (м, 4H), 4,34 (м, 1H), 3,72 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), ЖХ-МС: m/z 335,0 (M+1).

Стадия с: Синтез трет-бутил-((2S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((2-гидрокси-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-карбамоил)-пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)-карбамата

К раствору гидрохлорида 2-амино-2-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этан-1-ола (0,2 г, 0,85 ммоль) и (2S,4R)-1-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)-амино)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-пирролидин-2-карбоновой кислоты (0,35 г, 1,02 ммоль) в ДМФА (3 мл) при 0 °С добавляли НАТУ (0,48 г, 1,28 ммоль) с последующим добавлением по каплям ДИПЭА (0,5 мл, 2,56 ммоль), и перемешивали в течение 2 ч при КТ. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционной смеси давали остыть до КТ и выливали в ледяную воду. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии с использованием 5 % MeOH в ДХМ в качестве элюента с получением целевого соединения (0,17 г, 53 %). ЖХ-МС: m/z 561,2 (M+1).

Стадия d: Синтез гидрохлорида (2S,4R)-1-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(2-гидрокси-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид

К перемешиваемому раствору трет-бутил-((2S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-((2-гидрокси-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-карбамоил)-пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)-карбамата (0,17 г, 0,30 ммоль) в ДХМ (2 мл) при 0 °С добавляли 4M HCl в 1,4-диоксане (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворители упаривали при пониженном давлении и остаток промывали диэтиловым эфиром с получением целевого соединения (0,16 г, 100 %), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z 461,1 (M+1).

Промежуточное соединение 20: гидрохлорид (2S,4R)-1-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-N-(2-(диметиламино)-1-(4-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-4-гидрокси-пирролидин-2-карбоксамид

Стадия a: Синтез 2-((трет-бутоксикарбонил)-амино)-2-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этилметансульфоната

К перемешиваемому раствору трет-бутил-(2-гидрокси-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-карбамата (0,6 г, 1,79 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0 °С добавляли

метансульфохлорид (0,2 мл, 2,69 ммоль) и затем ТЭА (0,64 мл, 4,49 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционной смеси давали остыть до КТ и выливали в ледяную воду. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (30 мл), соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии с использованием 2 % MeOH в ДХМ в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение (0,48 г, 64 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9,01 (д, *J* = 2 Гц, 1H), 7,75 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,50 (м, 4H), 4,94 (м, 1H), 4,24-4,33 (м, 2H), 3,18 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 1,39 (с, 9H): ЖХ-МС: *m/z* 413,0 (M+1).

Стадия b: Синтез трет-бутил-(2-(диметиламино)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-карбамата

К перемешиваемому раствору 2-((трет-бутоксикарбонил)-амино)-2-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этилметансульфоната (0,480 г, 0,89 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли ДИПЭА (0,6 мл) и охлаждали до 0 °С, затем пропускали через реакционную массу газообразный N,N-диметиламин в течение 15 минут и перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и экстрагировали EtOAc (2 X 50 мл). Объединенный органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного целевого соединения в виде коричневой жидкости (0,300 г неочищенного). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,98 (д, *J* = 2 Гц, 1H), 7,30-7,45 (м, 5H), 4,68 (м, 1H), 3,46 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,30 (с, 9H): ЖХ-МС: *m/z* 362,1 (M+1).

Стадия c: Синтез гидрохлорида N1,N1-диметил-2-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этан-1,2-диамина

Гидрохлорид N1,N1-диметил-2-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этан-1,2-диамина получали способом, аналогичным способу, описанному на стадии b получения промежуточного соединения 19. ЖХ-МС: *m/z* 262,0 (M+1).

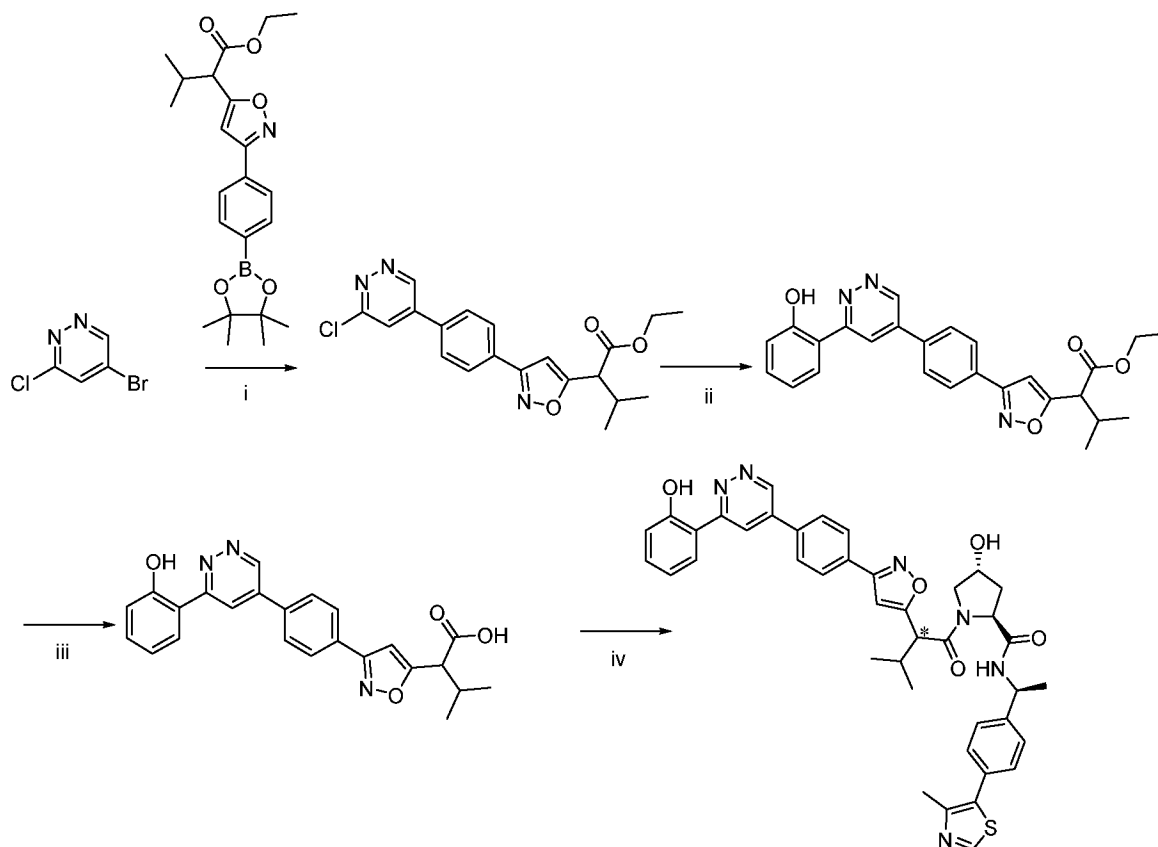
Стадия d: Синтез трет-бутил-((2S)-1-((2S,4R)-2-(2-(диметиламино)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-карбамоил)-4-гидроксипирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)-карбамата

Трет-бутил-((2S)-1-((2S,4R)-2-(2-(диметиламино)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-карбамоил)-4-гидроксипирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)-карбамат получали способом, аналогичным описанному на стадии с получения Промежуточного соединения 19. ЖХ-МС: m/z 588,3 (M+1).

5 Стадия e: Синтез гидрохлорида (2S,4R)-1-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-N-(2-(диметиламино)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамид

Гидрохлорид (2S,4R)-1-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-N-(2-(диметиламино)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамид получали способом, аналогичным способу, описанному на стадии d получения Промежуточного соединения 19. ЖХ-МС: m/z 488,2 (M+1).

10 **Пример 1: (2S,4R)-4-гидрокси-1-(2-(3-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 1цемическое)**



15 Стадия i: Синтез этил-2-(3-(4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-фенил)-изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноата

Смесь 1,4-диоксана (13 мл) и воды (2 мл) помещали в сосуд для микроволновой печи и дегазировали азотом в течение 5 мин. К смеси добавляли 5-бром-3-

хлорпиридазин (0,91 г, 4,72 ммоль) и этил-3-метил-2-(3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил)-изоксазол-5-ил)-бутаноат (1,42 г, 3,63 ммоль) с последующим добавлением K_2CO_3 (1 г, 7,26 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot ДХМ$ (0,29 г, 0,36 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение 1 часа при 110 °С в микроволновой
5 печи. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли $EtOAc$. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 50-60 % этилацетат в гексане
10 в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде беловатого твердого вещества (1 г, 71 %).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,76 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,38 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,17 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 8,09 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,18 (с, 1H), 4,17 (д, $J = 2,8$ Гц, 2H), 3,88 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 2,45-2,38 (м, 1H), 1,22 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,00 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H), 0,91 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z 386,1 (M+H).
15

Стадия ii: Синтез этил-2-(3-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноата

Смесь 1,4-диоксана (15 мл) и воды (3 мл) помещали в сосуд для микроволновой печи и дегазировали азотом в течение 5 мин. К смеси добавляли этил-2-(3-(4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-фенил)-изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноат (0,95 г, 2,46 ммоль) и
20 (2-гидроксифенил)-бороновую кислоту (0,68 г, 4,9 ммоль) с последующим добавлением K_2CO_3 (0,85 г, 6,1 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot ДХМ$ (0,2 г, 0,24 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение 1 часа при 120 °С в микроволновой печи. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь
25 разбавляли $EtOAc$. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 50-60 % этилацетат в гексане в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде твердого вещества
30 желтого цвета (0,75 г, 69 %).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 13,05 (с, 1H), 9,69 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,79 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,24 (д, $J = 8,4$ Гц, 3H), 8,12 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,44-7,40 (м, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,03 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,19-4,16 (м, 2H), 3,34 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 2,46-2,41 (м, 1H),

1,20 (т, $J = 14$ Гц, 3H), 1,01 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H), 0,92 (д, $J = 6,4$ Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z 444,1 (M+H).

Стадия iii: Синтез 2-(3-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-изоксазол-5-ил)-3-метилбутановой кислоты

5 К раствору этил-2-(3-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноата (0,75 г, 1,69 ммоль) в смеси ТГФ (5 мл) и H_2O (5 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (0,21 г, 5,07 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при КТ. Затем реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, и полученный остаток разбавляли метанолом и подкисляли до рН 6, используя амберлит ИГ120 (кислая смола), и фильтровали, и концентрировали фильтрат в вакууме, получая целевое соединение в виде темно-коричневого твердого вещества (0,65 г, 93 %).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,66 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,20 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 8,06 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,39 (т, $J = 14,4$ Гц, 1H), 7,00 (т, $J = 15,2$ Гц, 2H), 6,82 (с, 1H), 3,17 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 2,32-2,27 (м, 1H), 0,98 (д, $J = 6,4$ Гц, 3H), 0,80 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z 416,1 (M+H).

Стадия iv: Синтез ((2S,4R)-4-гидрокси-1-(2-(3-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид

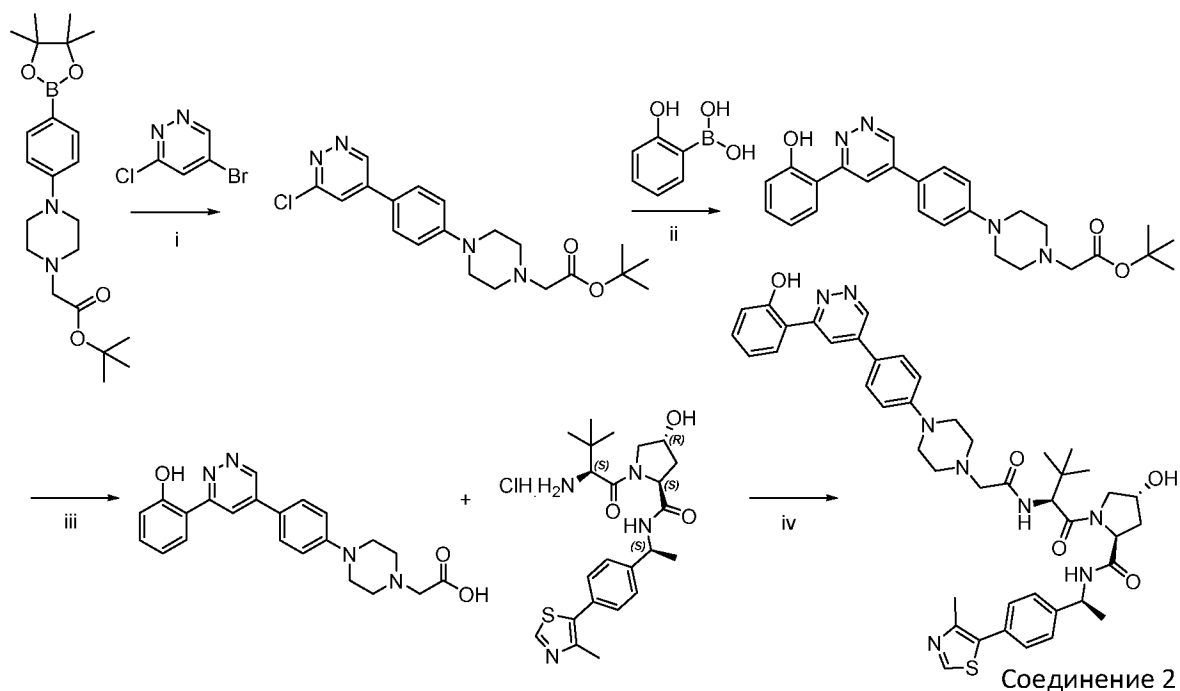
20 К раствору 2-(3-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-изоксазол-5-ил)-3-метилбутановой кислоты (0,1 г, 0,24 ммоль), гидрохлорида (2S,4R)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид (0,11 г, 0,28 ммоль) и $NATU$ (0,14 г, 0,36 ммоль) в ДМФА (5 мл) по каплям добавляли ДИПЭА (0,21 мл, 1,2 ммоль) при 0 °С и медленно доводили до КТ, и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч при КТ. Затем реакционную смесь вливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения в виде беловатого твердого вещества (0,025 г, 14 %).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 13,12 (шс, 1H), 9,69 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,99 (т, $J = 8$ Гц, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,79 (д, $J = 2$ Гц, 1H), 8,19-8,26 (м, 3H), 8,06-8,11 (м, 2H), 7,46-7,37 (м, 5H), 7,10-7,01 (м, 3H), 5,12 (м, 1H), 4,95-4,92 (м, 1H), 4,46-4,38 (м, 1H), 4,31 (шс, 1H), 3,89-4,04 (м, 1H), 3,55-3,76 (м, 2H), 2,47 (с, 2H), 2,37 (с, 1H), 2,06 (д, $J = 12$ Гц,

1H), 1,82-1,76 (м, 1H), 1,50 (д, $J = 4,4$ Гц, 1H), 1,39 (д, $J = 4,4$ Гц, 3H), 1,03 (д, $J = 6,4$ Гц, 3H), 0,90 (д, $J = 3,2$ Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z 729,3 (M+H).

Пример 2: (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетило)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-

5 метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 2)



Стадия i: Синтез трет-бутил-2-(4-(4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетата

К раствору 5-бром-3-хлорпиридазина (1,6 г, 8,3 ммоль), трет-бутил-2-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетата (2,78 г, 6,9 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) и воде (3 мл) добавляли K₂CO₃ (1,77 г, 16,7 ммоль) и дегазировали азотом в течение 5 мин. Добавляли Pd(dppf)Cl₂·ДХМ (0,68 г, 0,83 ммоль) и нагревали реакционную смесь в течение 4 часов при 120 °С в герметичной пробирке. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 40-80 % этилацетат в гексане в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде липкого материала (1,7 г, 63 %).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): 9,62 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,07 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 3,34 (с, 2H), 3,31 (шс, 4H), 2,64 (д, $J = 4,4$ Гц, 4H), 1,42 (с, 9H); ЖХ-МС: m/z 389,0 (M+H).

Стадия ii: Синтез трет-бутил-2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетата

К раствору трет-бутил-2-(4-(4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетата (0,5 г, 1,28 ммоль), (2-гидроксифенил)-бороновой кислоты (0,27 г, 1,93 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (3 мл) добавляли Na_2CO_3 (0,54 г, 5,18 ммоль) и дегазировали азотом в течение 5 мин. Добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{ДХМ}$ (0,1 г, 0,13 ммоль) и нагревали реакционную смесь в течение 3 часов при 130 °С в герметичной пробирке. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли EtOAc . Объединенный органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 60 % этилацетат в гексане в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде липкого материала (0,35 г, 60 %).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): 13,53 (с, 1H), 9,57 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,62 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,25 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,40 (т, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,01 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,18 (с, 2H), 2,66 (д, $J = 4,4$ Гц, 4H), 2,50 (д, $J = 4,4$ Гц, 4H), 1,43 (с, 9H). ЖХ-МС: m/z 447,15 (M+H).

Стадия iii: Синтез 2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-уксусной кислоты

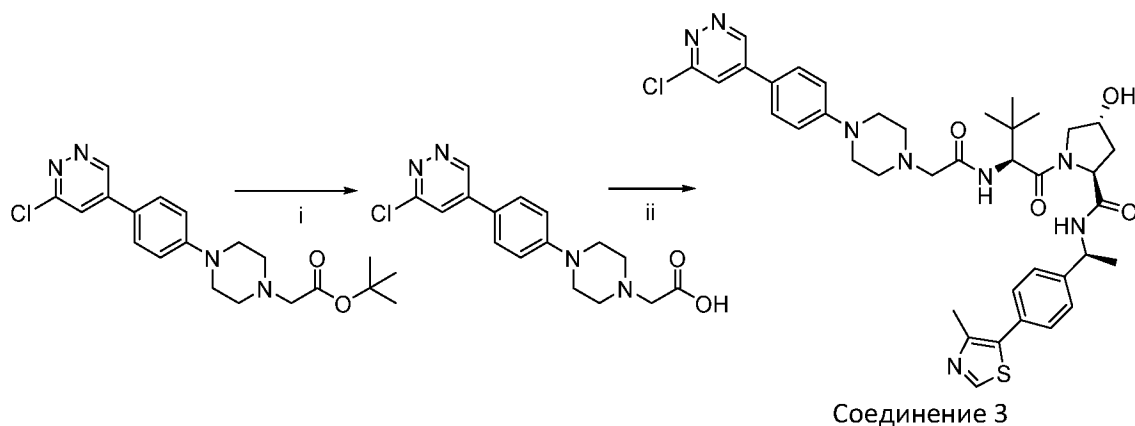
К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетата (0,7 г, 1,56 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 4N раствор хлороводорода в диоксане (7 мл) при 0 °С и затем медленно доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, полученный остаток промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме, получая целевое соединение в виде оранжевого твердого вещества (0,5 г, 74 %). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): 10,6 (шс, 1H), 9,67 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,15 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,46-7,45 (м, 1H), 7,20 (д, $J = 9,2$ Гц, 2H), 7,07-7,01 (м, 2H), 4,24 (с, 2H), 3,64-3,57 (м, 8H); ЖХ-МС: m/z 391,1 (M+H).

Стадия iv: Синтез (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетиламино)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид

К раствору 2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-уксусной кислоты (0,5 г, 1,28 ммоль) и гидрохлорида (2S,4R)-1-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид (0,62 г, 1,28 экв.) в ДМФА (3 мл) при 0 °С добавляли НАТУ (0,73 г, 1,92 ммоль) с последующим добавлением по каплям ДИПЭА (0,7 мл, 3,84 ммоль), и перемешивали реакционную смесь в течение 4 ч при КТ. Затем реакционную смесь вливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 5 % метанол в ДХМ в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде твердого вещества желтого цвета (0,11 г, 11 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 13,53 (с, 1H), 9,58 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,62 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,45 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,26 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,79 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,44-7,35 (м, 5H), 7,15 (д, J = 9,2 Гц, 2H), 7,00 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 5,14 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 4,88 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 4,53 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 4,44 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 4,29 (шс, 1H), 3,59 (с, 2H), 3,38 (с, 4H), 3,16 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 3,03 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 2,67-2,66 (м, 4H), 2,45 (с, 3H), 2,32 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 1,76-1,70 (м, 1H), 1,36 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,96 (с, 9H); ЖХ-МС: m/z 817,45 (M+H).

Пример 3: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетиламино)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 3)



Стадия i: Синтез 2-(4-(4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-уксусной кислоты

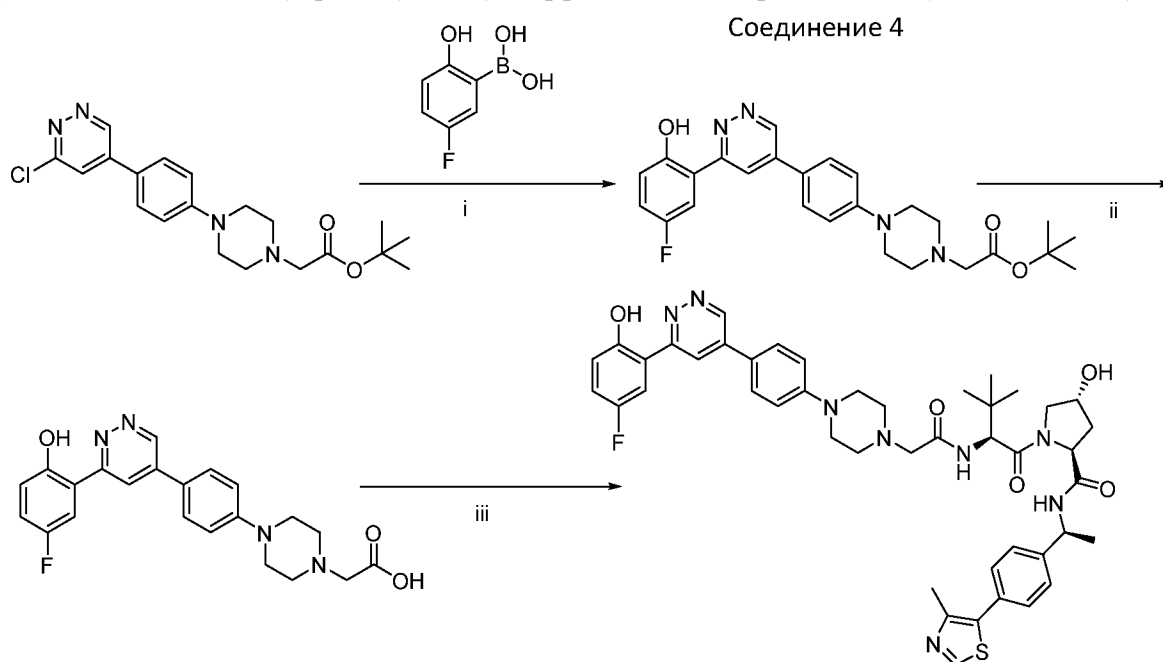
К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-(4-(4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетата (0,07 г, 0,179 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 4N раствор хлороводорода в диоксане (2 мл) при 0 °С и затем медленно доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, полученный остаток промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме, получая целевое соединение в виде оранжевого твердого вещества (0,065 г, 99 %). ЖХ-МС: m/z 333,1 (M+H).

Стадия ii: Синтез (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамида

К раствору 2-(4-(4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-уксусной кислоты (0,07 г, 0,20 ммоль) и гидрохлорида (2S,4R)-1-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамида (0,09 г, 0,20 экв.) в ДМФА (2 мл) при 0 °С добавляли НАТУ (0,09 г, 0,24 ммоль) с последующим добавлением по каплям ДИПЭА (0,06 мл, 0,4 ммоль), и перемешивали реакцию в течение 4 ч при КТ. Затем реакцию смесь вливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,014 г, 8 %).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): 9,60 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,38 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,74 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,33 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,07 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 5,09 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 4,86 (т, $J = 14,0$ Гц, 1H), 4,49 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 4,42 (т, $J = 4,2$ Гц, 1H), 4,26 (с, 1H), 3,56 (с, 1H), 3,18-3,06 (м, 2H), 2,64-2,58 (м, 6H), 2,42 (с, 4H), 2,30 (с, 2H), 1,88 (с, 1H), 1,74 (с, 1H), 1,34 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H), 0,93 (с, 9H). ЖХ-МС: m/z 759,35 (M+H).

Пример 4: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(5-фтор-2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетило)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 4)



10

Стадия i: Синтез трет-бутил-2-(4-(4-(6-(5-фтор-2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетата

К раствору трет-бутил-2-(4-(4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетата (0,1 г, 0,26 ммоль), (4-фтор-2-гидроксифенил)-бороновой кислоты (0,06 г, 0,38 ммоль) в 1,4-диоксане (1,6 мл) и воде (0,4 мл) при перемешивании добавляли Na_2CO_3 (0,08 г, 0,77 ммоль) и дегазировали азотом в течение 15 мин. Добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{ДХМ}$ (0,02 г, 0,026 ммоль) и нагревали реакцию смесь в течение 1,2 часа при 130 °С в микроволновой печи. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакцию смесь разбавляли EtOAc . Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 60 % этилацетат в

20

гексане в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (0,06 г, 50 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 13,30 (с, 1H), 9,60 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8,64 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8,16 (дд, *J* = 2,8 и 10,0 Гц, 1H), 8,03 (д, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,25 (т, *J* = 4,0 Гц, 1H), 7,11 (д, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,04-7,00 (м, 1H), 3,18 (с, 2H), 2,66 (шс, 4H), 2,40 (шс, 4H), 1,43 (с, 9H). ЖХ-МС: *m/z* 465,2 (M+H).

Стадия ii: Синтез 2-(4-(4-(6-(5-фтор-2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-уксусной кислоты

К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-(4-(4-(6-(5-фтор-2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетата (0,16 г, 0,34 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли 4N раствор хлороводорода в диоксане (1,2 мл) при 0 °С и затем медленно доводили до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, полученный остаток промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме, получая целевое соединение в виде оранжевого твердого вещества (0,15 г, 98 %). ЖХ-МС: *m/z* 407,1 (M-H).

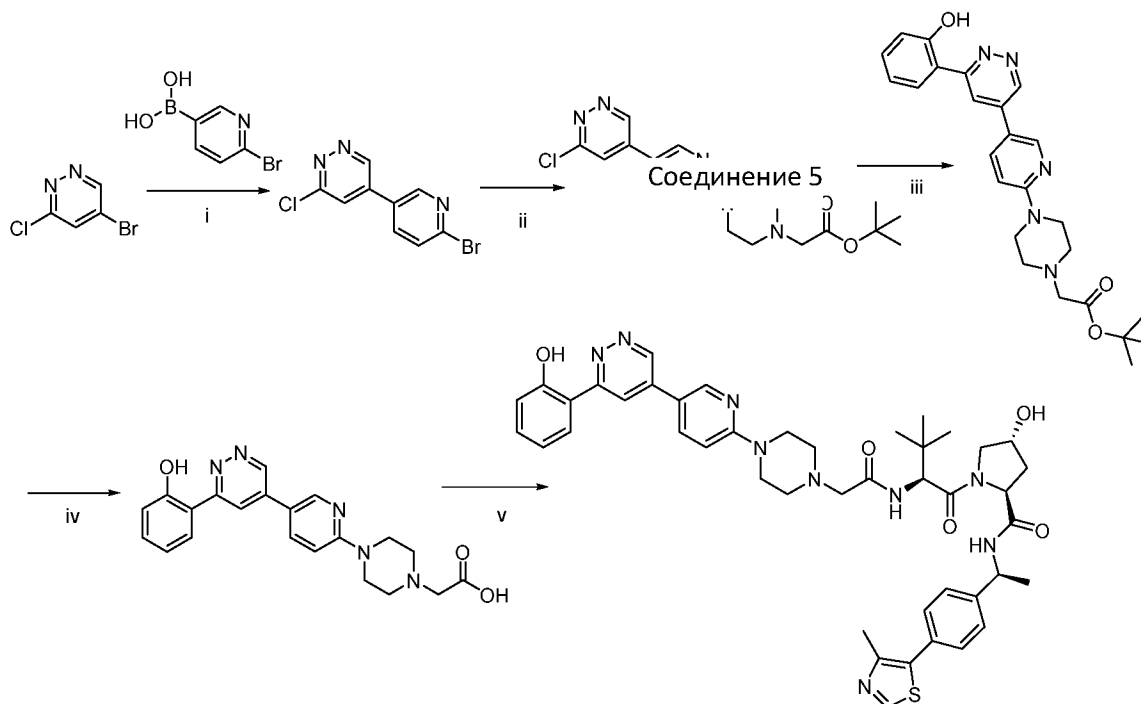
Стадия iii: Синтез (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(5-фтор-2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид

К раствору 2-(4-(4-(6-(5-фтор-2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-уксусной кислоты (0,07 г, 0,16 ммоль) и гидрохлорида (2S,4R)-1-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид (0,08, 0,16 экв.) в ДМФА (2 мл) при 0 °С добавляли НАТУ (0,07 г, 0,19 ммоль) с последующим добавлением по каплям ДИПЭА (0,05 мл, 0,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при КТ. Затем реакционную смесь вливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,014 г, 10 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 13,30 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,49 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,16 (т, *J* = 10,0 Гц, 1H), 8,04 (д, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,78 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,43 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,36 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,26 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,14

(д, $J = 4,4$ Гц, 2H), 7,04-7,00 (м, 1H), 5,12 (с, 1H), 4,89 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H), 4,53 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 4,45 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,29 (с, 1H), 3,60 (с, 2H), 3,38-3,05 (м, 2H), 2,66-2,60 (м, 6H), 2,55-2,45 (м, 4H), 2,06 (т, $J = 9,8$ Гц, 1H), 1,78 (с, 2H), 1,36 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H), 0,96 (с, 9H). ЖХ-МС: m/z 835,3 (M+H).

5 **Пример 5: (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-(5-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 5)**



Стадия i: Синтез 5-(6-бромпиридин-3-ил)-3-хлорпиридазина

10 К раствору 5-бром-3-хлорпиридазина (0,5 г, 2,48 ммоль), (6-бромпиридин-3-ил)-
 бороновой кислоты (0,47 г, 2,48 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) при перемешивании
 добавляли 2М раствор Na_2CO_3 (1 г, 9,9 ммоль) 4 мл и дегазировали азотом в течение 15
 15 мин. Затем добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{ДХМ}$ (0,04 г, 0,05 ммоль) и нагревали реакцию
 смесь в течение 1 часа при 80°C в микроволновой печи. После завершения реакции
 (контролировали с помощью ТСХ) реакцию смесь разбавляли EtOAc .
 Объединенный органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили над
 безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего
 20 получали остаток, который очищали с помощью комбинированной колоночной
 хроматографии, используя 60 % этилацетат в гексане в качестве элюента, в результате
 чего получали целевое соединение в виде твердого вещества желтого цвета (0,45 г, 64
 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,75 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 9,01 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,43 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,36 (дд, J = 2,8 Гц, 2,4 Гц 1H), 7,90 (д, J = 8,4 Гц, 1H); ЖХ-МС: m/z 272 (M+H).

Стадия ii: Синтез трет-бутил-2-(4-(5-(6-хлорпиридазин-4-ил)-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-ил)-ацетата

5 При перемешивании к раствору 5-(6-бромпиридин-3-ил)-3-хлорпиридазина (0,32 г, 1,18 ммоль) в ДМСО (10 мл) добавляли трет-бутил-2-(пиперазин-1-ил)-ацетат (0,35 г, 1,78 ммоль) и ДИПЭА (0,85 г, 4,72 ммоль) при КТ и нагревали при 120 °С в течение 16 ч. Затем реакционную смесь гасили холодной водой и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 45-50 % этилацетат в гексане в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде твердого вещества желтого цвета (0,2 г, 40 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,31 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,54 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,76 (дд, J = 2,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 3,74 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 3,19 (с, 2H), 2,70 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 1,47 (с, 9H); ЖХ-МС: m/z 390,2 (M+H).

20 Стадия iii: Синтез трет-бутил-2-(4-(5-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-ил)-ацетата

К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-(4-(5-(6-хлорпиридазин-4-ил)-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-ил)-ацетата (0,25 г, 0,64 ммоль), (2-гидроксифенил)-бороновой кислоты (0,13 г, 0,96 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли 2M раствор Na₂CO₃ (0,27 г, 2,56 ммоль) и дегазировали азотом в течение 15 мин. Добавляли Pd(dppf)Cl₂ ДХМ (0,05 г, 0,06 ммоль) и нагревали реакционную смесь в течение 2 часов при 120 °С в микроволновой печи. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 60 % этилацетат в гексане в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде твердого вещества желтого цвета (0,18 г, 62 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 13,78 (с, 1H), 9,26 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,62 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,85-7,80 (м, 2H), 7,40-7,39 (м, 1H), 7,13-7,11 (м, 1H), 7,01 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,78 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 3,76 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 3,2 (с, 2H), 2,72 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 1,47 (с, 9H); ЖХ-МС: m/z 448,25 (M+H).

5 Стадия iv: Синтез 2-(4-(5-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-ил)-уксусной кислоты

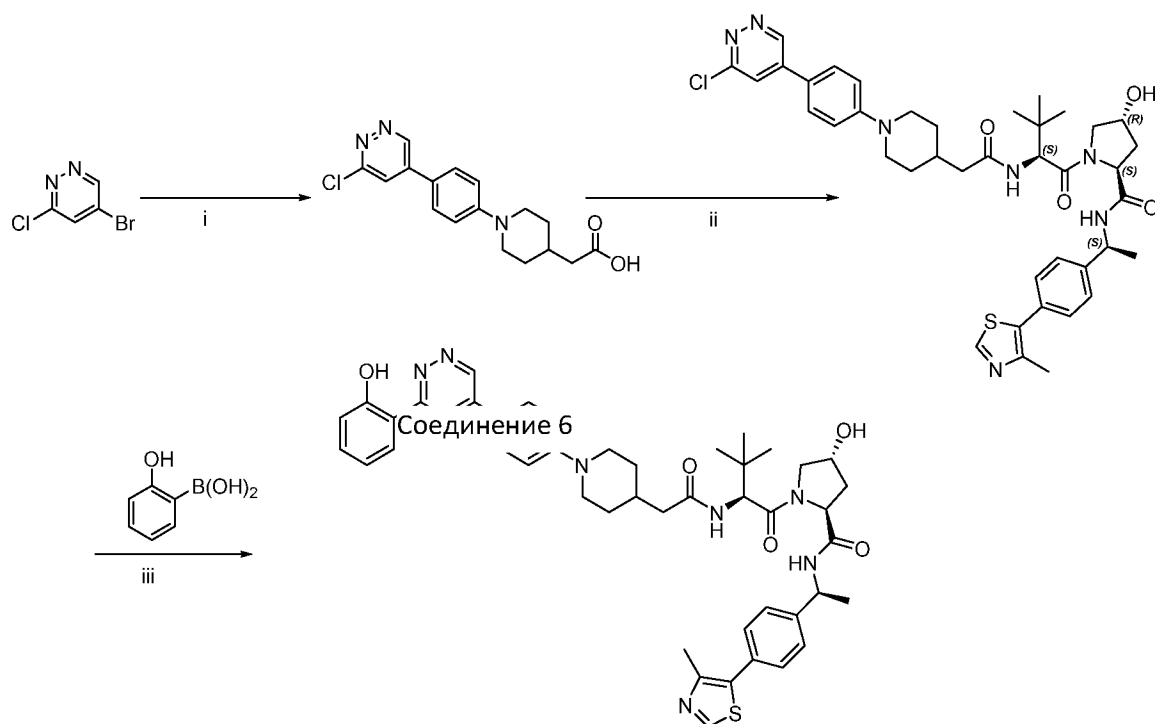
К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-(4-(5-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-ил)-ацетата (0,15 г, 0,33 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 4N раствор хлороводорода в диоксане (5 мл) при 0 °С, затем
10 медленно доводили до КТ и перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, полученный остаток промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме, получая целевое соединение в виде оранжевого твердого вещества (0,1 г, 63 %). ЖХ-МС: m/z 392,1 (M+H).

15 Стадия v: Синтез (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-(5-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамида

К раствору 2-(4-(5-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-ил)-уксусной кислоты (0,1 г, 0,25 ммоль) и гидрохлорида (2S,4R)-1-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамида (0,13, 0,28 экв.) в ДМФА (3 мл) при 0 °С добавляли
20 НАТУ (0,14 г, 0,37 ммоль) с последующим добавлением по каплям ДИПЭА (0,18 мл, 1 ммоль), и перемешивали реакцию в течение 4 ч при КТ. Затем реакцию смесь вливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным
25 сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения в виде твердого вещества желтого цвета (0,03 г, 16 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 13,5 (шс, 1H), 9,61 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,42 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,31 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 8,0 Гц, 1H),
30 7,79 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,44-7,35 (м, 5H), 7,07-6,99 (м, 3H), 5,12 (шс, 1H), 4,89 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 4,53 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 4,45 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 4,29 (шс, 1H), 3,71-3,60 (м, 5H), 3,16-3,02 (м, 2H), 2,61 (шс, 4H), 2,45 (м, 3H), 2,08-2,03 (м, 1H), 1,84 (с, 1H), 1,77-1,75 (м, 1H), 1,37 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,96 (с, 9H); ЖХ-МС: m/z 818,2 (M+H).

Пример 6: (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(1-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперидин-4-ил)-ацетиламино)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 6)



5 Стадия i: Синтез 2-(1-(4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-фенил)-пиперидин-4-ил)-уксусной КИСЛОТЫ

Раствор 5-бром-3-хлорпиридазина (0,13 г, 0,67 ммоль), этил-2-(1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил)-пиперидин-4-ил)-ацетата (0,25г, 0,67 ммоль) и Na₂CO₃ (0,28 г, 2,68 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (2 мл) перемешивали и дегазировали азотом в течение 15 мин. Добавляли Pd(dppf)Cl₂·ДХМ (0,055 г, 0,0067 ммоль) и реакционную смесь обрабатывали микроволновым излучением при 120 °С в течение 6 часов в герметичной пробирке. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии с использованием 8-12 % метанола в ДХМ в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде липкого материала (0,09 г, 40 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,11 (с, 1H), 9,61 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,89 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,05 (д, J = 9,2 Гц, 2H), 3,95-3,89 (м, 2H), 2,83 (т, J =

6,0 Гц, 2H), 2,18 (д, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,91-1,86 (м, 1H), 1,76-1,73 (м, 1H), 1,29-1,20 (м, 2H). ЖХ-МС: m/z 331,9 (M-H).

Стадия ii: Синтез (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(1-(4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-фенил)-пиперидин-4-ил)-ацетиламино)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-

5 фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид

К раствору 2-(1-(4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-фенил)-пиперидин-4-ил)-уксусной кислоты (0,09 г, 0,27 ммоль) и гидрохлорида (2S,4R)-1-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид (0,13 г, 0,27 экв.) в ДМФА (2 мл) при 0 °С добавляли 10 НАТУ (0,155 г, 0,40 ммоль) с последующим добавлением по каплям ДИПЭА (0,14 мл, 0,81 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 4 ч при КТ. Затем реакционную смесь вливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего 15 получали неочищенный продукт, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 5 % метанол в ДХМ в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде беловатого твердого вещества (0,125 г, 61 %).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 9,61 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,40 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,13 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,90-7,85 (м, 3H), 7,48-7,36 (м, 4H), 7,05 (д, $J = 9,2$ Гц, 2H), 5,12 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 4,92 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,54-4,28 (м, 2H), 4,21 (с, 1H), 3,93-3,89 (м, 2H), 3,61 (с, 2H), 2,95-2,79 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,24-2,21 (м, 1H), 2,13-2,12 (м, 1H), 2,01-1,67 (м, 5H), 1,37 (д, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,23-1,21 (м, 2H), 0,95 (с, 9H). ЖХ-МС: m/z 756,3 (M-H).

25 Стадия iii: Синтез (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(1-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперидин-4-ил)-ацетиламино)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид

Перемешиваемый раствор (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(1-(4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-фенил)-пиперидин-4-ил)-ацетиламино)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид (0,12 г, 0,15 ммоль), (2-гидроксифенил)-бороновой кислоты (0,033 г, 0,23 ммоль) и K_2CO_3 (0,07 г, 0,48 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл) дегазировали азотом в течение 5 мин. Добавляли Pd(dppf) Cl_2 ДХМ (0,013 г, 0,016 ммоль) и реакционную смесь обрабатывали микроволновым излучением при 120 °С в течение 1 часа в микроволновой печи. После

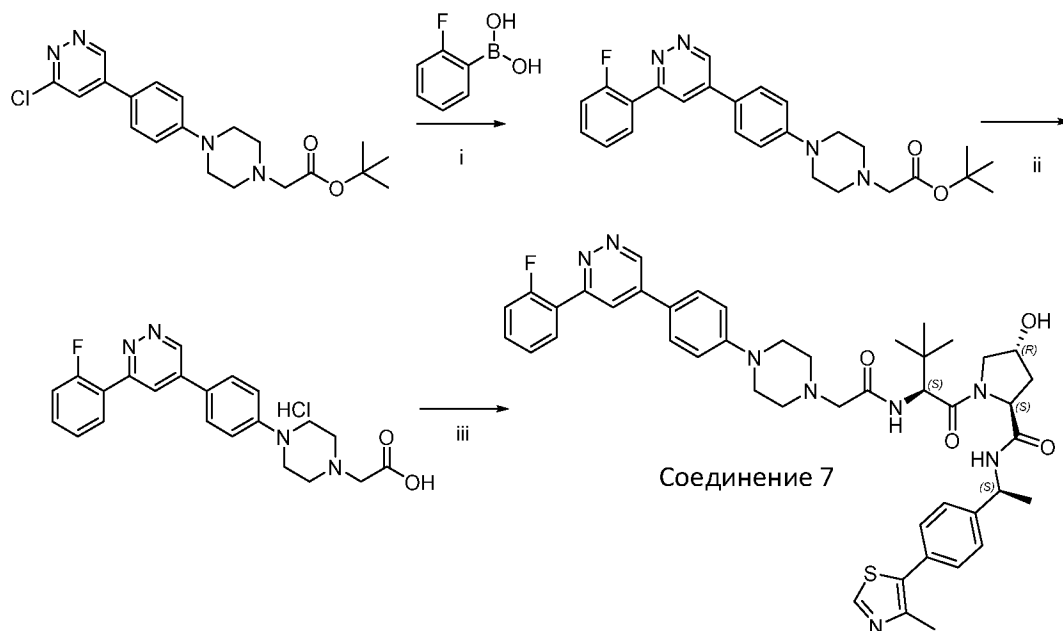
завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью комбинированной

5 колоночной хроматографии, используя 8-12 % метанол в ДХМ в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (0,015 г, 11 %).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): 13,58 (с, 1H), 9,56 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,60 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,40 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,25 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,87 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,45-7,37 (м, 5H), 7,09 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,99 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 5,12 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 4,91-4,89 (м, 1H), 4,53 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 4,43-4,42 (м, 1H), 4,28 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 3,90 (д, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3,62 (д, $J = 1,6$ Гц, 2H), 2,83 (т, $J = 12,4$ Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,14-2,13 (м, 1H), 2,13-2,12 (м, 1H), 2,11-1,78 (м, 2H), 1,77-1,69 (м, 3H), 1,37 (д, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,26-1,21 (м, 2H), 0,95 (с, 9H). ЖХ-МС: m/z 816,4

15 (M+H).

Пример 7: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-фторфенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетиламино)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 7)



20 Стадия i: Синтез трет-бутил-2-(4-(4-(6-(2-фторфенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетата

К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-(4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетата (0,25 г, 0,64 ммоль), (2-фторфенил)-бороновой кислоты (0,13

г, 0,96 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1 мл) добавляли K_2CO_3 (0,35 г, 2,57 ммоль) и дегазировали азотом в течение 5 мин. Добавляли $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DХМ$ (0,05 г, 0,064 ммоль) и нагревали реакционную смесь в течение 4 часов при 130 °С в герметичной пробирке. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли $EtOAc$. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 50-60 % этилацетат в гексане в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде липкого материала (0,22 г, 76 %).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): 9,39 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,18 (ддд, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,05 (т, $J = 4,4$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,47-7,46 (м, 1H), 7,36 (ддд, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J = 12,0$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J = 9,2$ Гц, 2H), 3,38 (т, $J = 4,8$ Гц, 4H), 3,20 (с, 2H), 2,76 (т, $J = 5,2$ Гц, 4H), 1,48 (с, 9H). ЖХ-МС: m/z 449,45 (M+H).

15 Стадия ii: Синтез гидрохлорида 2-(4-(4-(6-(2-фторфенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-уксусной кислоты

К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-(4-(4-(6-(2-фторфенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетата (0,22 г, 0,48 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 4N раствор хлороводорода в диоксане (2 мл) при 0 °С, а затем медленно доводили до КТ и перемешивали при КТ в течение 6 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, полученный остаток промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме, получая целевое соединение в виде оранжевого твердого вещества (0,2 г, 87 %). ЖХ-МС: m/z 393,1 (M+H).

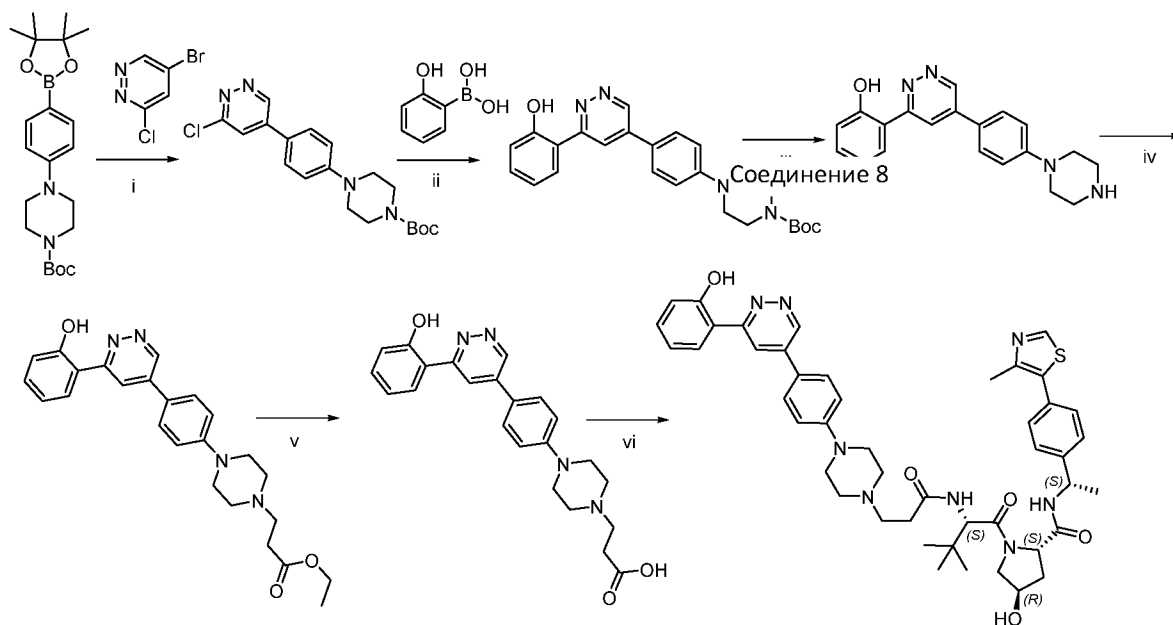
25 Стадия iii: Синтез (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-фторфенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид

К раствору гидрохлорида 2-(4-(4-(6-(2-фторфенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-уксусной кислоты (0,1 г, 0,24 ммоль) и гидрохлорида (2S,4R)-1-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид (0,115, 0,24 экв.) в ДМФА (3 мл) при 0 °С добавляли НАТУ (0,13 г, 0,36 ммоль) с последующим добавлением по каплям ДИПЭА (0,12 мл, 0,72 ммоль), и перемешивали реакционную смесь в течение 4 ч при КТ. Затем реакционную смесь вливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над

безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 5 % метанол в ДХМ в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (0,07 г, 37 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 9,61 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,44 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,18 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,96-7,95 (м, 2H), 7,90 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,77 (д, *J* = 10,0 Гц, 1H), 7,59-7,57 (м, 1H), 7,44-7,34 (м, 6H), 7,12 (д, *J* = 8,8 Гц, 2H), 5,13 (д, *J* = 3,2 Гц, 1H), 4,87 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,53-4,43 (м, 2H), 4,27 (с, 1H), 3,58-3,55 (м, 2H), 3,14 (д, *J* = 16,0 Гц, 1H), 3,01 (д, *J* = 16,0 Гц, 1H), 2,66-2,64 (м, 4H), 2,45 (т, *J* = 1,6 Гц, 4H), 2,07-2,02 (м, 1H), 1,77-1,75 (м, 1H), 1,46 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 1,35 (д, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,20 (с, 2H), 0,94 (с, 9H). ЖХ-МС: *m/z* 819,4 (M+H).

Пример 8: (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-1-((*S*)-2-(3-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 8)



Стадия i: Синтез трет-бутил-4-(4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-карбоксилата

К раствору 5-бром-3-хлорпиридазина (0,72 г, 3,8 ммоль), трет-бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-фенил)-пиперазин-1-карбоксилата (1 г, 2,57 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (4 мл) добавляли Na₂CO₃ (0,82 г, 7,73 ммоль) и дегазировали азотом в течение 15 мин. Добавляли Pd(dppf)Cl₂.ДХМ (0,31г, 0,38 ммоль) и нагревали реакционную смесь в течение 16 часов при 130 °С в герметичной

пробирке. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 60 % этилацетат в гексане в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (0,5 г, 72 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,32 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,25 (с, 1H), 7,0 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 3,60 (м, 4H), 3,30 (м, 4H), 1,49 (с, 9H); ЖХ-МС: m/z 375,0 (M+H).

Стадия ii: Синтез Трет-бутил-4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-карбоксилата

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-карбоксилата (0,5 г, 1,33 ммоль), (2-гидроксифенил)-бороновой кислоты (0,22 г, 1,60 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) добавляли Na₂CO₃ (0,42 г, 4,01 ммоль) и дегазировали азотом в течение 5 минут. Добавляли Pd(dppf)Cl₂.ДХМ (0,11 г, 0,13 ммоль) и нагревали реакционную смесь в течение 6 часов при 130 °С в герметичной пробирке. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 50-60 % этилацетат в гексане в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде беловатого твердого вещества (0,25 г, 43 %).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 13,45 (с, 1H), 9,58 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,62 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 9,2 Гц, 2H), 7,40 (м, 1H), 7,12 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,0 (т, J = 8,4 Гц, 2H), 3,48 (м, 4H), 3,31 (м, 4H), 1,43 (с, 9H); ЖХ-МС: m/z 433,10 (M+H).

Стадия iii: Синтез 2-(5-(4-(пиперазин-1-ил)-фенил)-пиридазин-3-ил)-фенола

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-карбоксилата (0,25 г, 0,66 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 4N раствор хлороводорода в диоксане (0,8 мл) при 0 °С, а затем медленно доводили до КТ и перемешивали при КТ в течение 6 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, полученный остаток промывали диэтиловым эфиром и сушили

в вакууме, получая целевое соединение в виде оранжевого твердого вещества (0,21 г, 98 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,78 (с, 1H), 9,60 (шс, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,15 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,94 (д, 1H), 7,47 (т, J = 15,2 Гц 1H), 7,18-7,45 (м, 3H), 7,05 (т, J = 14,8 Гц 1H), 3,56 (шс, 4H), 3,20 (шс, 4H); ЖХ-МС: m/z 333,0 (M+H).

Стадия iv: Синтез этил-3-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-пропаноата

К перемешиваемому раствору 2-(5-(4-(Пиперазин-1-ил)фенил)-пиридазин-3-ил)-фенола (0,2 г, 0,54 ммоль) в ДМФА (40 мл) добавляли этил-3-бромпропаноат (0,12 г, 0,65 ммоль) и ДИПЭА (0,3 г, 1,63 ммоль) при КТ и перемешивали при КТ в течение 16 ч. Затем реакционную смесь гасили холодной водой и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 3-5 % метанол в ДХМ в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде липкого твердого вещества (0,09 г, 38 %). ЖХ-МС: m/z 433,15 (M+H).

Стадия v: Синтез 3-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-пропановой кислоты

К перемешиваемому раствору этил-3-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-пропаноата (0,09 г, 0,20 ммоль) в смеси метанол:ТГФ:Н₂O (2 мл:4 мл:1 мл) добавляли LiOH·Н₂O (0,02 г, 0,41 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при КТ. Затем реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и полученный остаток разбавляли метанолом и подкисляли до pH 6, используя Amberlite® IT120, и фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме, получая целевое соединение в виде липкого твердого вещества (0,05 г, 59 %). ЖХ-МС: m/z 405,1 (M+H).

Стадия vi: (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(3-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид

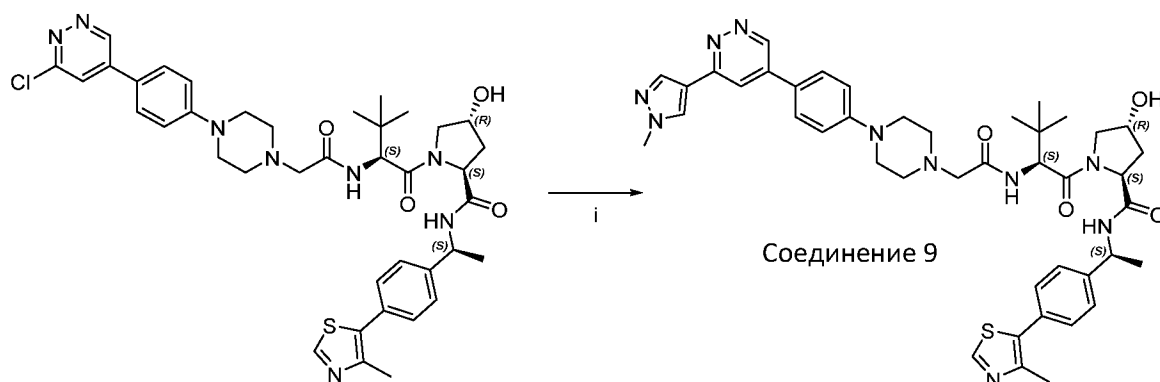
К раствору 3-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-пропановой кислоты (0,05 г, 0,12 ммоль) и гидрохлорида (2S,4R)-1-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид (0,09 г, 0,18 экв.) в ДМФА (2 мл) при 0 °С добавляли

НАТУ (0,14г, 0,37 ммоль) с последующим добавлением по каплям ДИПЭА (0,07 мл, 0,37 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 3 ч при КТ. Затем реакционную смесь вливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над

5 безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 8-10 % метанол в ДХМ в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение бледно-желтого твердого вещества (0,015 г, 15 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 13,51 (с, 1H), 9,57 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,42-8,36 (м, 2H), 8,24 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,42-7,34 (м, 5H), 7,12 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,01 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 5,12 (д, J = 3,2 Гц 1H), 4,91-4,80 (м, 1H), 4,54 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 4,42 (т, 1H), 4,28 (шс, 1H), 3,64-3,48 (м, 4H), 2,3-2,7 (м, 9H), 2,08 (м, 2H), 1,78 (м, 1H), 1,45 (м, 1H), 1,34 (м, 4H); 1,23 (шс, 1H), 0,95 (с, 9H); ЖХ-МС: m/z 831,40 (M+H).

15 **Пример 9:** (2S,4R)-1-((S)-3,3-диметил-2-(2-(4-(4-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетиламино)-бутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 9)



20 Стадия i: Синтез (2S,4R)-1-((S)-3,3-диметил-2-(2-(4-(4-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетиламино)-бутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид

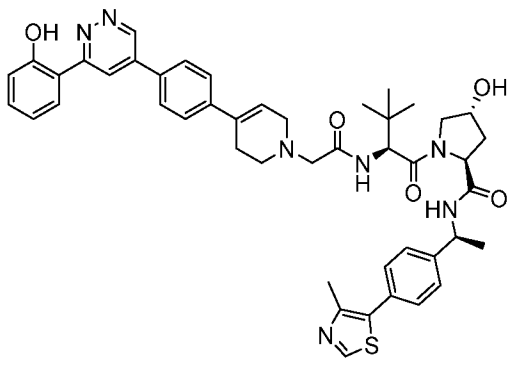
К перемешиваемому раствору (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетиламино)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид (0,3 г, 0,39 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-4-ил-4-бороновой кислоты (0,123 г, 0,58 ммоль) в 1,4-диоксане (10

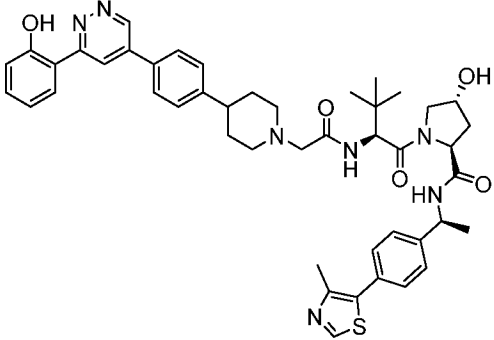
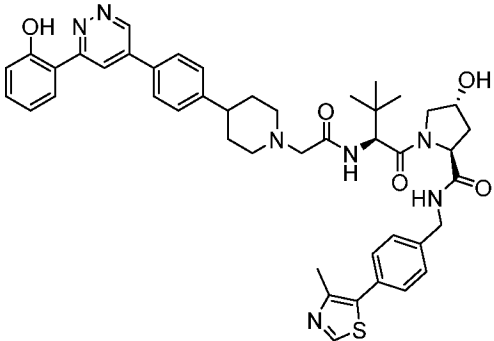
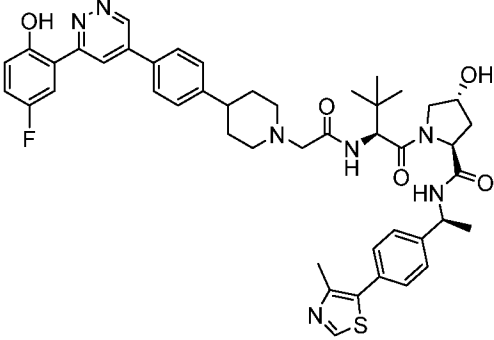
25 мл) и воде (1 мл) добавляли K₂CO₃ (0,22 г, 1,59 ммоль) и дегазировали азотом в

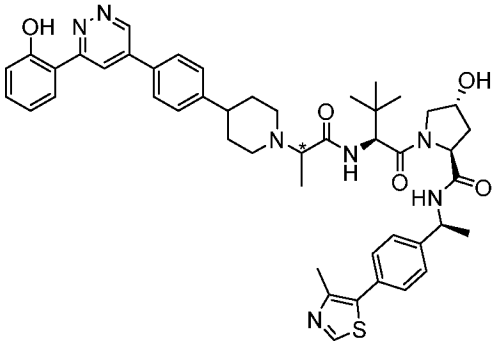
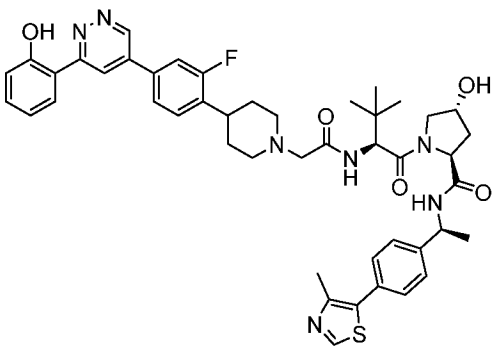
течение 5 мин. Добавляли Pd(dppf)Cl₂.ДХМ (0,03 г, 0,034 ммоль) и нагревали реакционную смесь в течение 6 часов при 130 °С в герметичной пробирке. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали целевое соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (6 мг, 2 %).

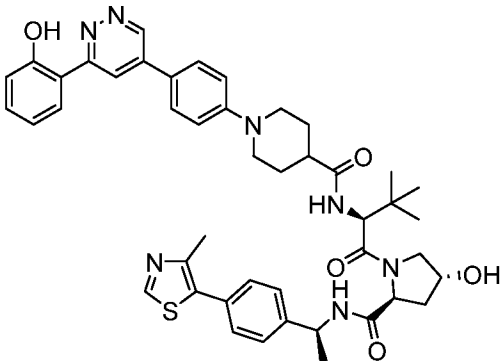
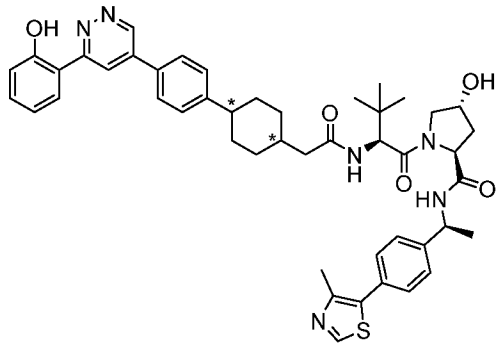
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 9,40 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,45 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,16 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,79-7,77 (м, 1H), 7,43 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,36 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,13 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 5,14 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,95-4,85 (м, 1H), 4,44-4,42 (м, 2H), 4,29-4,28 (м, 1H), 3,94 (шс, 3H), 3,59 (м, 2H), 3,14 (шс, 1H), 3,05 (шс, 1H), 2,67-2,66 (м, 5H), 2,45 (шс, 6H), 2,08-2,01 (м, 1H), 1,80-1,70 (м, 1H), 1,36 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,96 (с, 9H). ЖХ-МС: m/z 805,4 (M+H).

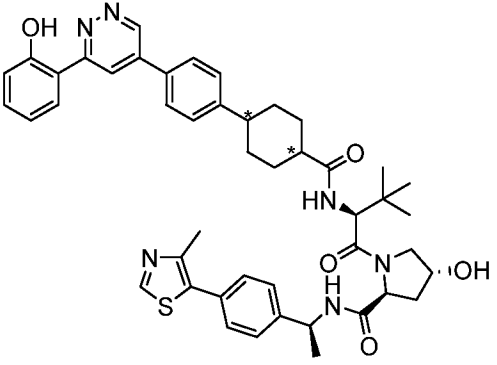
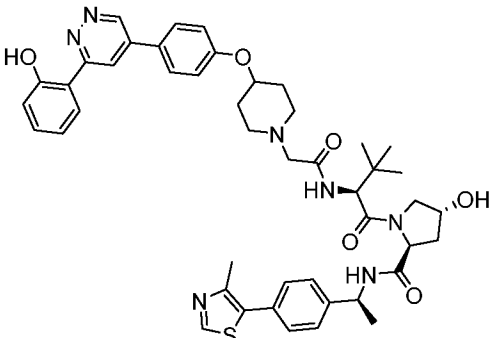
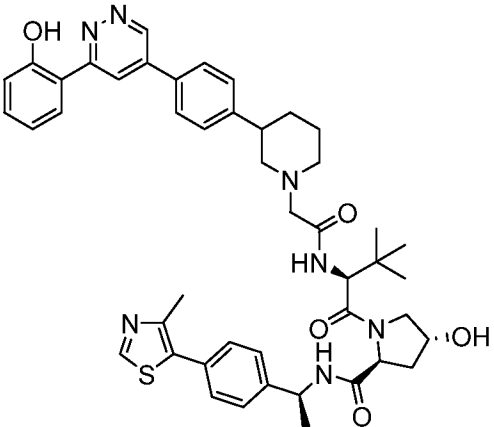
Соединения, перечисленные в **Таблице 2** ниже, получали по методике, аналогичной описанной в **Примере 2**, с соответствующими изменениями в реагентах, количествах реагентов, средствах защиты и снятия защиты, растворителях и условиях реакции. Данные, характеризующие соединения, приведены в таблице ниже.

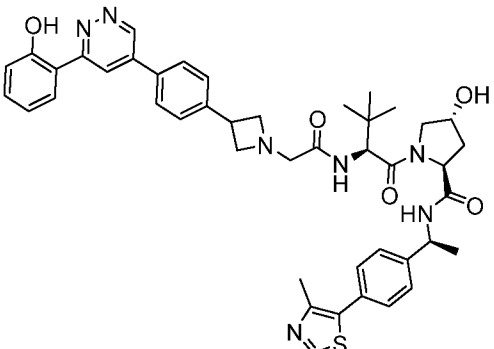
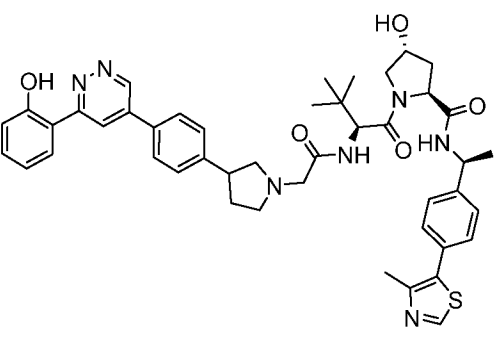
| Структура | Характеристические данные |
|---|--|
|  <p style="text-align: center;">Соединение 10</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 13,12 (с, 1H), 9,60 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,67 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,40 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,68 (д, J = 8 Гц, 2H), 7,66 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,38-7,40 (м, 2H), 7,30-7,33 (м, 2H), 7,01-6,98 (м, 2H), 6,40 (шс, 1H), 5,20 (м, 1H), 4,85-4,82 (м, 1H), 4,55(м, 1H), 4,40-4,34 (м, 1H), 4,25-4,21 (м, 1H), 3,58-3,56 (м, 2H), 3,25-3,23 (м, 2H), 3,22-3,20 (м, 1H), 3,08-3,01 (м, 1H), 2,78-2,75 (м, 1H), 2,68-2,60 (м, 2H), 2,58-2,54 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,01 (с, 1H), 1,70-1,68 (м, 1H), 1,31 (д, J = 8 Гц, 3H),</p> |

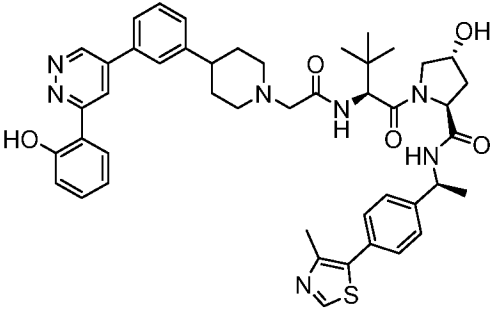
| | |
|---|---|
|  <p style="text-align: center;">Соединение 11</p> | <p>0,92 (с, 9H). ЖХМС: 814,25 (M+H).</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 13,10 (с, 1H), 9,56 (д, J = 2 Гц, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,65 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,52 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,74 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,47 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,32-7,40 (м, 5H), 7,00 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,11 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 4,84-4,82 (м, 1H), 4,50 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 4,41 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 4,25 (шс, 1H), 3,55 (шс, 2H), 3,09-3,01 (м, 2H), 2,95-2,90 (м, 4H), 2,41 (с, 3H), 2,03-2,01 (м, 1H), 1,87-1,65 (м, 5H), 1,34 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,92 (с, 9H). ЖХ-МС; m/z 816,6 (M+H).</p> |
|  <p style="text-align: center;">Соединение 12</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 13,08 (шс, 1H), 9,56 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,66-8,60 (м, 2H), 8,22 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,84 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,43-7,37 (м, 5H), 7,04-7,00 (м, 2H), 5,16 (шс, 1H), 4,53 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,46-4,24 (м, 4H), 3,69-3,60 (м, 2H), 3,48-3,40 (м, 2H), 3,13-3,09 (м, 1H), 3,00-2,99 (м, 3H), 2,65-2,62 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,35-2,24 (м, 2H), 2,08-2,03 (м, 1H), 2,03-1,98 (м, 3H), 1,77-1,70 (м, 2H), 0,96 (с, 9H); ЖХ-МС: m/z 802,6 (M+H)</p> |
|  <p style="text-align: center;">Соединение 13</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,95 (с, 1H), 9,63 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,72 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,45 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,14-8,11 (м, 1H), 8,04 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,80 (с, 1H), 7,51 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,43 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,36 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,27 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 7,06-7,02 (м,</p> |

| | |
|---|--|
| | <p>1H), 5,12 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,53 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 4,44 (с, 1H), 4,28 (с, 1H), 3,59 (с, 2H), 2,96 (д, J = 14,8 Гц, 4H), 2,57 (с, 1H), 2,52-2,47 (м, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,20-2,09 (м, 1H), 1,86-1,72 (м, 2H), 1,37 (с, 3H), 1,25-1,22 (м, 2H), 0,96 (с, 9H). ЖХМС: m/z 834,4 (M+H).</p> |
| <div style="text-align: center;">  <p>Соединение 14, рацемическое</p> </div> | <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 13,12 (с, 1H), 9,59 (шс, 1H), 8,97 (шс, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,42-8,40 (м, 1H), 8,22 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 8,02 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,89 (м, 1H), 7,49 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,43-7,39 (м, 2H), 7,37-7,34 (м, 2H), 7,04-7,00 (м, 2H), 5,12 (шс, 1H), 4,89 (шс, 1H), 4,47-4,45 (м, 2H), 4,28 (шс, 1H), 3,60 (шс, 2H), 3,25-3,24 (м, 2H), 2,93 (шс, 2H), 2,80 (шс, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,10-1,90 (м, 1H), 1,89-1,86 (м, 2H), 1,76-1,70 (м, 3H), 1,38-1,35 (м, 3H), 1,16-1,10 (м, 3H), 0,96 (с, 9H); ЖХ-МС: m/z 831,6</p> |
| <div style="text-align: center;">  <p>Соединение 15</p> </div> | <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 13,09 (с, 1H), 9,64 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,73 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,46 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,24 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,61 (с, 2H), 7,43 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,36 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,04 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 5,14 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,92 (с, 1H), 4,53 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 4,48 (с, 1H), 4,32 (с, 1H), 3,59 (с, 2H), 3,11 (с, 1H), 2,97 (д, J = 1,6 Гц, 4H), 2,92 (с, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,32 (с, 2H), 2,02 (с, 1H), 1,82-1,76 (м, 4H), 1,38 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 0,96 (с, 9H). ЖХ-МС; m/z 835,4 (M+H).</p> |

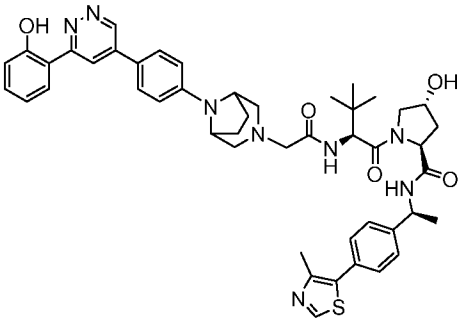
| | |
|---|---|
|  <p>Соединение 16</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 13,09 (с, 1H), 9,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 9,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,36 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,83 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,41 (с, 2H), 7,37-7,22 (м, 3H), 7,07 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,97-6,91 (м, 2H), 5,08 (с, 1H), 4,92-4,85 (м, 1H), 4,48 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 4,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,42 (с, 1H), 3,93 (д, J = 12,4 Гц, 2H), 3,60-3,41 (м, 1H), 2,83 (т, J = 12,0 Гц, 2H), 2,63-2,60 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 1,99 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 1,78-1,72 (м, 2H), 1,65-1,52 (м, 3H), 1,34 (д, J = 8,2 Гц, 3H), 0,89 (с, 9H). ЖХМС: 802,2 (M+H).</p> |
|  <p>Соединение 17, рацемическое</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 13,18 (с, 1H), 9,60 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,38 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,23 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,03-7,97 (м, 2H), 7,82 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,47-7,27 (м, 6H), 7,03 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 5,10 (с, 1H), 4,93 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 4,56 (т, J = 12,0 Гц, 1H), 4,44 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 4,28 (с, 1H), 3,62 (с, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,00 (с, 1H), 1,80 (д, J = 8,3 Гц, 4H), 1,57 (д, J = 8,0 Гц, 4H), 1,37 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,27-1,23 (м, 2H), 0,95 (с, 9H). ЖХ-МС; m/z 815,6 (M+H).</p> |

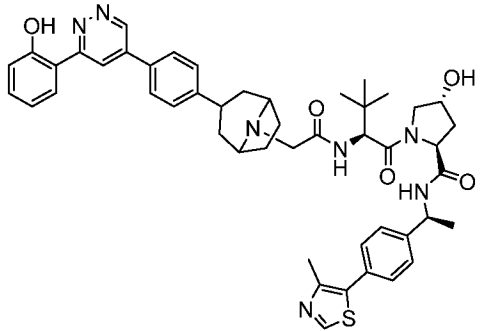
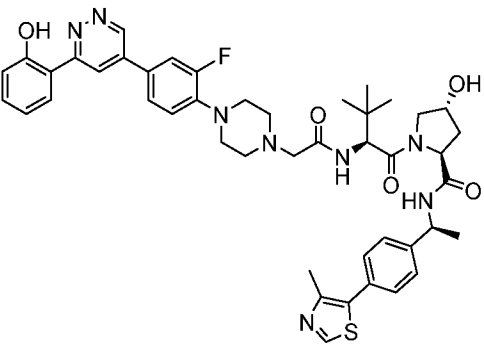
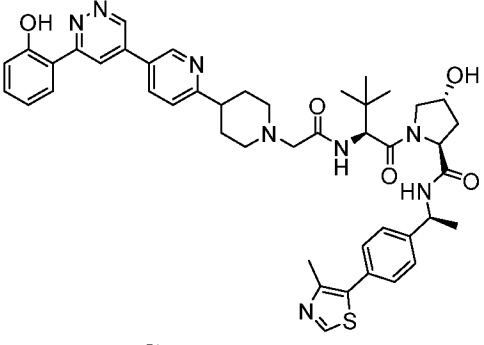
| | |
|---|---|
|  <p>Соединение 18, рацемическое</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 13,32 (с, 2H), 9,58 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,40 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,22 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,47-7,37 (м, 6H), 7,04-6,99 (м, 3H), 5,14 (с, 1H), 4,93-490 (м, 1H), 4,58 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 4,45-4,41 (м, 3H), 4,29 (с, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,67 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,01 (д, J = 9,2 Гц, 2H), 1,88 (с, 2H), 1,82-1,79 (м, 2H), 1,67 (с, 2H), 1,58 (с, 1H), 1,54-1,50 (м, 1H), 1,37 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 0,96 (с, 9H). ЖХМС: m/z 801,5 (M+H).</p> |
|  <p>Соединение 19</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 13,31 (с, 1H), 9,59 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,45-8,32 (м, 2H), 8,32-8,15 (м, 1H), 8,06 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,87-7,72 (м, 1H), 7,44-7,35 (м, 4H), 7,19 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,02 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 5,13 (с, 1H), 4,64 (с, 1H), 4,52 (с, 1H), 4,50 (с, 1H), 4,49 (с, 1H), 3,59 (д, J = 12,8 Гц, 2H), 3,13 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,98 (с, 1H), 2,63 (с, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,03 (с, 2H), 1,82 (с, 2H), 1,38 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 1,27-1,24 (м, 3H), 1,16 (с, 2H), 0,94 (с, 9H). ЖХМС; m/z 832,3 (M+H).</p> |
|  <p>Соединение 20</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,53 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 9,54 (с, 1H), 9,44 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,42 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,97-7,91 (м, 2H), 7,76 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,40 (с, 2H), 7,36-7,28 (м, 2H), 7,01 (с, 1H), 6,98-6,92 (м, 1H), 4,89-4,81 (м, 1H), 6,72 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 4,42 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,52 (д, J = 12,0 Гц, 2H), 3,48-3,40 (м, 2H),</p> |

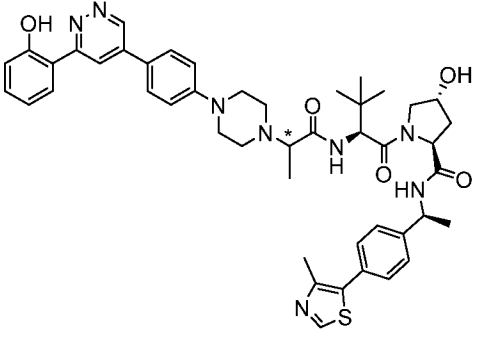
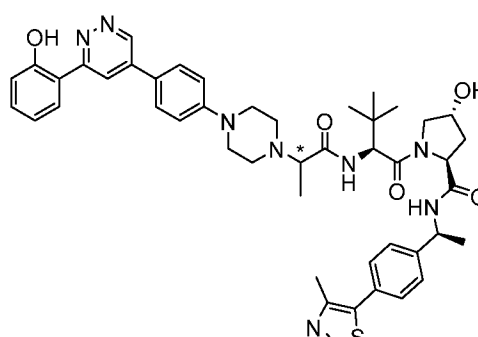
| | |
|---|--|
| | <p>3,06 (д, J = 16,0 Гц, 2H), 2,94-2,84 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,26-2,20 (м, 1H), 2,15-2,10 (м, 1H), 2,05-2,00 (м, 1H), 1,86 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 1,79-1,70 (м, 3H), 1,60 (с, 2H), 1,34 (д, J = 8,0 Гц, 3H), 0,92 (с, 9H). ЖХМС: 816,6 (M+H).</p> |
| <p style="text-align: center;">Соединение 21</p>  | <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 13,18 (с, 1H), 9,65 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,50 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,28 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,70 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,49-7,42 (м, 3H), 7,41-7,38 (м, 2H), 7,10-7,02 (м, 2H), 5,20 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 5,00-4,95 (м, 1H), 4,60-4,55 (м, 1H), 4,49-4,45 (м, 1H), 4,32 (с, 1H), 3,90-3,80 (м, 3H), 3,65-3,60 (м, 2H), 3,40-3,30 (м, 2H), 3,25 (с, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,12 (с, 2H), 1,41 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,27 (с, 1H), 0,99 (с, 9H).</p> |
| <p style="text-align: center;">Соединение 22</p>  | <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 13,15 (с, 1H), 9,64-9,61 (м, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,73-8,71 (м, 1H), 8,52-8,45 (м, 1H), 8,25 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,06-8,03 (м, 2H), 7,32-7,22 (м, 2H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,48-7,43 (м, 2H), 7,40-7,37 (м, 2H), 7,08-7,04 (м, 2H), 5,17 (с, 1H), 4,94-4,93 (м, 1H), 4,59-4,56 (м, 1H), 4,48 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 4,32 (с, 1H), 3,63 (с, 1H), 3,56-3,50 (м, 1H), 3,19-3,08 (м, 2H), 3,00-2,90 (м, 2H), 2,80-2,71 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,40-2,38 (м, 1H), 2,10-2,02 (м, 1H), 1,92-1,88 (м, 1H), 1,85-1,75 (м, 1H), 1,55-1,50 (м, 1H), 1,41-1,38 (м, 3H), 1,00-0,94 (м, 9H). ЖХ/МС m/z 802,6 (M+H).</p> |

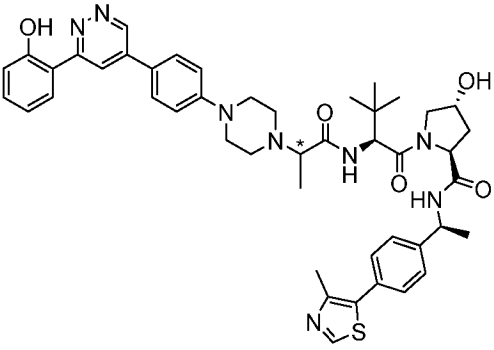
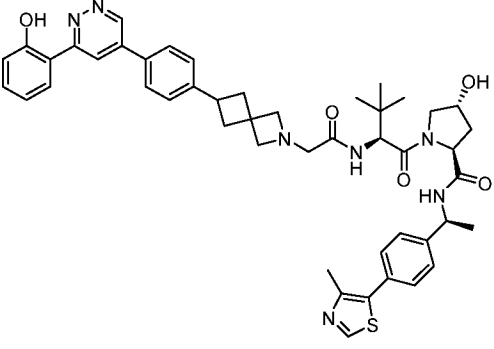
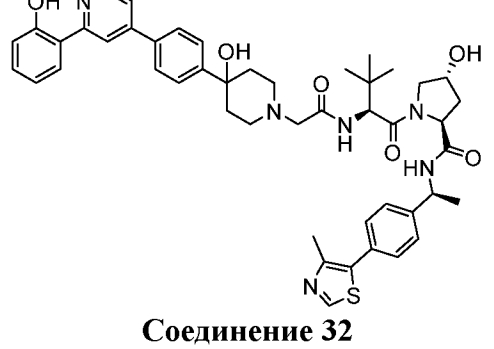
| | |
|---|---|
|  <p style="text-align: center;">Соединение 23</p> | <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 13,51 (с, 1H), 9,56 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,20 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,85 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,54-7,50 (м, 2H), 7,48-7,42 (м, 2H), 7,40-7,33 (м, 3H), 6,97 (с, 2H), 4,88 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 4,52 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 4,45 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 4,27 (с, 1H), 3,60-3,54 (м, 2H), 3,31 (с, 1H), 3,13-3,09 (м, 1H), 2,98-2,94 (м, 3H), 2,65 (с, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,29-2,22 (м, 2H), 2,07-2,02 (м, 1H), 1,91-1,72 (м, 5H), 1,34 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,94 (с, 9H). ЖХ-МС; m/z 817,3 (M+H).</p> |
|---|---|

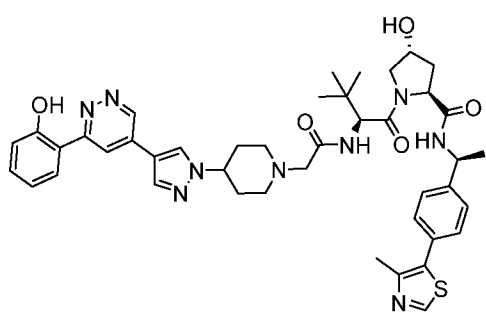
Соединения, перечисленные в **Таблице 3** ниже, получали по методике, аналогичной описанной в **Примере 8**, с соответствующими изменениями в реагентах, количествах реагентов, защите и снятии защиты, растворителях и условиях реакции. Данные, характеризующие соединения, приведены в таблице ниже.

| Структура | Характеристические данные |
|---|---|
|  <p style="text-align: center;">Соединение 24</p> | <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 13,45 (с, 1H), 9,57 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,50 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,26 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,82 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,45-7,34 (м, 5H), 7,04-6,99 (м, 4H), 5,14 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,91 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 4,53-4,46 (м, 4H), 4,27 (с, 1H), 3,57 (м, 2H), 2,89 (шс, 2H), 2,67-2,51 (м, 4H), 2,46 (с, 3H), 2,18 (м, 1H), 2,11-1,95 (м, 4H), 1,75 (м, 1H), 1,44 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,97 (с, 9H). ЖХМС: m/z 843,8 (M+H).</p> |

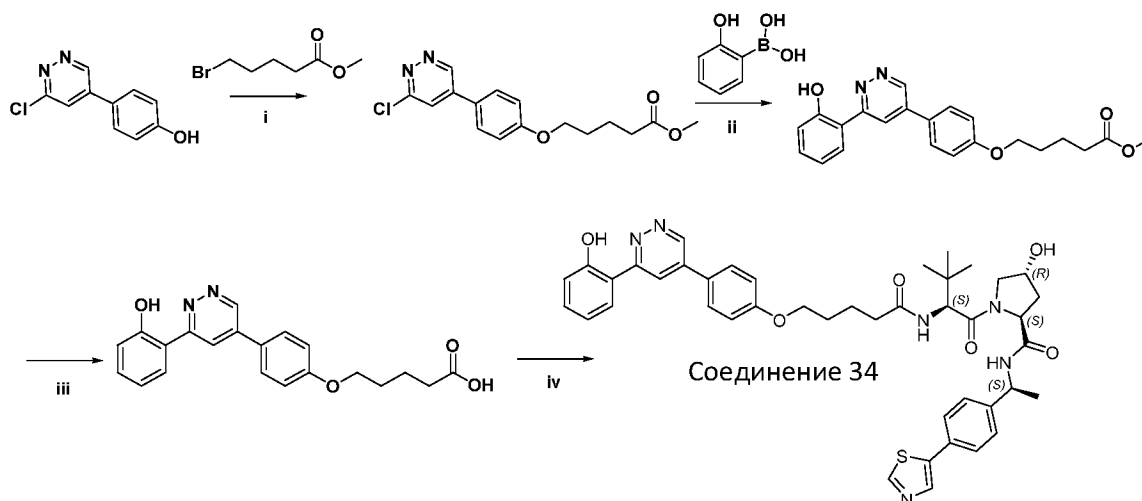
| | |
|---|---|
|  <p style="text-align: center;">Соединение 25</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 13,13 (шс, 1H), 9,58 (шс, 1H), 8,96 (шс, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,45 (шс, 1H), 8,18-8,22 (м, 2H), 7,98-8,03 (м, 2H), 7,34-7,55 (м, 7H), 7,02 (д, J = 8 Гц, 2H), 5,13 (шс, 1H), 8,89 (шс, 1H), 4,45-4,53 (м, 2H), 4,28 (шс, 1H), 3,59 (шс, 2H), 3,12-3,24 (м, 2H), 3,00 (шс, 1H), 2,91 (шс, 1H), 2,38-2,43 (м, 4H), 1,97-2,03 (м, 1H), 1,85-1,96 (м, 2H), 1,75-1,77 (м, 2H), 1,46-1,49 (м, 2H), 1,32-1,40 (м, 2H), 1,22-1,25 (м, 4H), 0,99 (шс, 9H), ЖХМС: m/z 843,3 (M+H).</p> |
|  <p style="text-align: center;">Соединение 26</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 13,32 (шс, 1H), 9,63 (д, J = 2 Гц, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,69 (д, J = 2 Гц, 1H), 8,44 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,26 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,35-7,44 (м, 5H), 7,25 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 8 Гц, 2H), 5,13 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,89 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 4,53 (д, J = 10 Гц, 1H), 4,43 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 4,29 (шс, 1H), 3,62 (м, 2H), 3,22 (м, 4H), 3,06-3,18 (м, 2H), 2,69 (м, 4H), 2,45 (с, 3H), 2,05 (м, 1H), 1,76 (м, 1H), 1,37 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,96 (с, 9H). ЖХ-МС; m/z 835,4 (M+H).</p> |
|  <p style="text-align: center;">Соединение 27</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 13,07 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,47-8,41 (м, 2H), 8,22 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,44-7,40 (м, 3H), 7,36 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,04 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 5,14 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,53 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 4,45 (с, 1H), 4,28 (с, 1H), 3,59 (с,</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>2H), 3,09 (с, 1H), 2,98 (с, 2H), 2,94 (с, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,32 (с, 2H), 1,92 (с, 1H), 1,90 (с, 4H), 1,57 (с, 2H), 1,38 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 0,96 (с, 9H). ЖХМС: m/z 818,3 (M+H).</p> |
| <p>Соединение 28, рацемическое</p>  | <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 13,51 (с, 1H), 9,58 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,49-8,38 (м, 1H), 8,25 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,92-7,72 (м, 1H), 7,43-7,37 (м, 3H), 7,36-7,34 (м, 2H), 7,13 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 7,01 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 5,12 (с, 1H), 4,98-4,80 (м, 1H), 4,48-4,32 (м, 2H), 4,30-4,09 (м, 1H), 3,60 (с, 2H), 3,29 (с, 3H), 2,66-2,49 (м, 6H), 2,39 (с, 3H), 2,12-2,01 (м, 1H), 1,80-1,42 (м, 1H), 1,36 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,61-1,12 (м, 3H), 0,93 (с, 9H). ЖХМС: m/z 831,6 (M+H).</p> |
| <p>Соединение 29, изомер-1</p>  | <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 13,50 (с, 1H), 9,56 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 9,56 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,61 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,41 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,24 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,85 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,42-7,38 (м, 2H), 7,35-7,25 (м, 2H), 7,13-7,11 (м, 2H), 7,01-6,97 (м, 2H), 5,10 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 4,86 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 4,47-4,43 (м, 2H), 4,27 (с, 1H), 3,59 (с, 2H), 3,34-3,26 (м, 3H), 2,69-2,59 (м, 4H), 2,49-2,31 (м, 3H), 2,06-2,01 (м, 2H), 1,78-1,74 (м, 2H), 1,35 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,13 (д, J = 5,2 Гц, 3H), 0,94 (с, 9H). ЖХМС: m/z 831,6 (M+H).</p> |

| | |
|---|---|
|  <p>Соединение 30, изомер-2</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 13,50 (с, 1H), 9,55 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,41 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,23 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,87 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,45-7,40 (м, 3H), 7,37-7,33 (м, 2H), 7,12 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,00-6,96 (м, 2H), 5,12 (с, 1H), 4,91-4,85 (м, 2H), 4,49-4,41 (м, 2H), 4,27 (с, 1H), 3,62-3,55 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 2,67-2,62 (м, 4H), 2,48-2,43 (м, 3H), 2,06-2,01 (м, 2H), 1,78-1,72 (м, 1H), 1,34 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,14 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,93 (с, 9H). ЖХМС: m/z 831,6 (M+H).</p> |
|  <p>Соединение 31</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 13,18 (с, 1H), 9,63 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,71 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,60 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,46-7,50 (м, 4H), 7,40 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,07 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,00-4,90 (м, 1H), 4,58-4,55 (м, 1H), 4,52-4,48 (м, 1H), 4,30-4,28 (м, 1H), 3,68-3,60 (м, 2H), 3,58-3,45 (м, 3H), 3,35-3,25 (м, 2H), 3,21-3,10 (м, 2H), 2,54 (с, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,38-2,28 (м, 2H), 2,15-2,05 (м, 1H), 1,85-1,75 (м, 2H), 1,41 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 0,98 (с, 9H). ЖХ-МС m/z 828,6 (M+H).</p> |
|  <p>Соединение 32</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 13,16 (с, 1H), 9,65 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,73 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,48 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,26 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,88 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 8,0 Гц, 3H), 7,47 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,40 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,07 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 5,17 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,95 (с, 1H),</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>4,58 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 4,48 (тт, J = 8,0 Гц, 1H), 4,32 (шс, 1H), 3,63 (шс, 2H), 3,42-3,40 (м, 1H), 3,15 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 3,05 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 2,73-2,71 (м, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,75 (с, 3H), 1,41 (д, J = 4,0 Гц, 3H), 0,98 (с, 9H). ЖХМС: 832,6 (M+H).</p> |
|  <p style="text-align: center;">Соединение 33</p> | <p>1H ЯМР (400 МГц, CD3OD): δ 9,36 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,06 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,45-7,32 (м, 5H), 7,00 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 5,00 (с, 1H), 4,66 (с, 1H), 4,61-4,56 (м, 2H), 4,47 (с, 1H), 4,42-4,38 (м, 1H), 4,87 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 3,75 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 3,64 (с, 1H), 3,54 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 3,15 (с, 1H), 3,09-3,01 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,22 (с, 4H), 2,10-1,90 (м, 1H), 1,58 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 1,50 (д, J = 5,6 Гц, 3H), 1,07 (с, 9H).</p> |

Пример 10: (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(5-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенокси)-пентаноидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 34)



5 Стадия i: Синтез метил-5-(4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-фенокси)-пентаноата

К перемешиваемому раствору 4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-фенола (0,5 г, 2,42 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляли метил-5-бромпентаноат (0,52 мл, 3,64 ммоль), K₂CO₃ (1 г, 7,28 ммоль) и иодид натрия (0,05 г, 0,24 ммоль) при КТ и нагревали

реакционную смесь при температуре 90 °С в герметичном сосуде в течение 16 ч. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь концентрировали и затем разбавляли EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали целевое соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (0,5 г, 64 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,65 (д, J = 2 Гц, 1H), 8,21 (д, J = 2 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,10 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 4,07 (т, J = 6 Гц, 2H), 3,58 (с, 3H), 2,39 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 1,66-1,77 (м, 4H); ЖХ-МС: m/z 320,9 (M+H).

Стадия ii: Синтез метил-5-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенокси)-пентаноата

К перемешиваемому раствору метил-5-(4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-фенокси)-пентаноата (0,5 г, 1,56 ммоль), (2-гидроксифенил)-бороновой кислоты (0,43 г, 3,12 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (3 мл) добавляли Na₂CO₃ (0,50 г, 4,68 ммоль) и дегазировали азотом в течение 5 мин. Добавляли Pd(dppf)Cl₂.ДХМ (0,13 г, 0,15 ммоль) и нагревали реакционную смесь в течение 6 часов при 130 °С в герметичной пробирке. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 50-60 % этилацетат в гексане в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде беловатого твердого вещества (0,19 г, 32 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 13,18 (шс, 1H), 9,29 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 2 Гц, 1H), 7,83 (дд, J = 8, 1,2 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,38 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 7,14 (дд, J = 8,4, 0,8 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,99 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 4,07 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,69 (с, 3H), 2,43 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 1,85-1,88 (м, 4H); ЖХ-МС: m/z 379,05 (M+H).

Стадия iii: Синтез 5-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенокси)-пентановой кислоты

К перемешиваемому раствору метил-5-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенокси)-пентаноата (0,19 г, 0,50 ммоль) в смеси метанол:ТГФ:Н₂О (3 мл:4 мл:3 мл) добавляли LiOH·Н₂О (0,03 г, 1,51 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при КТ. Затем реакционную смесь упаривали при

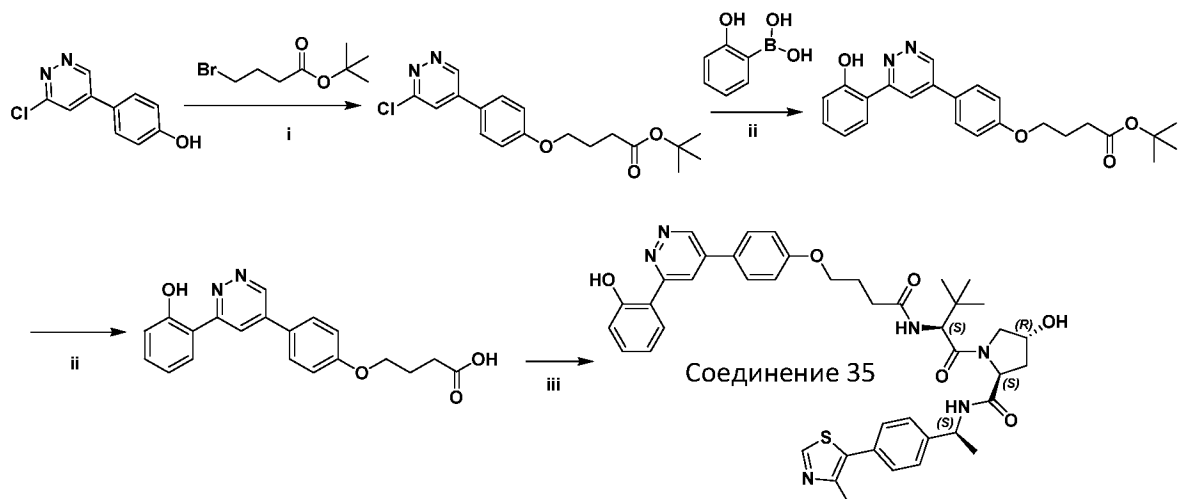
пониженном давлении и полученный остаток разбавляли метанолом и подкисляли до pH 6, используя Amberlite® IT120, и фильтровали, фильтрат концентрировали в вакууме, получая целевое соединение в виде липкого твердого вещества (0,17 г, 92,8 %). ЖХ-МС: m/z 365,0 (M+H).

5 Стадия iv: Синтез (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(5-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенокси)-пентанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид

К раствору 5-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенокси)-пентановой кислоты (0,17 г, 0,467 ммоль) и гидрохлорида (2S,4R)-1-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид (0,27 г, 0,56 экв.) в ДМФА (3 мл) при 0 °C добавляли NATU (0,27 г, 0,70 ммоль) с последующим добавлением по каплям ДИПЭА (0,25 мл, 1,4 ммоль), и перемешивали реакцию смесь в течение 3 ч при КТ. Затем реакцию смесь вливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 8-10 % метанол в ДХМ в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (0,09 г, 24 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 13,33 (с, 1H), 9,60 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,66 (д, J = 2 Гц, 1H), 8,38 (д, J = 8 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,87 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,36-7,44 (м, 5H), 7,15 (д, J = 9,2 Гц, 2H), 7,02 (д, J = 8 Гц, 2H), 5,11 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,90 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 4,54 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,43 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 4,28 (шс, 1H), 4,09 (д, J = 6 Гц, 2H), 3,61 (шс, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,23 (м, 1H), 2,17-2,23 (м, 1H), 1,97-2,07 (м, 1H), 1,62-1,83 (м, 5H), 1,47 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 0,95 (с, 9H); ЖХ-МС: m/z 791,35 (M+H).

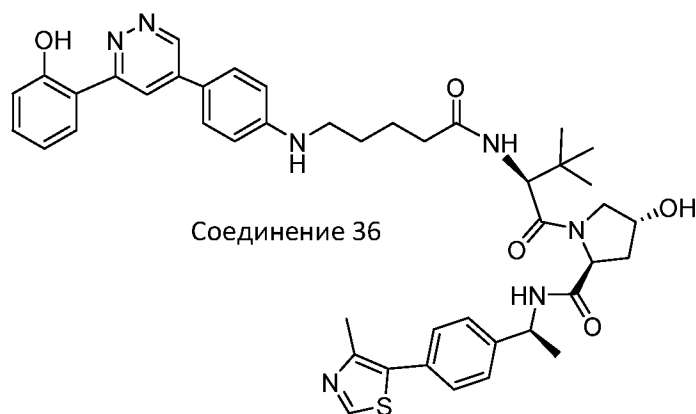
Пример 11: (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенокси)-бутанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 35)



Соединение 35 получали при помощи способа, аналогичного описанному в **Примере 10**, с соответствующими изменениями в реагентах, количествах реагентов, средствах защиты и снятия защиты, растворителях и условиях реакции.

- 5 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 13,35 (с, 1H), 9,60 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,39 (д, $J = 8$ Гц, 1H), 8,25 (д, $J = 8$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J = 8$ Гц, 2H), 7,96 (д, $J = 8$ Гц, 1H), 7,36-7,44 (м, 5H), 7,14 (д, $J = 12$ Гц, 2H), 7,02 (д, $J = 8$ Гц, 2H), 5,13 (с, 1H), 4,89-4,93 (м, 1H), 4,54 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,41-4,45 (м, 1H), 4,28 (шс, 1H), 4,08 (шс, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,38-2,42 (м, 2H), 2,04-1,97 (м, 3H), 1,87-1,79 (м, 1H), 1,45 (д, $J = 8$ Гц, 3H),
- 10 0,94 (с, 9H); ЖХ-МС: m/z 776,8 (M+H).

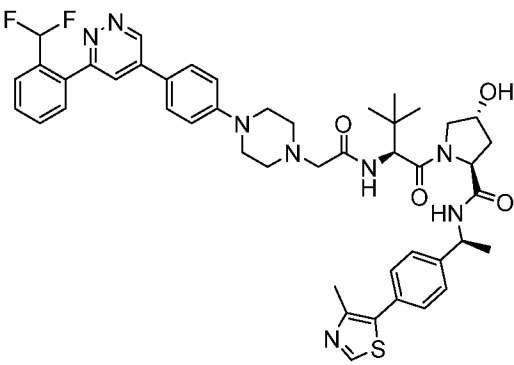
Пример 12: (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(5-((4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-амино)-пентаноило)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 36)

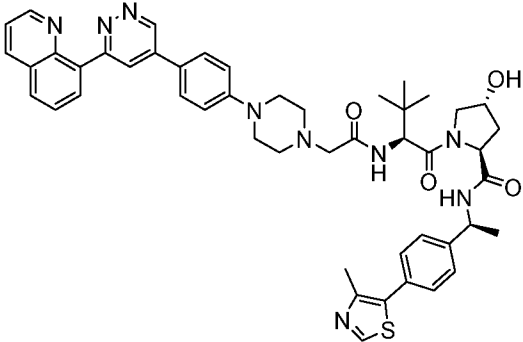
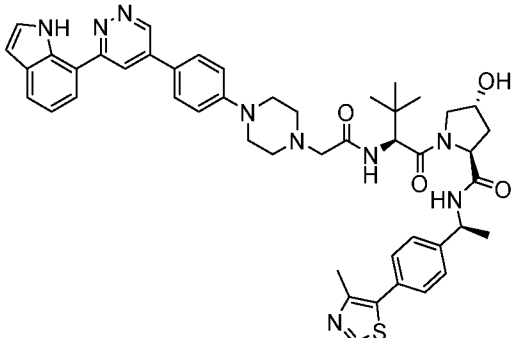
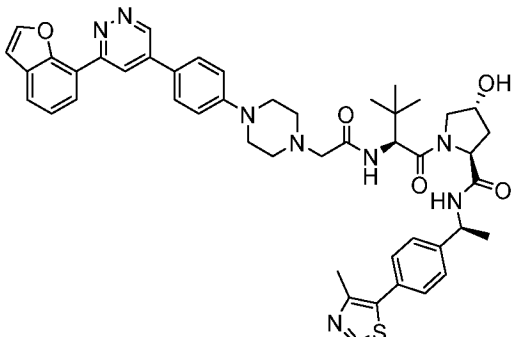


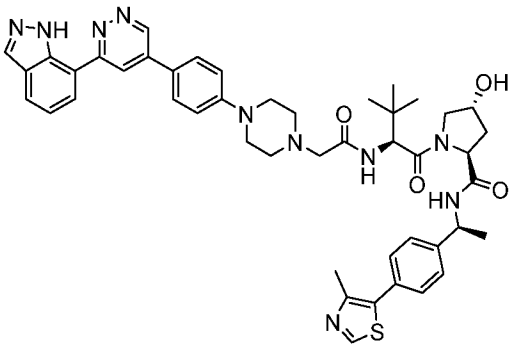
- 15 Соединение 36 получали при помощи способа, аналогичного описанному в **Примере 10**, с соответствующими изменениями в реагентах, количествах реагентов, средствах защиты и снятия защиты, растворителях и условиях реакции.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 13,72 (шс, 1H), 9,51 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,53 (д, J = 2 Гц, 1H), 8,38 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,24 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,84 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,36-7,44 (м, 5H), 6,99 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,73 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,38 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 5,11 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,91 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 4,53 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 4,42 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 4,28 (шс, 1H), 3,60 (шс, 2H), 3,11 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,33 (м, 1H), 2,18 (м, 1H), 2,00 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,57 (м, 3H), 1,37 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,94 (с, 9H). ЖХ-МС m/z 790,6 (M+H).

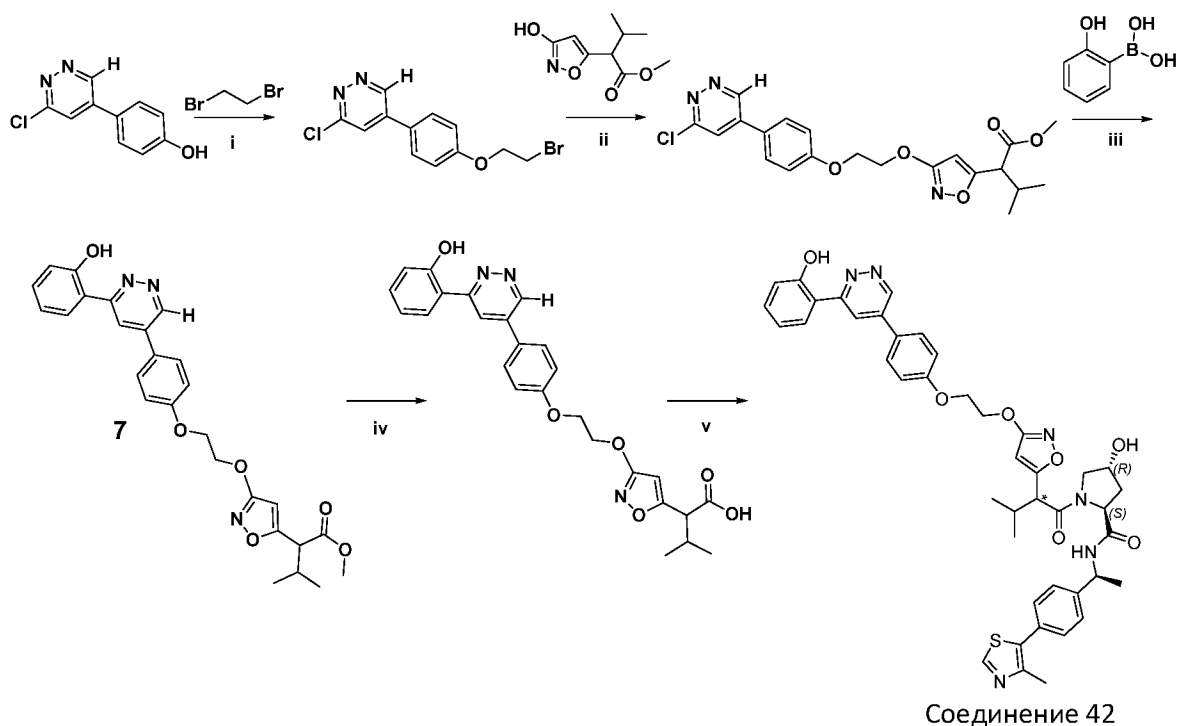
Соединения, перечисленные в **Таблице 4** ниже, получали по методике, аналогичной описанной в **Примере 7**, с соответствующими изменениями в реагентах, количествах реагентов, защите и снятии защиты, растворителях и условиях реакции. Данные, характеризующие соединения, приведены в таблице ниже.

| Структура | Характеристические данные |
|---|---|
|  <p style="text-align: center;">Соединение 37</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,65 (д, J = 2 Гц, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,44 (д, J = 8 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 4 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 8 Гц, 2H), 7,84-7,72 (м, 5H), 7,46-7,42 (м, 2H), 7,37-7,32 (м, 3H), 7,13 (д, J = 8 Гц, 2H), 5,14 (м, 1H), 4,88 (кв, J = 12 Гц, 1H), 4,52 (д, J = 12 Гц, 1H), 4,44 (м, 2H), 4,29 (шс, 1H), 3,60-3,59 (м, 2H), 3,39-3,36 (м, 2H), 3,15 (д, J = 16 Гц, 1H), 3,03 (д, J = 16 Гц, 1H), 2,68-2,65 (м, 4H), 2,45 (с, 3H), 2,08-2,03 (м, 1H), 1,77-1,75 (м, 1H), 1,36 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 0,96 (с, 9H) ; ЖХ-МС: m/z 851,35 (M+H).</p> |
| | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,62 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,95 (м, 1H), 8,53 (дд, J = 8, 2 Гц, 1H), 8,42 (м, 2H), 8,21-8,18 (м, 2H), 7,89-7,77 (м, 4H), 7,64 (м, 1H), 7,43 (д, J = 8 Гц, 2H), 7,36 (д, J = 8 Гц, 2H), 7,13 (д, J = 9,2 Гц, 2H), 5,13 (д, J =</p> |

| | |
|---|---|
|  <p>Соединение 38</p> | <p>3,2 Гц, 1H), 4,90-4,86 (м, 1H), 4,52 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,44 (м, 1H), 4,28 (шс, 1H), 3,59 (м, 2H), 3,35 (м, 4H), 3,14 (д, J = 16 Гц, 1H), 3,04 (д, J = 16 Гц, 1H), 2,65-2,67 (м, 4H), 2,45 (с, 3H), 2,01-2,1 (м, 1H), 1,76-1,77 (м, 1H), 1,36 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 0,95 (с, 9H); ЖХ-МС: m/z 852,3 (M+H)</p> |
|  <p>Соединение 39</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,56 (с, 1H), 9,59 (д, J = 4 Гц, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,57 (д, J = 2 Гц, 1H), 8,45 (д, J = 8 Гц, 1H), 8,08-8,03 (м, 3H), 7,80-7,75 (м, 2H), 7,42-7,47 (м, 3H), 7,36 (д, J = 8 Гц, 2H), 7,23 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 8 Гц, 2H), 6,57-6,58 (м, 1H), 5,14 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 4,87-4,90 (м, 1H), 4,64-4,68 (м, 1H), 4,52-4,54 (м, 1H), 4,29 (шс, 1H), 3,59-3,62 (м, 2H), 3,36-3,37 (м, 4H), 3,14-3,18 (м, 1H), 3,01-3,05 (м, 1H), 2,65-2,67 (м, 4H), 2,45 (с, 3H), 2,01-2,18 (м, 1H), 1,76-1,77 (м, 1H), 1,35-1,37 (м, 3H), 0,96 (с, 9H); ЖХ-МС: m/z 840,4 (M+H)</p> |
|  <p>Соединение 40</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,62 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,56 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,44 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,13-8,17 (м, 2H), 7,93 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,86 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,35-7,49 (м, 5H), 7,12-7,17 (м, 3H), 5,13 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 4,88 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 4,52 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 4,46 (т, J = 8 Гц, 1H), 4,29 (шс, 1H), 3,59 (шс, 2H), 3,36 (м, 4H), 3,16 (д, J = 16 Гц, 1H), 3,03 (д, J = 16 Гц, 1H), 2,66 (м, 4H), 2,45 (с, 3H), 2,06 (м, 1H), 1,76 (м, 1H), 1,36 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 0,96 (с,</p> |

| | |
|---|---|
|  <p style="text-align: center;">Соединение 41</p> | <p>9H); ЖХ-МС: m/z 840,7 (M+H).</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 9,47 (д, J = 2 Гц, 1H), 8,85 (д, J = 2 Гц, 1H), 8,26 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,19 (м, 1H), 7,98-7,92 (м, 3H), 7,42-7,38 (м, 7H), 7,17 (д, J = 8 Гц, 1H), 4,95 (м, 1H), 4,55-4,60 (м, 2H), 4,44 (м, 1H), 3,85 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,44-3,41 (м, 4H), 3,15-3,14 (м, 2H), 2,76-2,74 (м, 4H), 2,46 (с, 3H), 2,22 (м, 1H), 1,93 (м, 1H), 1,49 (д, J = 8 Гц, 3H), 1,06 (с, 9H); ЖХ-МС: m/z 840,7 (M+H).</p> |
|---|---|

Пример 13: (2S,4R)-4-гидрокси-1-(2-(3-(2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенокси)-этокси)-изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 42, рацемическое)



5

Стадия i: Синтез 5-(4-(2-бромэтокси)-фенил)-3-хлорпиридазина

К перемешиваемому раствору 4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-фенола (0,5 г, 2,42 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (0,82 мл, 9,7 ммоль) и K₂CO₃ (1,4 г, 9,7 ммоль) при комнатной температуре и нагревали реакционную смесь при температуре 100 °С в герметичном сосуде в течение 16 ч. После завершения реакции

(контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 40 % этилацетат в гексане в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде коричневатого твердого вещества. (0,4 г, 52,4 %).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,34 (шс, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,65 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,08 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 4,37 (т, $J = 6$ Гц, 2H), 3,68 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H); ЖХ-МС: m/z 314,8 (M+H).

10 Стадия ii: Синтез метил-2-(3-(2-(4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-фенокси)-этоксид)-изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноата

К перемешиваемому раствору метил-2-(3-гидроксиизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноата (0,2 г, 1 ммоль) и 5-(4-(2-бромэтоксид)-фенил)-3-хлорпиридазина (0,38 г, 1,2 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли метил-2-(3-гидроксиизоксазол-5-ил)-3-метилбутаноат (0,2 г, 1 ммоль), K_2CO_3 (0,30 г, 2,2 ммоль) (0,2 г, ммоль) при КТ и реакционную смесь нагревали при температуре 70 °С в герметичном сосуде в течение 12 ч. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 60 % этилацетат в гексане в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде коричневатого твердого вещества (0,16 г, 37 %).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,34 (д, $J = 2$ Гц, 1H), 7,65 (м, 3H), 7,10 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 5,95 (с, 1H), 4,63 (т, $J = 4,4$ Гц, 2H), 4,39 (т, $J = 4,4$ Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,51 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 2,35 (м, 1H), 1,01 (д, $J = 8,6$ Гц, 3H), 0,93 (д, $J = 8,6$ Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z 432,05 (M+H).

20 Стадия iii: Синтез метил-2-(3-(2-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-феноксид)-этоксид)-изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноата

30 К перемешиваемому раствору метил-2-(3-(2-(4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-феноксид)-этоксид)-изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноата (0,16 г, 0,37 ммоль), (2-гидроксифенил)-бороновой кислоты (0,1 г, 0,74 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (1 мл) добавляли K_2CO_3 (0,15 г, 1,11 ммоль) и дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{ДХМ}$ (0,03 г, 0,03 ммоль) и реакционную смесь подвергали

воздействию микроволнового излучения в течение 1 часа при 130 °С в микроволновой печи. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 50 % этилацетат в гексане в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде беловатого твердого вещества (0,08 г, 43,9 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 13,32 (шс, 1H), 9,61 (д, J = 2 Гц, 1H), 8,68 (д, J = 2 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,40 (т, J = 8 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,02 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,29 (с, 1H), 4,53 (т, J = 3,2 Гц, 2H), 4,44 (т, J = 3,2 Гц, 2H), 3,71 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,32 (м, 1H), 0,92 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,86 (д, J = 6,8 Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z 490,1 (M+H).

Стадия iv: Синтез 2-(3-(2-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенокси)-этоксид)-изоксазол-5-ил)-3-метилбутановой кислоты

К перемешиваемому раствору метил-2-(3-(2-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенокси)-этоксид)-изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноата (0,08 г, 0,16 ммоль) в смеси метанол:ТГФ:Н₂O (1 мл:1 мл:1 мл) добавляли LiOH·Н₂O (0,022 г, 0,49 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при КТ. Затем реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и полученный остаток разбавляли метанолом и подкисляли до pH 6, используя Amberlite® IT120, и фильтровали, фильтрат концентрировали в вакууме, получая целевое соединение в виде липкого твердого вещества (0,06 г, 77 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 13,19 (шс, 1H), 12,95 (шс, 1H), 9,61 (д, J = 2 Гц, 1H), 8,68 (д, J = 2 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,40 (т, J = 8 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,02 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,24 (с, 1H), 4,53 (т, J = 3,2 Гц, 2H), 4,44 (т, J = 3,2 Гц, 2H), 3,53 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 2,37 (м, 1H), 0,95 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,85 (д, J = 6,8 Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z 476,1 (M+H).

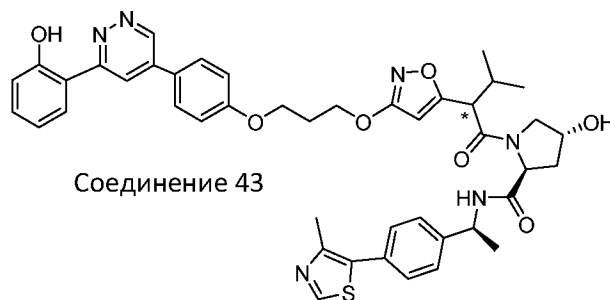
Стадия v: Синтез (2S,4R)-4-гидрокси-1-(2-(3-(2-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенокси)-этоксид)-изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид

К раствору 2-(3-(2-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенокси)-этоксид)-изоксазол-5-ил)-3-метилбутановой кислоты (0,015 г, 0,031 ммоль) и гидрохлорида (2S,4R)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-

карбоксамид (0,014 г, 0,037 ммоль) в ДМФА (3 мл) при 0 °С добавляли НАТУ (0,018 г, 0,047 ммоль) с последующим добавлением по каплям ДИПЭА (0,017 мл, 0,094 ммоль), и перемешивали реакционную смесь в течение 3 ч при КТ. Затем реакционную смесь вливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 8-10 % метанол в ДХМ в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (0,005 г, 20 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 13,33 (с, 1H), 9,61 (д, J = 2 Гц, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,68 (шс, 1H), 8,25 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,30-7,44 (м, 6H), 7,21 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,03 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 6,16 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 5,11 (шс, 1H), 4,91 (м, 1H), 4,38-4,58 (м, 5H), 4,27 (м, 1H), 3,55-3,78 (м, 2H), 3,47 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,22-2,30 (м, 1H), 2,01-2,09 (м, 1H), 1,71-1,79 (м, 1H), 1,33-1,40 (м, 3H), 0,97 (м, 3H), 0,83 (м, 3H); ЖХ-МС: 789,3.

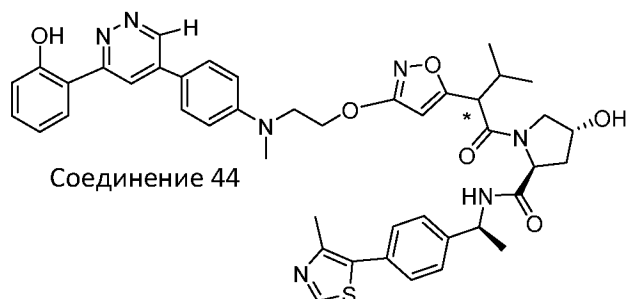
Пример 14: (2S,4R)-4-гидрокси-1-(2-(3-(3-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенокси)-пропокси)-изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 43, рацемическое)



Соединение 43 получали по методике, аналогичной описанной в **Примере 13**, с соответствующими изменениями в реагентах, количествах реагентов, средствах защиты и снятия защиты, растворителях и условиях реакции.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 13,33 (с, 1H), 9,59 (м, 1H), 8,97 (м, 1H), 8,67 (шс, 1H), 8,24 (д, J = 8 Гц, 1H), 8,06-8,10 (м, 2H), 7,30-7,44 (м, 6H), 7,15-7,19 (м, 2H), 6,99-7,03 (м, 2H), 6,10 (д, J = 4 Гц, 1H), 5,12 (шс, 1H), 4,90 (м, 1H), 4,32-4,36 (м, 3H), 4,20-4,24 (м, 3H), 3,64 (м, 2H), 3,44-3,50 (м, 1H), 2,45 (м, 3H), 2,22 (м, 3H), 2,01 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,35-1,38 (м, 3H), 0,95-0,96 (м, 3H), 0,78-0,84 (м, 3H); ЖХ-МС: m/z 803,7 (M+H).

Пример 15: (2S,4R)-4-гидрокси-1-(2-(3-(2-(2-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-(метил)-амино)-этокси)-изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 44, рацемическое)



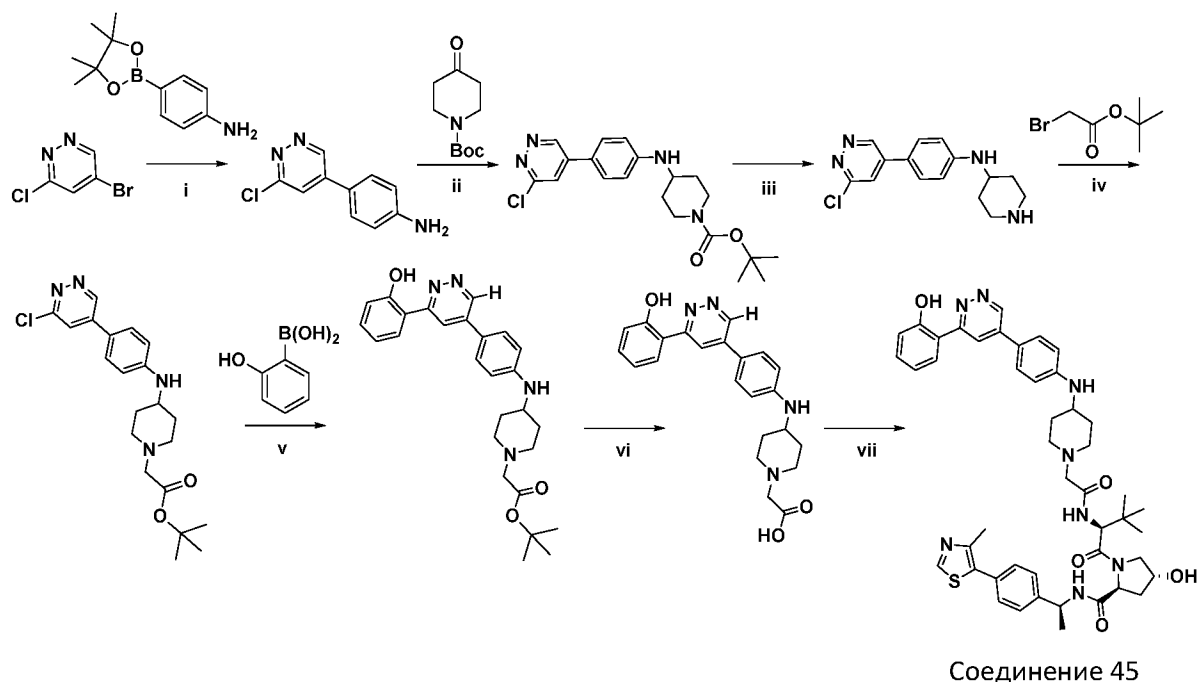
5

Соединение 44 получали по методике, аналогичной описанной в **Примере 13**, с соответствующими изменениями в реагентах, количествах реагентов, средствах защиты и снятия защиты, растворителях и условиях реакции.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 13,66 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 9,56 (дд, $J = 5,6$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 8,98 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,58 (шс, 1H), 8,26-8,17 (м, 3H), 8,01-7,97 (м, 2H), 7,43-7,28 (м, 4H), 7,02-6,90 (м, 2H), 6,07 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 5,10-5,08 (м, 1H), 5,80-5,74 (м, 1H), 4,37-4,33 (м, 2H), 3,86-3,84 (м, 2H), 3,65-3,59 (м, 3H), 3,32-3,10 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,26-2,21 (м, 1H), 2,04-2,00 (м, 1H), 1,78-1,74 (м, 1H), 1,43-1,31 (м, 4H), 0,95-0,93 (м, 2H), 0,81-0,77 (м, 3H). ЖХ-МС: m/z 802,4 (M+H).

10

15 **Пример 16:** (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-((6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-амино)-пиперидин-1-ил)-ацетида)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 45)



Стадия i: Синтез 4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-анилина

К перемешиваемому раствору 5-бром-3-хлорпиридазина (2 г, 10,3 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-анилина (2,49 г, 11,3 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) и воде (4 мл) добавляли K_2CO_3 (4,28 г, 31,02 ммоль) и дегазировали азотом в течение 15 мин. Добавляли $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (0,84 г, 1,03 ммоль) и нагревали реакционную смесь в течение 16 часов при 100 °С в герметичной пробирке. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли $EtOAc$. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 40 % этилацетат в гексане в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде твердого вещества бледно-коричневого цвета (0,7 г, 33 %). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,57 (д, $J = 2$ Гц, 1H), 8,06 (д, $J = 2$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,71 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 5,92 (шс, 2H); ЖХ-МС: m/z 206,1 (M+H).

Стадия ii: Синтез трет-бутил-4-(((4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-фенил)-амино)-пиперидин-1-карбоксилата

К перемешиваемому раствору 4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-анилина (0,5 г, 2,43 ммоль), трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (0,96 г, 4,86 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли уксусную кислоту (0,05 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем к реакционной смеси добавляли

цианоборогидрид натрия (0,96 г, 4,86 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. На ТСХ наблюдалось образование нового пятна. Затем реакционную смесь, концентрированную при пониженном давлении, разбавляли EtOAc. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 40 % этилацетат в гексане в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде твердого вещества желтого цвета (0,2 г, 21 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,59 (д, J = 2 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 2 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,76 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,37 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 3,93 (м, 2H), 3,58 (м, 1H), 2,97 (шс, 2H), 1,94 (м, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,30 (м, 2H); ЖХ-МС: m/z 389,2 (M+H).

Стадия iii: Синтез гидрохлорида N-(4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-фенил)-пиперидин-4-амин

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-((4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-фенил)-амино)-пиперидин-1-карбоксилата (0,1 г, 0,25 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли диоксанный раствор HCl (1 мл) при 0 °C, а затем медленно доводили до КТ и перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, полученный остаток промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме, получая целевое соединение в виде красноватого твердого вещества (0,08 г, 95 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,61 (д, J = 2 Гц, 1H), 8,84 (шс, 1H), 8,76 (шс, 1H), 8,01 (д, J = 2 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,79 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 3,72 (м, 1H), 3,32 (м, 2H), 3,03 (м, 2H), 2,09 (м, 2H), 1,65 (м, 2H); ЖХ-МС: m/z 289,1 (M+H).

Стадия iv: Синтез трет-бутил-2-(4-((4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-фенил)-амино)-пиперидин-1-ил)-ацетата

При перемешивании к раствору гидрохлорида N-(4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-фенил)-пиперидин-4-амин (0,08 г, 0,24 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли ДИПЭА (0,16 г, 1,23 ммоль) при КТ и перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли трет-бутил-2-бромацетат (0,06 г, 0,295 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при КТ в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили холодной водой и перемешивали в течение 1 ч, полученное таким образом твердое вещество фильтровали и сушили в вакууме с получением целевого соединения в виде коричневого твердого вещества (0,08 г, 80 %).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,58 (д, $J = 2$ Гц, 1H), 8,06 (д, $J = 2$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,74 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,36 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,59 (м, 1H), 3,95 (м, 1H), 3,74 (м, 1H), 3,14 (с, 2H), 2,85 (м, 2H), 2,36 (м, 2H), 1,93 (м, 2H), 1,47 (с, 9H); ЖХ-МС: m/z 403,3 (M+H).

5 Стадия v: Синтез трет-бутил-2-(4-((4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-амино)-пиперидин-1-ил)-ацетата

К раствору трет-бутил-2-(4-((4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-фенил)-амино)-пиперидин-1-ил)-ацетата (0,08 г, 0,199 ммоль), 2-гидроксифенилбороновой кислоты (0,04 г, 0,298 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) добавляли K_2CO_3 (0,08 г, 0,59 ммоль) и дегазировали азотом в течение 10 мин. Добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DХМ}$ (0,016 г, 0,02 ммоль) и нагревали реакционную смесь в течение 16 часов при 110 °С в герметичной пробирке. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли EtOAc . Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 40 % этилацетат в гексане в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (0,04 г, 43 %).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 13,73 (с, 1H), 9,54 (д, $J = 2$ Гц, 1H), 8,57 (д, $J = 2$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,42 (м, 1H), 7,04 (м, 2H), 6,78 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,31 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,3 (м, 1H), 3,15 (с, 2H), 2,86 (м, 2H), 2,50 (м, 2H), 2,36 (м, 2H), 1,94 (м, 2H), 1,46 (с, 9H); ЖХ-МС: m/z 461,3 (M+H).

25 Стадия vi: Синтез гидрохлорида 2-(4-((4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-амино)-пиперидин-1-ил)-уксусной кислоты

К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-(4-((4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-амино)-пиперидин-1-ил)-ацетата (0,04 г, 0,48 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли 4N раствор хлороводорода в диоксане (0,4 мл) при 0 °С, а затем медленно доводили до КТ и перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, полученный остаток промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме, получая целевое соединение в виде оранжевого твердого вещества (0,04 г, неочищенное).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,28 (с, 1H), 9,68 (д, $J = 2$ Гц, 1H), 8,66 (д, $J = 2$ Гц, 1H), 8,06 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,49 (м, 1H), 7,05-7,15 (м, 2H), 6,91 (м, 2H), 4,18 (шс, 2H),

3,65 (м, 2H), 3,15 (с, 2H), 3,25 (м, 2H), 2,17 (м, 2H), 1,95 (м, 2H); ЖХ-МС: m/z 405,2 (M+H).

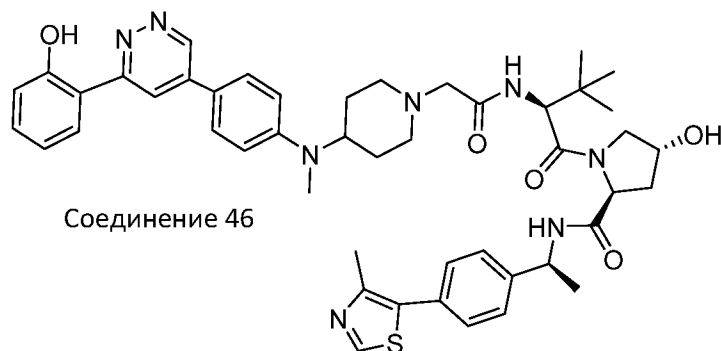
Стадия vii: Синтез (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-((6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-амино)-пиперидин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-

5 ((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамида

К раствору гидрохлорида 2-(4-((4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-амино)-пиперидин-1-ил)-уксусной кислоты (0,03г, 0,074 ммоль) и гидрохлорида ((2S,4R)-1-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамида (0,04 г, 0,089 ммоль) в 10 ДМФА (2 мл) при 0 °С добавляли NATU (0,04г, 0,11 ммоль) с последующим добавлением по каплям ДИПЭА (0,05 мл, 0,37 ммоль), и перемешивали реакционную смесь 3 ч при КТ. Затем реакционную смесь вливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водой, соевым 15 раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 8-10 % метанол в ДХМ в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде бледно-желтого твердого 20 вещества (0,018 г, 29 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 13,72 (с, 1H), 9,55 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,56 20 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,45 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,95 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,96 (с, 1H), 7,48-7,39 (м, 5H), 7,05-7,02 (м, 2H), 6,80 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,40 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 5,17 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 4,98-4,81 (м, 1H), 4,79-4,70 (м, 1H), 4,59-4,43 (м, 1H), 4,32-4,21 (м, 1H), 3,72-3,61 (м, 2H), 3,36 (с, 1H), 3,26-3,09 (м, 2H), 3,01-2,81 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,46-2,22 (м, 2H), 2,19-1,92 (м, 3H), 1,85-1,72 (м, 1H), 1,61-1,50 (м, 2H), 1,42 (д, J = 6,8 25 Гц, 3H), 0,99 (с, 9H). ЖХ-МС: m/z 831,5 (M+H).

Пример 17: (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-((6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-(метил)-амино)-пиперидин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 46)

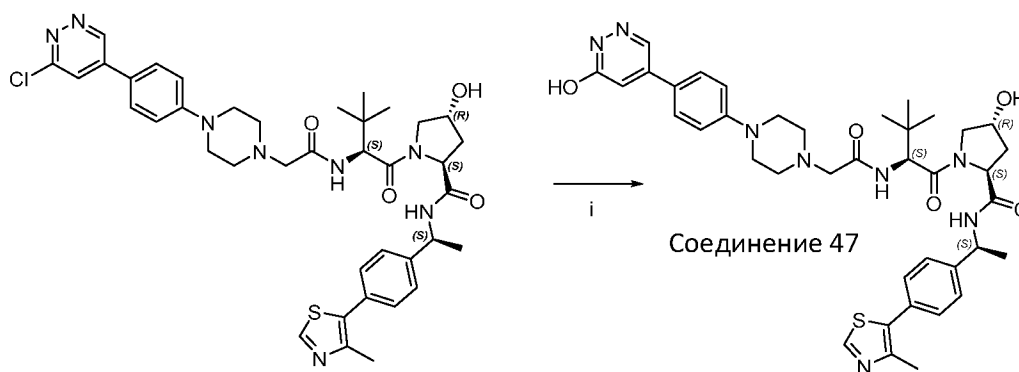


Соединение 46

Соединение 46 получали при помощи способа, аналогичного описанному в **Примере 16**, с соответствующими изменениями в реагентах, количествах реагентов, средствах защиты и снятия защиты, растворителях и условиях реакции.

5 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 13,69 (с, 1H), 9,56-9,54 (м, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,57-8,49 (м, 1H), 8,50-8,41 (м, 1H), 8,39-8,27 (м, 1H), 7,99 (д, $J = 12,0$ Гц, 2H), 7,80-7,72 (м, 1H), 7,45-7,39 (м, 2H), 7,38-7,36 (м, 3H), 7,02-6,95 (м, 4H), 5,13-5,01 (м, 1H), 4,91-4,82 (м, 1H), 4,54 (с, 1H), 4,49-4,31 (м, 1H), 4,29-4,10 (м, 1H), 3,90-3,81 (м, 1H), 3,58 (с, 2H), 3,09 (с, 1H), 2,99 (с, 2H), 2,87 (с, 3H), 2,50-2,49 (м, 4H), 2,45 (с, 2H), 2,11-1,95 (м, 1H), 1,82-
10 1,71 (м, 3H), 1,70-1,61 (м, 2H), 1,38 (д, $J = 8,0$ Гц, 3H), 0,96 (с, 9H). ЖХ-МС: m/z 845,3 (M+H).

Пример 18: (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-гидроксипиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 47)



15

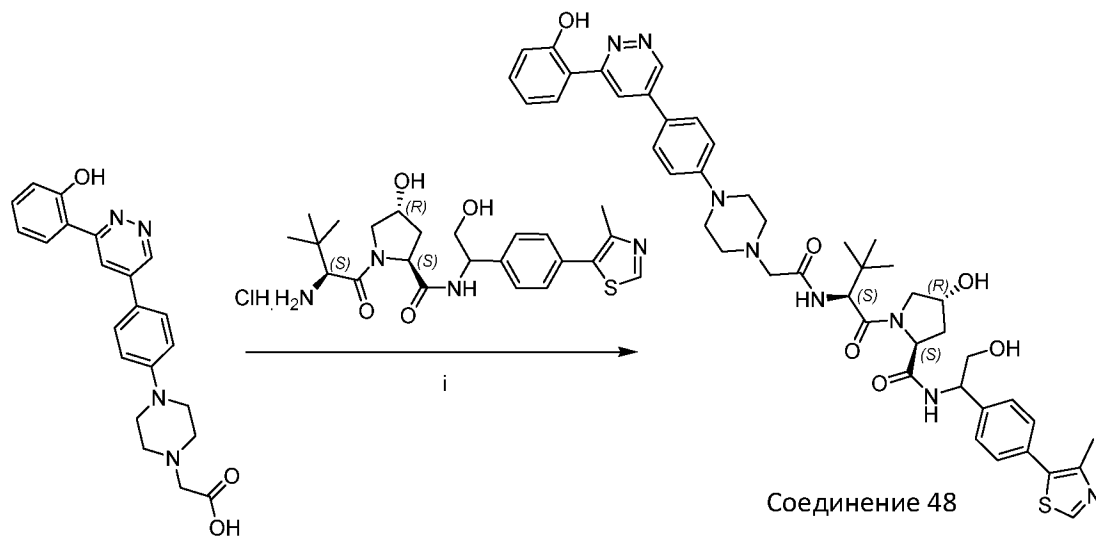
Стадия i: Синтез (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-(4-(4-(6-гидроксипиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид

К перемешиваемому раствору (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид (0,2 г, 0,26 ммоль), в 1,4-
20

диоксане (4 мл) и воде (0,5 мл) добавляли K_2CO_3 (0,07 г, 0,52 ммоль) и дегазировали азотом в течение 5 мин. Затем добавляли $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (0,02 г, 0,02 ммоль) и реакционную смесь подвергали воздействию микроволнового излучения в течение 1 часа при 120 °С в микроволновой печи. После завершения реакции (контролировали с помощью ТСХ) реакционную смесь разбавляли $EtOAc$. Объединенный органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали целевое соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (10 мг, 5 %).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 12,9 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,44 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,30 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,71-7,79 (м, 2H), 7,33-7,45 (м, 4H), 7,06 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,01 (шс, 1H), 5,13 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 4,88 (т, $J = 8$ Гц, 1H), 4,52 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 4,44 (т, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,28 (шс, 1H), 3,59 (шс, 2H), 3,35 (м, 4H), 3,14 (д, $J = 16$ Гц, 1H), 3,02 (д, $J = 16$ Гц, 1H), 2,64 (м, 4H), 2,45 (с, 3H), 2,03 (м, 1H), 1,76 (м, 1H), 1,36 (д, $J = 7,2$ Гц, 3H), 0,9 (с, 9H); ЖХ-МС: m/z 741,3 (M+H).

Пример 19: (2S,4R)-4-гидрокси-N-((R)-2-гидрокси-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 48)



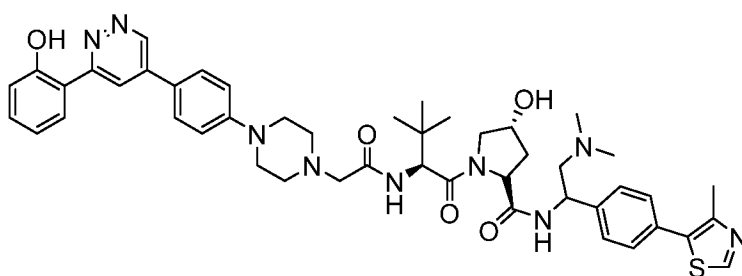
20

Стадия i: Синтез (2S,4R)-4-гидрокси-N-((R)-2-гидрокси-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-пирролидин-2-карбоксамид

К раствору 2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-уксусной кислоты (0,13 г, 0,411 ммоль) и гидрохлорида (2S,4R)-1-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(2-гидрокси-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид (0,17 г, 0,34 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0 °С добавляли НАТУ (0,19 г, 0,51 ммоль) с последующим добавлением по каплям ДИПЭА (0,2 мл, 1,02 ммоль), и перемешивали реакционную смесь в течение 4 ч при КТ. Затем реакционную смесь вливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью комбинированной колоночной хроматографии, используя 5 % метанол в ДХМ в качестве элюента, в результате чего получали целевое соединение в виде твердого вещества желтого цвета (10 мг, 3,5 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 13,54 (шс, 1H), 9,59 (д, J = 2 Гц, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,63 (д, J = 2 Гц, 1H), 8,46 (д, J = 8 Гц, 1H), 8,26 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,80 (д, J = 9,6 Гц, 2H), 7,36-7,44 (м, 5H), 7,15 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,02 (д, J = 8 Гц, 2H), 5,15 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,80-4,86 (м, 2H), 4,47-4,54 (м, 2H), 4,29 (шс, 1H), 3,52-3,65 (м, 4H), 3,40 (м, 4H), 3,16 (д, J = 16 Гц, 1H), 3,04 (д, J = 16 Гц, 1H), 2,67 (м, 4H), 2,46 (с, 3H), 2,08 (м, 1H), 1,79 (м, 1H), 0,96 (с, 9H). ЖХ-МС: m/z 833,4

Пример 20: (2S,4R)-N-(2-(диметиламино)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетиламино)-3,3-диметилбутаноил)-пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 49)

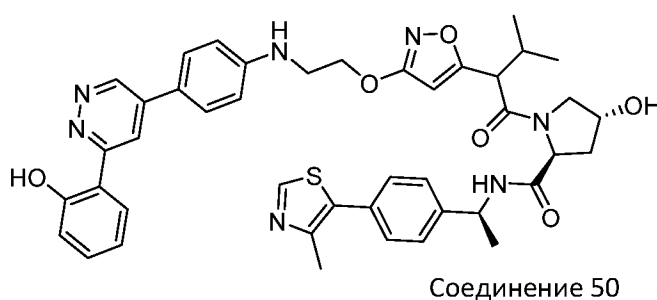


Соединение 49

Соединение 49 получали при помощи способа, аналогичного описанному в **Примере 15**, с соответствующими изменениями в реагентах, количествах реагентов, средствах защиты и снятия защиты, растворителях и условиях реакции.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 13,53 (с, 1H), 9,58 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,98-8,96 (м, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,32-8,24 (м, 1H), 8,03 (т, J = 3,2 Гц, 2H), 7,78-7,75 (м, 2H), 7,43-7,33 (м, 5H), 7,15 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 7,02 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 5,13-5,05 (м, 1H), 4,51-4,47 (м, 1H), 4,32-4,18 (м, 1H), 3,58-3,39 (м, 3H), 3,14-3,00 (м, 3H), 2,67-2,64 (м, 6H), 2,46 (с, 5H), 2,16-2,10 (м, 8H), 1,80 (с, 1H), 1,75-1,71 (м, 1H), 0,95 (с, 9H). ЖХМС: 860,7 (M+H).

Пример 21: (2S,4R)-4-гидрокси-1-(2-(3-(2-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-амино)-этокси)-изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид (Соединение 50, Рацемическое)



10

Соединение 50 получали при помощи способа, аналогичного описанному в **Примере 13**, с соответствующими изменениями в реагентах, количествах реагентов, средствах защиты и снятия защиты, растворителях и условиях реакции.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 13,68 (шс, 1H), 9,52 (шс, 1H), 8,96 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,42-8,35 (м, 1H), 8,26-8,24 (м, 1H), 7,95-7,91 (м, 2H), 7,42-7,32 (м, 4H), 7,01 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 6,55-6,52 (м, 2H), 6,63 (м, 1H), 6,11 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 5,10 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 4,92-4,87 (м, 1H), 4,45-4,26 (м, 4H), 3,77-3,58 (м, 2H), 3,53 (шс, 2H), 3,47-3,42 (м, 1H), 2,45 (д, J = 4,4 Гц, 3H), 2,28-2,23 (м, 1H), 2,06-1,98 (м, 1H), 1,80-1,76 (м, 1H), 1,45-1,43 (м, 1H), 1,38-1,32 (м, 3H), 0,97-0,94 (м, 3H), 0,83-0,79 (м, 3H). ЖХМС: 786,2 (M-1).

20

Пример P1: Определение антипролиферативной активности соединений в клеточных линиях A549 методом Cell Titer Glo®(promega)

Клетки A549 (ATCC CCL-185) высевали в 96-луночные планшеты с черным прозрачным дном (Corning, Cat. № 3904) с использованием полной среды F-12K. Соединения согласно настоящему изобретению добавляли в виде исходных 10 мМ в ДМСО (Sigma № по каталогу D2650) на следующий день. Каждую концентрацию соединений испытывали в трех повторностях, причем конечная концентрация ДМСО в клетках не превышала 0,3 процента. После инкубирования соединения (8 дней для

25

A549) испытание прекращали при помощи 50 мкл реактива CellTiter Glo[®] (Promega, № по каталогу G7572). Люминесцентный реагент CellTiter-Glo[®] определяет количество жизнеспособных клеток на основе количественного определения присутствующего АТФ, что является показателем количества клеток и метаболической активности.

5 Регистрировали люминесценцию на приборе «Victor-3». Процент ингибирования пролиферации рассчитывали по формуле, % ингибирования = $100 - (\text{значение люминесценции испытуемого соединения} / \text{значение люминесценции контроля ДМСО}) * 100$. Контроль ДМСО (0 %) = клетки в полной среде с ДМСО; холостой = только среда, содержащая ДМСО. IC₅₀ рассчитывали с использованием программного обеспечения graph pad prism.

В эксперименте, описанном в примере P1, было обнаружено, что выбранные соединения согласно настоящему изобретению имеют значения IC₅₀ менее 1 мкМ.

Пример P2: Определение деградации SMARCA2 и SMARCA4 в клетках VCaP методом вестерн-блоттинга

15 VCaP (ATCC CRL-2876) высевали в 6-луночные планшеты с использованием полной среды Игла, модифицированной по Дульбекко. На третий день добавляли соединения согласно настоящему изобретению в виде 10 мМ исходных растворов в ДМСО (Sigma № по каталогу D2650). Каждую концентрацию соединений испытывали с конечной долей ДМСО, не превышающей 0,3 процента в клетках. Клетки инкубировали с соединением в течение 16 часов с последующим сбором с помощью лизирующего буфера 1X RIPA (Thermo Fischer, номер по каталогу № 89900), содержащего коктейль ингибиторов протеаз (номер по каталогу Sigma #P-8340). Равное количество белка загружали на гель SDS PAGE для электрофореза. Вестерн-блоттинг проводили для обнаружения либо антитела SMARCA2 (Cell signalling technologies, номер по каталогу 11966), либо антитела SMARCA4 (Cell signalling technologies, номер по каталогу 52251). Антитело к бета-тубулину (Cell signalling technologies, номер по каталогу 86298) использовали в качестве контроля загрузки. Процент деградации SMARCA2 или SMARCA4 рассчитывали по формуле % деградации = $100 - (\text{нормализованная интенсивность полосы в обработанном образце} / \text{нормализованная интенсивность полосы в образце ДМСО}) * 100$.

| Соединение | Процент деградации (при 100 нМ) | |
|------------|------------------------------------|---------|
| | SMARCA2 | SMARCA4 |
| е | | |

| Соединени е | Процент деградации (при 100 нМ) | |
|----------------|------------------------------------|--------|
| | SMARCA | SMARCA |
| 1 | 0 | 30 |
| 2 | 94 | 0 |
| 3 | 20 | 47 |
| 4 | 81 | 0 |
| 5 | 94 | 0 |
| 6 | 97 | 40 |
| 8 | 84 | 20 |
| 9 | 0 | 14 |
| 10 | 83 | 0 |
| 11 | 91 | 0 |
| 12 | 75 | 0 |
| 13 | 17 | 0 |
| 15 | 60 | 0 |
| 16 | 76 | 0 |
| 18 | 95 | 0 |
| 19 | 88 | 0 |
| 20 | 41 | 0 |
| 21 | 21 | 4 |
| 23 | 15 | 0 |
| 24 | 96 | 15 |

| Соединени е | Процент деградации (при 100 нМ) | |
|----------------|------------------------------------|--------|
| | SMARCA | SMARCA |
| 25 | 75 | 0 |
| 26 | 89 | 0 |
| 28 | 38 | 0 |
| 29 | 40 | 0 |
| 30 | 79 | 0 |
| 31 | 89 | 0 |
| 32 | 57 | 0 |
| 33 | 69 | 0 |
| 34 | 81 | 58 |
| 36 | 90 | 19 |
| 37 | 45 | 26 |
| 39 | 46 | 17 |
| 40 | 6 | 3 |
| 41 | 12 | 22 |
| 42 | 57 | 0 |
| 43 | 36 | 14 |
| 44 | 22 | 6 |
| 45 | 94 | 57 |
| 48 | 90 | 21 |
| 49 | 93 | 48 |

Пример P3: Определение антипролиферативной активности соединений методом Cell Titer Glo®(promega)

Клетки высевали в 96-луночные планшеты, и планшет инкубировали в 37-градусном инкубаторе в течение ночи. На следующий день соединения разбавляли в 3
5
раза, чтобы покрыть 9-точечный диапазон концентрации в ДМСО. Разведение промежуточного планшета готовили в среде с последующей обработкой соединением в клетках. Повторная обработка клеток разведениями соединений проводилась на 4 день, анализ прекращали на 8 день для клеток SK-MEL-5 с использованием CellTiter-Glo, и планшет выдерживали на орбитальном шейкере в течение 20 минут при комнатной

5 температуре. Для RERF-LC-A1 анализ прекращали на 6 день без повторной обработки соединением. Сигнал люминесценции регистрировали на приборе VICTOR³. Процент ингибирования пролиферации рассчитывали для каждой концентрации и строили график зависимости от концентрации соединения. Значение EC₅₀ рассчитывали с использованием программного обеспечения GraphPad.

10 Отдельные соединения согласно настоящему изобретению испытывали в вышеуказанных методиках анализа для определения значений EC₅₀ (SK-MEL-5), и полученные результаты суммировали в группах А, В и С в таблице ниже. В данном случае группа «А» относится к значениям EC₅₀ ниже 250 нМ, «В» относится к значениям EC₅₀ между 250,01 нМ-500 нМ (включительно), и «С» относится к значениям EC₅₀ более 500 нМ.

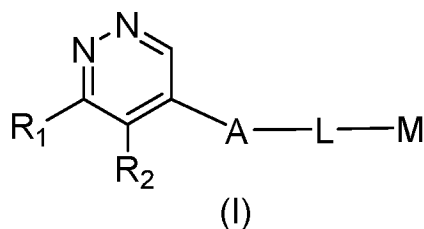
| Группа | Соединения |
|---------------|--|
| А | 2, 5, 6, 11, 16, 18, 24, 30, 36 и 45. |
| В | 10, 20, 25, 28 и 31. |
| С | 12, 13, 14, 15, 17, 21, 22, 23, 27, 29 и 32. |

15 Кроме того, данные клеточной линии RERF-LC-A1 для выбранных соединений согласно настоящему изобретению обобщены в таблице ниже. В настоящем описании группа «++» относится к значениям EC₅₀ (RERF-LC-A1) ниже 100 нМ, а «+» относится к значениям EC₅₀ (RERF-LC-A1) выше 100 нМ.

| Группа | Соединения |
|---------------|---------------------------|
| ++ | 2, 6, 10, 11, 12, 14 и 24 |
| + | 5 и 42 |

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, или таутомер, или пролекарство указанного соединения;

где

A представляет собой 5-6-членный гетероариленил или 6-членный ариленил; где ариленил и гетероариленил замещены 1, 2 или 3 заместителями Ra;

Ra представляет собой водород, гидроксильную группу, гидроксильную алкильную группу, галоген, алкокси, алкил, галогеналкил, галогеналкокси, амино, алкиламино или циано;

R₁ представляет собой галоген, алкил, галогеналкил, алкенил, алкокси, гидроксильную группу, гидроксильную алкильную группу, -COOR_b, -CON(R_b)₂, 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил; причем арил и гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из оксо, гидроксильной группы, алкокси, галогена, алкила, галогена, амино, -ONa, -COOR_c и -OCOR_c;

R_b и R_c в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил или аминоалкил;

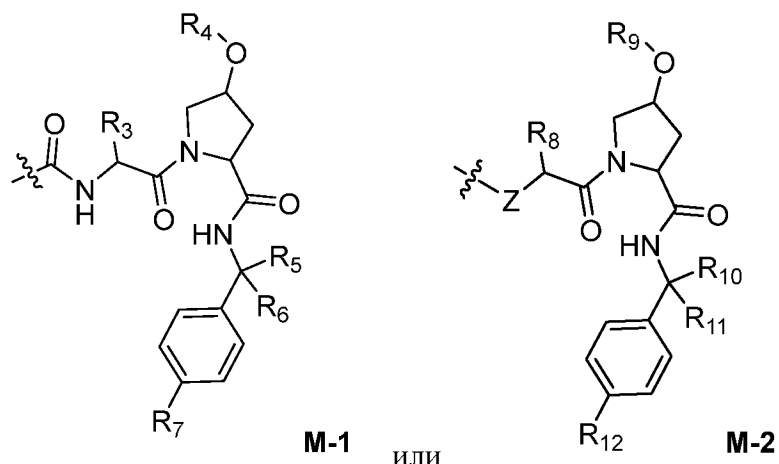
R₂ представляет собой водород, гидроксильную группу, гидроксильную алкильную группу, галоген, алкокси, алкил, галогеналкил или циано;

L представляет собой химическую связь, -O-(CH₂)_p-, -O-(CH₂)_p-O-, -C≡C-алкиленил-, -NR_x-(CH₂)_p-, -NR_x-(CH₂)_p-O-, -NR_x-(CH₂)_p-C≡C-, -NR_x-(3-10-членный гетероциклоалкиленил)-(CR_xR_y)_n-, -(3-10-членный циклоалкилен)-(CR_xR_y)_n-, -(3-10-членный гетероциклоалкиленил)-(CR_xR_y)_n- или -O-(3-10-членный гетероциклоалкиленил)-(CR_xR_y)_n; где циклоалкиленил и гетероциклоалкиленил замещены 1, 2 или 3 заместителями R_d; и где левая сторона L присоединена к A, а правая сторона L присоединена к M;

R_d в каждом случае независимо выбран из водорода, гидроксильной группы, галогена, алкокси, алкила, галогеналкила, амино, алкиламино и циано;

R_x и R_y в каждом случае независимо выбраны из водорода, алкила и галогена;

M выбран из M-1 и M-2:



где

Z представляет собой 5-6-членный гетероариленил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из гидроксигруппы, галогена, алкила, гетероалкила, галогеналкила, гидроксипропан-2-ила, аминоалкила и аминоалкинила; при этом аминоалкил и аминоалкинил необязательно замещены 1 или 2 заместителями, выбранными из алкила и -COCH₃;

R₃ и R₈ независимо представляют собой алкил, ацил, гетероалкил, галогеналкил, гидроксипропан-2-ил или аминоалкил;

R₄ и R₉ независимо представляют собой водород, алкил, гетероалкил, галогеналкил, гидроксипропан-2-ил, аминоалкил, -CO-аминоалкил или ацил; причем алкил необязательно замещен -OCOR' или -OP(O)(OR'')₂;

R' и R'' независимо выбраны из водорода и алкила;

R₅, R₆, R₁₀ и R₁₁ независимо представляют собой водород, алкил, галоген, гетероалкил, галогеналкил, гидроксипропан-2-ил, аминоалкил-, -CONRuR_v, ацил, -Na, -алкил-гетероциклоалкил и -гетероалкил-гетероциклоалкил; причем аминоалкил и гетероциклоалкил являются необязательно замещенными 1 или 2 заместителями, выбранными из алкила и -COCH₃; или

R₅ и R₆ вместе с атомом C, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный алкилом или -COCH₃; или R₁₀

и R₁₁ вместе с атомом С, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный алкилом или -СОСН₃;

R_u и R_v независимо представляют собой водород, алкил, 4-6-членный циклоалкил или 6-членный арил;

R₇ и R₁₂ представляет собой тиазолил, замещенный алкилом, гидроксид, амино или галогеналкилом;

p представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3 и 4; и

n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 и 3.

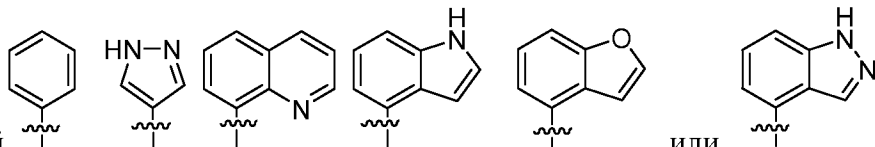
2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R₁ представляет собой галоген, алкил, галогеналкил, алкокси, гидроксид, гидроксильный алкил, 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил; при этом арил и гетероарил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из оксо, гидроксид, алкокси, галогена, алкила, галогеналкила и амино.

3. Соединение по любому из пп. 1 - 2, отличающееся тем, что R₁ представляет собой галоген, гидроксид, 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил; причем арил и гетероарил необязательно замещены 1 или 2 группами, независимо выбранными из алкила, гидроксид, алкокси, галогена и галогеналкила.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что R₁ представляет собой фенил, необязательно замещенный 1 или 2 группами, независимо выбранными из гидроксид, алкила, галогеналкила и галогена.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что R₁ представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из алкила, гидроксид, алкокси, галогена и галогеналкила.

6. Соединение по любому из пп. 1 - 5, отличающееся тем, что R₁ представляет

собой  ; причем каждое кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из гидроксид, алкила, галогеналкила и галогена.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, отличающееся тем, что R₂ независимо представляет собой водород или галоген.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что А представляет собой фениленил, замещенный 1 или 2 заместителями Ra.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что А представляет собой 5-6-членный гетероариленил, замещенный 1 или 2 заместителями Ra.

10. Соединение по любому из пп. 1 - 9, отличающееся тем, что А представляет собой фениленил, фураниленил, тиениленил, пирролиленил, имидазолиленил, оксазолиленил, изоксазолиленил, триазолиленил, изотриазолиленил, 1H-тетразолиленил, оксадиазолиленил, триазолиленил, пиразолиленил, пиридиленил, пиримидиниленил, пиазиниленил, пиридазиниленил, 1,2,3-триазиниленил, 1,2,4-триазиниленил или 1,3,5-триазиниленил; где каждая группа замещена 1 или 2 заместителями, выбранными из водорода, гидрокси, гидроксиалкила, галогена, алкокси, алкила, галогеналкила, галогеналкокси, amino, алкиламино и циано.

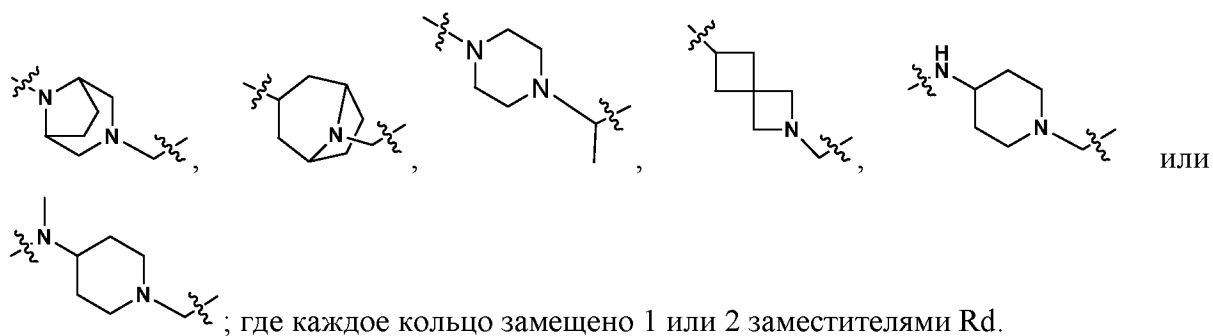
11. Соединение по любому из пп. 1 - 10, отличающееся тем, что А представляет



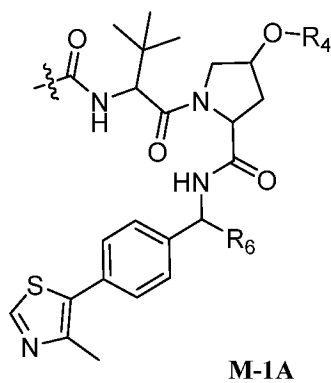
; где каждое кольцо необязательно замещено 1 или 2 заместителями Ra; и где левая сторона кольца присоединена к пиридазиновому кольцу, а правая сторона кольца присоединена к L.

12. Соединение по любому из пп. 1-11, отличающееся тем, что L представляет собой связь, -O-(CH₂)_p-, -O-(CH₂)_p-O-, -NR_x-(CH₂)_p-, -NR_x-(CH₂)_p-O-, -NR_x-(3-10-членный гетероциклоалкиленил)-(CR_xR_y)_n-, (3-10-членный циклоалкиленил)-(CR_xR_y)_n-, (3-10-членный гетероциклоалкиленил)-(CR_xR_y)_n или -O-(3-10-членный гетероциклоалкиленил)-(CR_xR_y)_n-; при этом циклоалкиленил и гетероциклоалкиленил замещены 1 или 2 заместителями Rd.

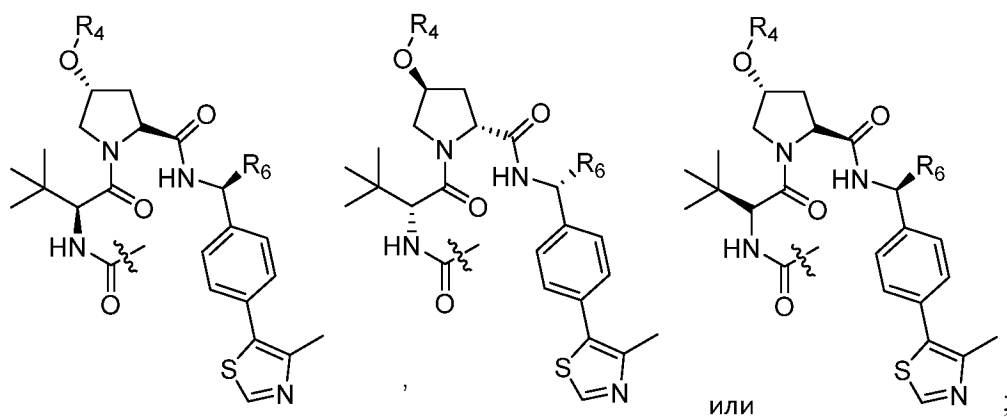
13. Соединение по п. 12, отличающееся тем, что L представляет собой связь, -O-CH₂-, -O-CH₂CH₂-, -O-CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂O-, -O-CH₂CH₂O-, -O-CH₂CH₂CH₂O-, -O-CH₂CH₂CH₂CH₂O-, -NH-CH₂-, -NH-CH₂CH₂-, -NH-CH₂CH₂CH₂-, -NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-, -N(CH₃)-CH₂-, -N(CH₃)-CH₂CH₂-, -N(CH₃)-CH₂CH₂CH₂-, -N(CH₃)-



17. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что М представляет собой М-1; где
- Z представляет собой оксазолиленил или изоксазолиленил;
- R₃ представляет собой алкил, галогеналкил или гидроксиалкил;
- R₄ представляет собой водород, алкил, гетероалкил, галогеналкил, гидроксиалкил или ацил;
- R₅ и R₆ независимо представляют собой водород, алкил, галоген, галогеналкил, гидроксиалкил или (алкил)аминоалкил-; и
- R₇ представляет собой триаколил, замещенный алкилом.
18. Соединение по п. 17, отличающееся тем, что М-1 представлено формулой М-1А:



19. Соединение по п. 18, отличающееся тем, что М-1А представлено формулой:

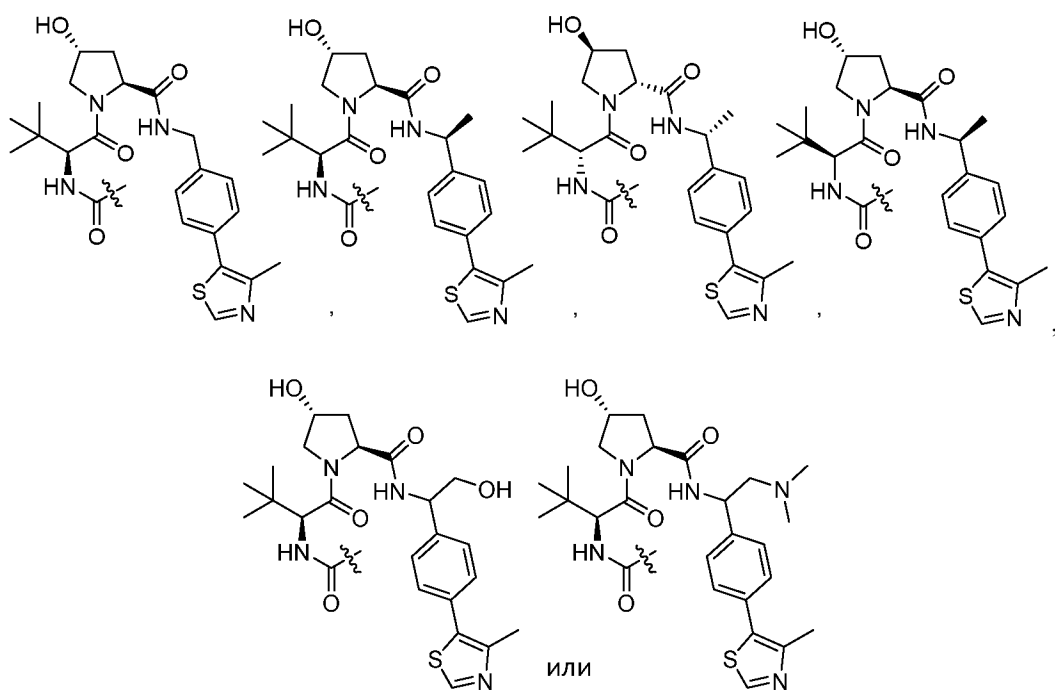


где

R₄ выбран из водорода и алкила; и

R₆ выбран из водорода, гидроксилалкила, (алкил)аминоалкила- и алкила.

20. Соединение по п. 19, отличающееся тем, что М-1А представлено формулой:



21. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что М представляет собой М-2; где

Z представляет собой оксазолиленил или изоксазолиленил;

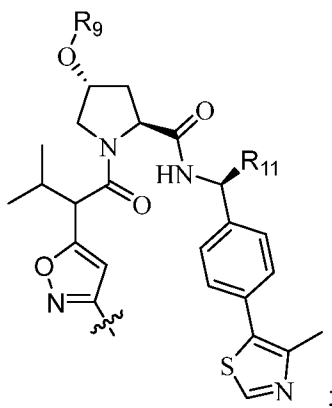
R₈ представляет собой алкил, галогеналкил или гидроксилалкил;

R₉ представляет собой водород, алкил, гетероалкил, галогеналкил, гидроксилалкил или ацил;

R_{10} и R_{11} независимо представляют собой водород, алкил, галоген, галогеналкил, гидроксилалкил или (алкил)-аминоалкил-; и

R_{12} представляет собой тиазолил, замещенный алкилом.

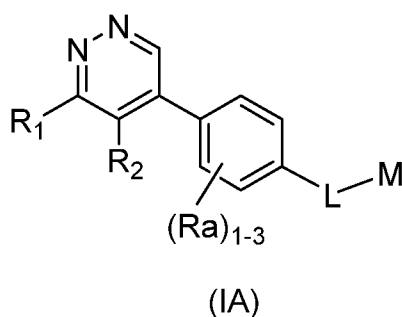
22. Соединение по п. 21, отличающееся тем, что М-2 представлено формулой:



где R_9 представляет собой водород; и

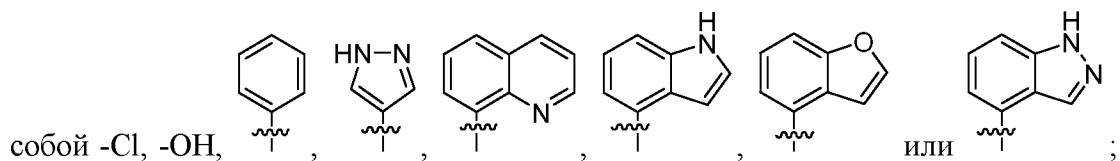
R_{11} независимо представляет собой водород или алкил.

23. Соединение по п. 1, представленное соединением формулы (IA):



24. Соединение по п. 23, отличающееся тем, что R_1 представляет собой галоген, гидроксигруппу, 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил; где арил и гетероарил необязательно замещены 1 или 2 группами, независимо выбранными из алкила, гидроксигруппы, алкокси, галогена и галогеналкила.

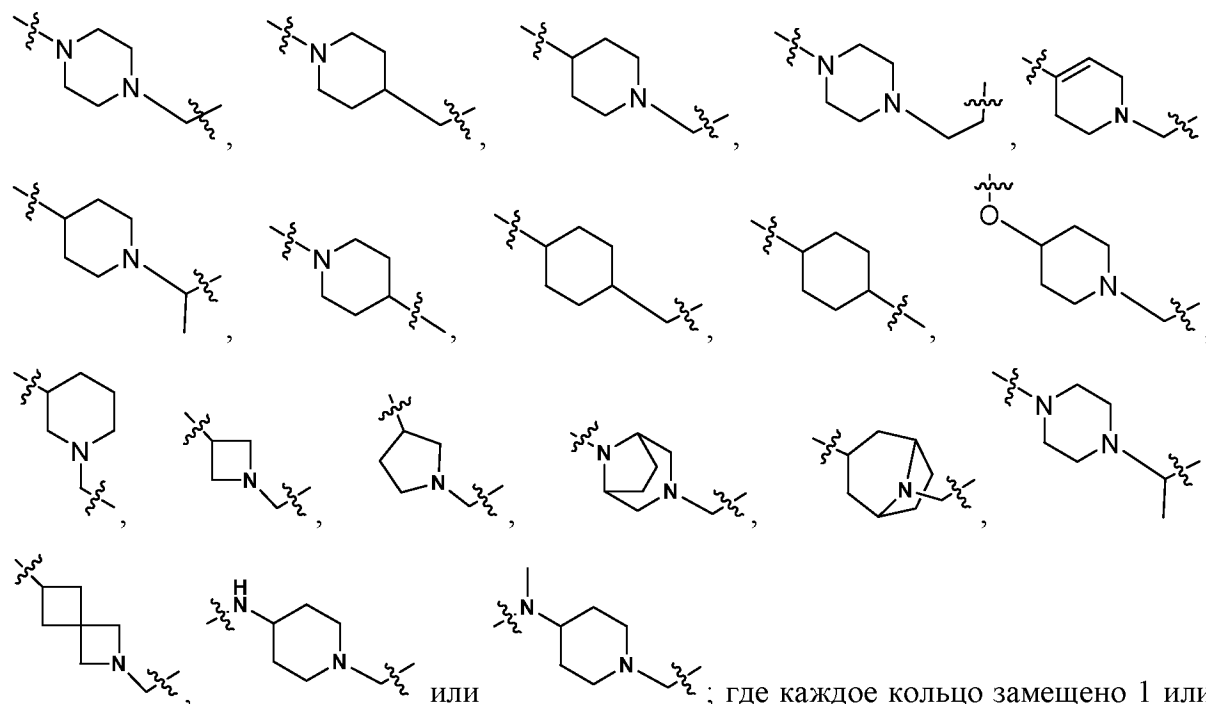
25. Соединение по любому из п.п. 23-24, отличающееся тем, что R_1 представляет



где каждое кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из алкила, гидроксигруппы, алкокси, галогена и галогеналкила.

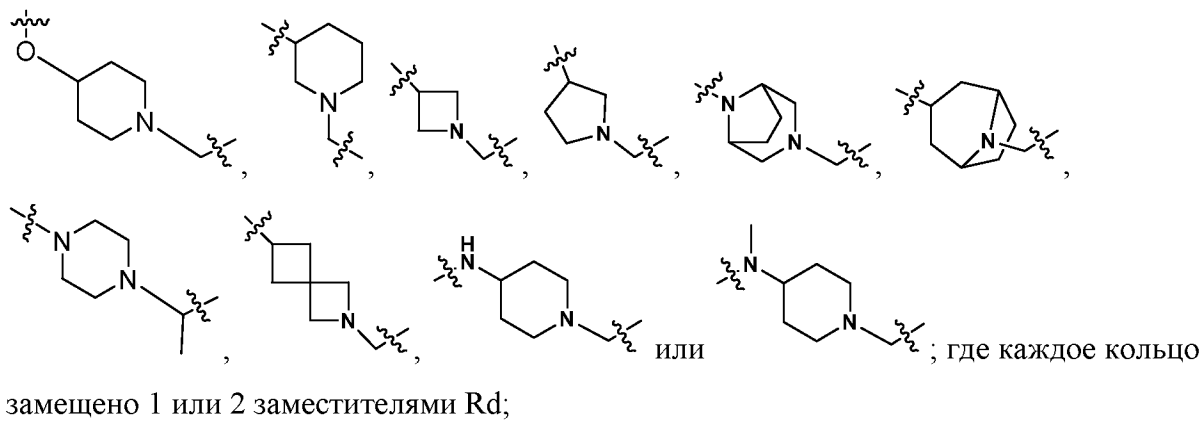
26. Соединение по п. 23, отличающееся тем, что L представляет собой химическую связь, $-O-(CH_2)_p-$, $-O-(CH_2)_p-O-$, $-NR_x-(CH_2)_p-$, $-NR_x-(CH_2)_p-O-$, $-NR_x-(3-10\text{-членный гетероциклоалкиленил})-(CR_xR_y)_n-$, (3-10-членный циклоалкиленил)- $(CR_xR_y)_n-$, (3-10-членный гетероциклоалкиленил)- $(CR_xR_y)_n$ или $-O-(3-10\text{-членный гетероциклоалкиленил})-(CR_xR_y)_n-$.

27. Соединение по п. 23, отличающееся тем, что L представляет собой $-O-CH_2CH_2CH_2-$, $-O-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-O-CH_2CH_2-O-$, $-O-CH_2CH_2CH_2-O-$, $-NH-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-N(CH_3)-CH_2CH_2-O-$, $-N(CH_3)-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-NH-CH_2CH_2-O-$,

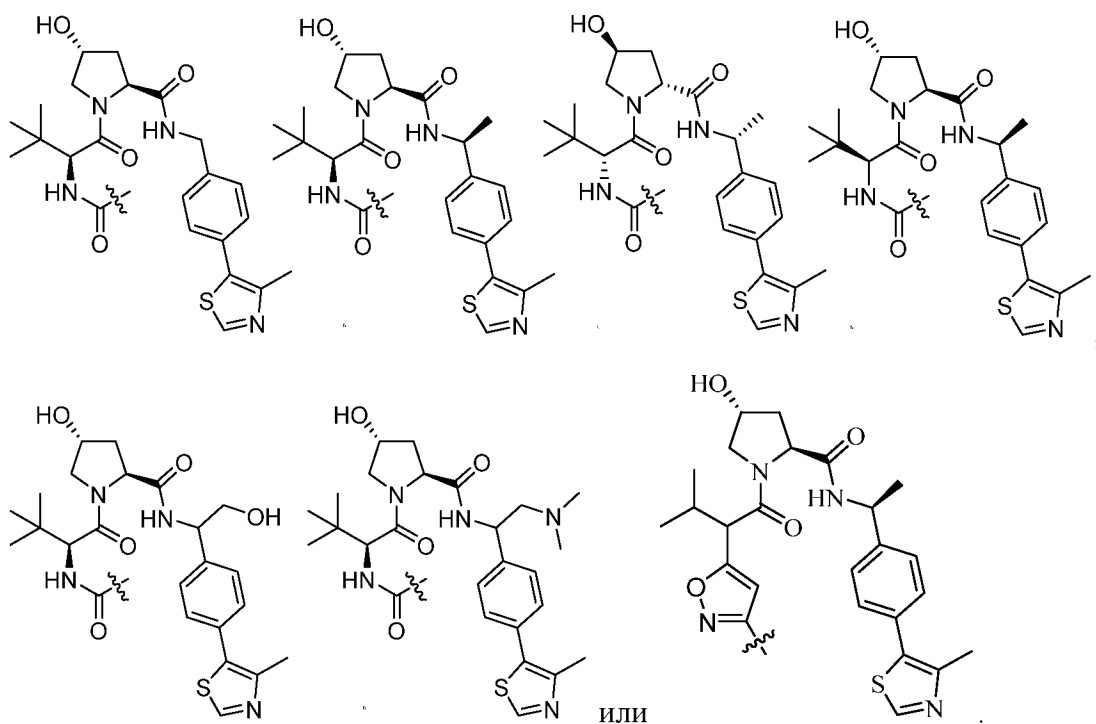


где каждое кольцо замещено 1 или 2 заместителями Rd.

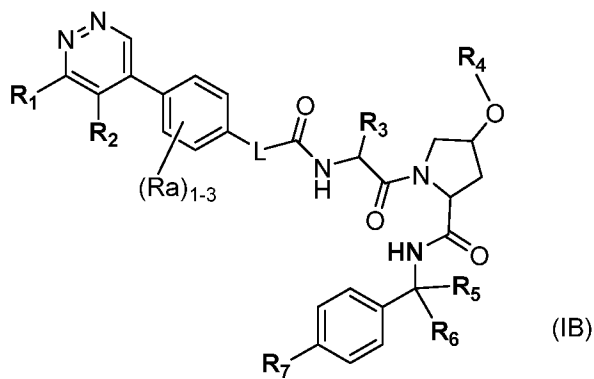
28. Соединение по п. 23, отличающееся тем, что M представляет собой



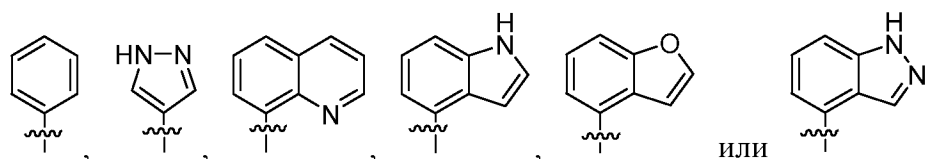
M представляет собой



30. Соединение по п. 1, представленное соединением формулы (IB):



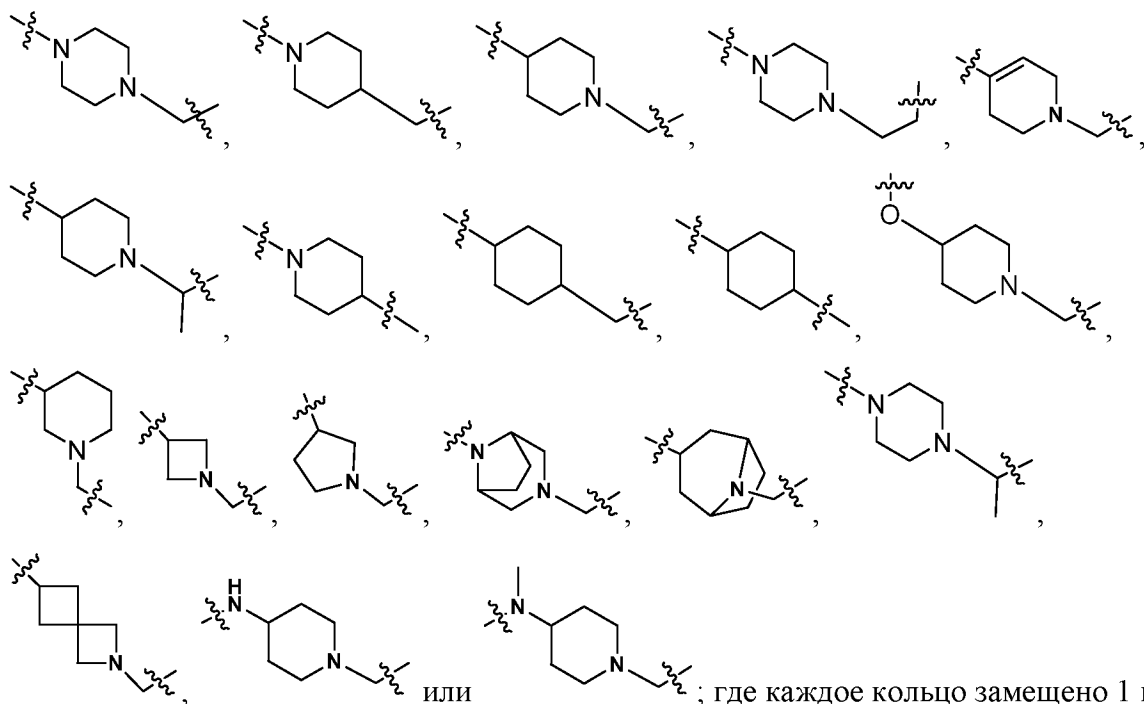
31. Соединение по п. 30, отличающееся тем, что R_1 представляет собой -Cl, -OH,



при этом каждое кольцо необязательно замещено 1 или 2 группами, независимо выбранными из алкила, гидрокси и галогена.

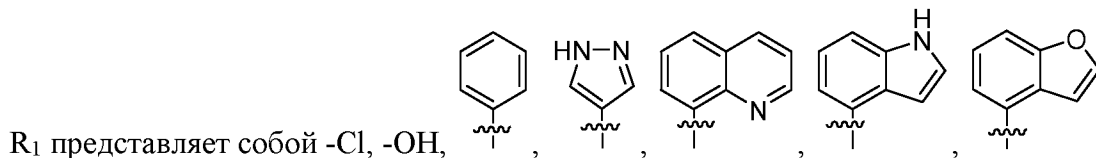
32. Соединение по п. 30, отличающееся тем, что L представляет собой химическую связь, $-O-(CH_2)_p-$, $-O-(CH_2)_p-O-$, $-NR_x-(CH_2)_p-$, $-NR_x-(CH_2)_p-O-$, $-NR_x-$ (3-10-членный гетероциклоалкиленил)- $(CR_xR_y)_n-$, (3-10-членный циклоалкиленил)- $(CR_xR_y)_n-$, (3-10-членный гетероциклоалкиленил)- $(CR_xR_y)_n$ или $-O-(3-10-членный гетероциклоалкиленил)-$ $(CR_xR_y)_n-$.

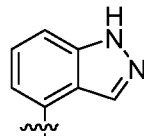
33. Соединение по п. 30, отличающееся тем, что L представляет собой $-O-$ $CH_2CH_2CH_2-$, $-O-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-O-CH_2CH_2-O-$, $-O-CH_2CH_2CH_2-O-$, $-NH-$ $CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-N(CH_3)-CH_2CH_2-O-$, $-N(CH_3)-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-NH-CH_2CH_2-O-$,



где каждое кольцо замещено 1 или 2 заместителями R_d .

34. Соединение по любому из пп. 30-33, отличающееся тем, что

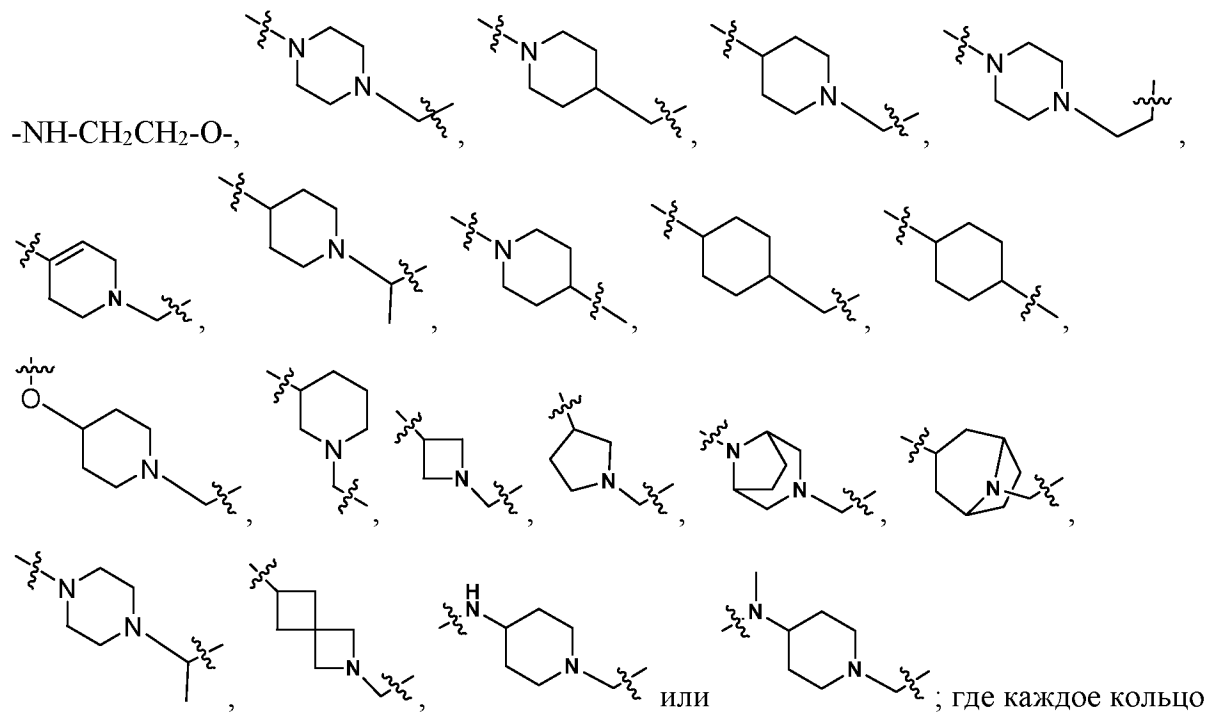


или ; при этом каждое кольцо необязательно замещено 1 или 2 группами, независимо выбранными из алкила, гидрокси и галогена;

R₂ представляет собой водород или галоген;

R_a представляет собой водород или галоген;

L представляет собой -O-CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂CH₂-O-, -O-CH₂CH₂CH₂-O-, -NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-, -N(CH₃)-CH₂CH₂-O-, -N(CH₃)-CH₂CH₂CH₂CH₂-,



R₃ представляет собой алкил;

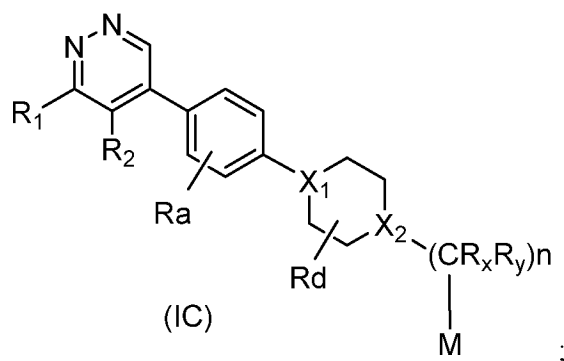
R₄ представляет собой водород или алкил;

R₅ представляет собой водород;

R₆ представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, гидроксиалкил или (алкил)-аминоалкил-; и

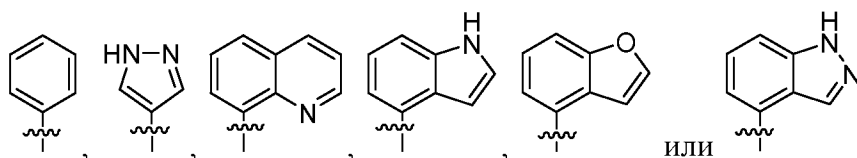
R₇ представляет собой тиазолил, замещенный алкилом.

35. Соединение по п. 1, представленное соединением формулы (IC):



где X_1 и X_2 независимо представляют собой N или C.

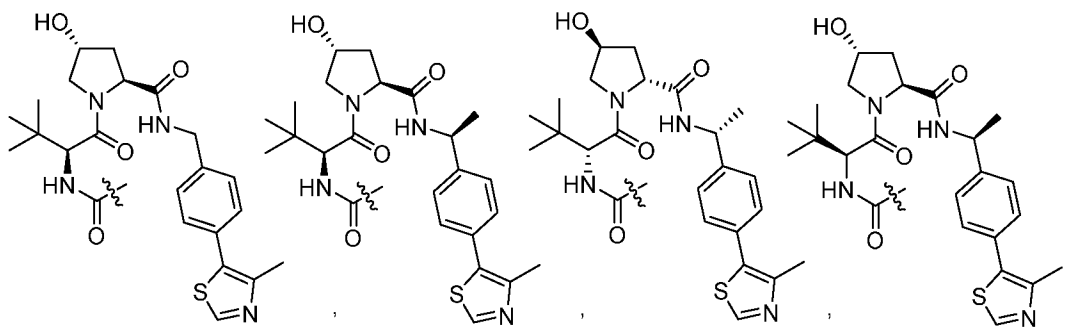
36. Соединение по п. 35, отличающееся тем, что R_1 представляет собой -Cl, -OH,

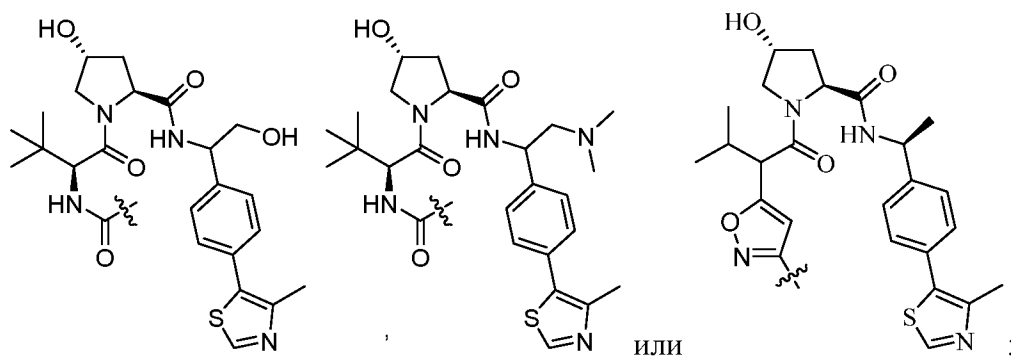


; при этом каждое кольцо необязательно замещено 1 или 2 группами, независимо выбранными из алкила, гидроксид и галогена.

37. Соединение по п. 35, отличающееся тем, что R_x представляет собой водород; и R_y представляет собой водород или алкил.

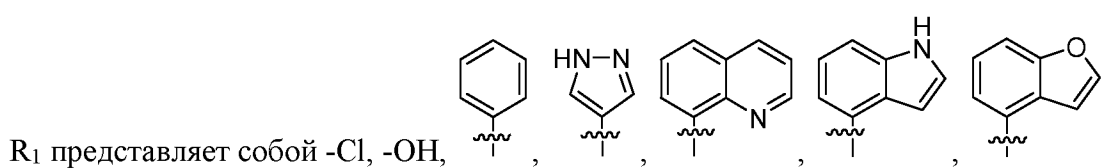
38. Соединение по любому из пп. 35 - 37, отличающееся тем, что M представляет собой

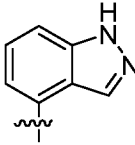




39. Соединение по любому из пп. 35-38, отличающееся тем, что

X_1 и X_2 независимо представляют собой N или C;



или ; при этом каждое кольцо необязательно замещено 1 или 2 группами, независимо выбранными из алкила, гидроксид и галогена;

R_2 представляет собой водород или галоген;

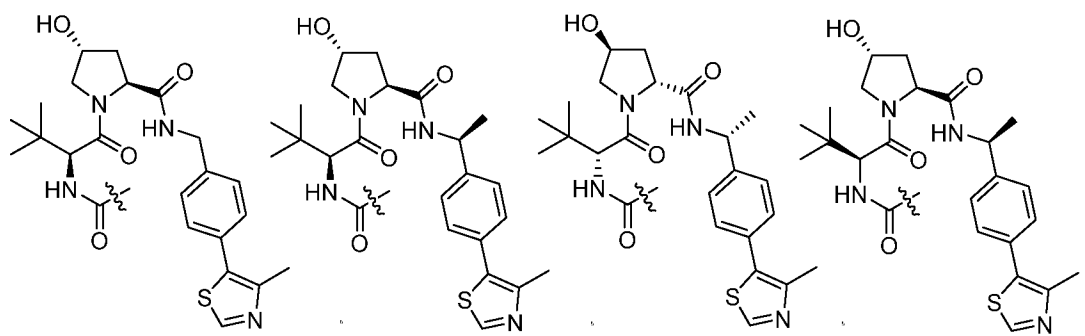
R_a представляет собой водород или галоген;

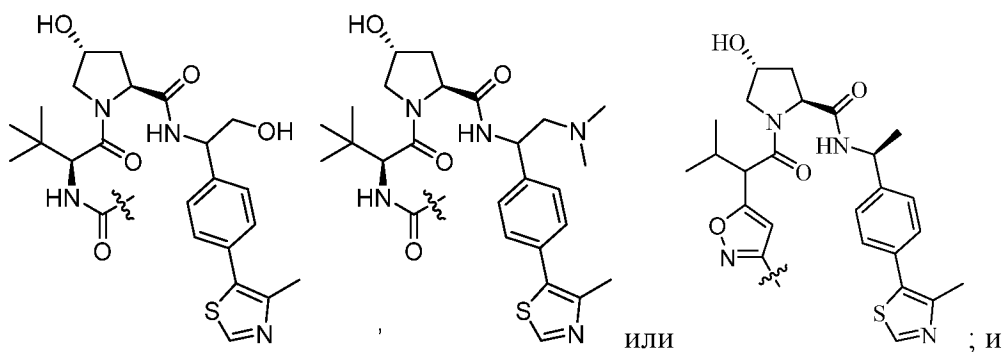
R_d представляет собой водород или гидроксид;

R_x представляет собой водород;

R_y представляет собой водород или алкил;

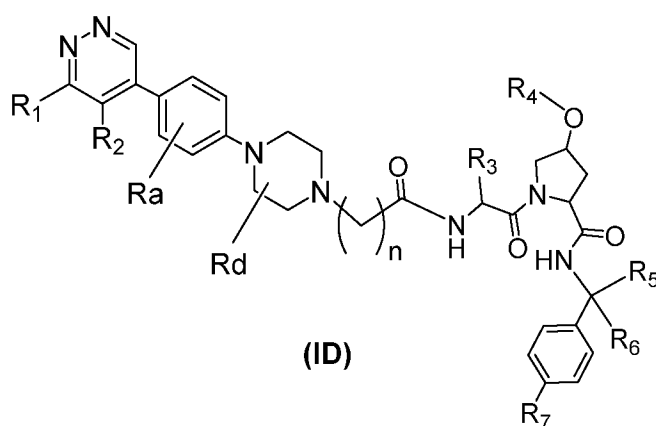
M представляет собой





n равен 0, 1, 2 или 3.

40. Соединение по п. 1, представленное соединением формулы (ID)



41. Соединение по п. 40, отличающееся тем, что

R₁ представляет собой галоген, гидроксильную группу, 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил; при этом арил и гетероарил необязательно замещены группами гидроксильной, галогенной, алкильной и галогеналкильной;

R₂ представляет собой водород или галоген;

R_a представляет собой водород или галоген;

R_d представляет собой водород или гидроксильную группу;

R₃ представляет собой алкильную, ацильную или галогеналкильную;

R₄ представляет собой водород или алкильную;

R₅ представляет собой водород;

R₆ представляет собой водород, алкильную, галогенную, гидроксильную или (алкильную)-аминоалкильную;

R₇ представляет собой тиазолил, замещенный алкилом; и

n равен 0, 1, 2 или 3.

42. Соединение по п. 1, выбранное из

| Соединение | ИЮПАК |
|------------|--|
| 1 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-(2-(3-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 2 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетиамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 3 | (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетиамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 4 | (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(5-фтор-2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетиамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 5 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-(5-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-пиридин-2-ил)-пиперазин-1-ил)-ацетиамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 6 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(1-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперидин-4-ил)-ацетиамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 7 | (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-фторфенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетиамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 8 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(3-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)- |

| | |
|----|--|
| | этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 9 | (2S,4R)-1-((S)-3,3-диметил-2-(2-(4-(4-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетиламино)-бутаноил)-4-гидрокси-N-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 10 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)-ацетиламино)-3,3-диметилбутаноил)-N-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 11 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперидин-1-ил)-ацетиламино)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 12 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперидин-1-ил)-ацетиламино)-3,3-диметилбутаноил)-N-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-бензил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 13 | (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(5-фтор-2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперидин-1-ил)-ацетиламино)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 14 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((2S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперидин-1-ил)-пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 15 | (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(2-фтор-4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперидин-1-ил)-ацетиламино)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 16 | N-((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)-1-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперидин-4-карбоксамид; |

| | |
|----|---|
| 17 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-циклогексил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 18 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-(S)-2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-циклогексан-1-карбоксамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-(S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 19 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-феноксипиперидин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 20 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((2S)-2-(2-(3-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперидин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 21 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(3-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-азетидин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 22 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((2S)-2-(2-(3-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пирролидин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 23 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-(3-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперидин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 24 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((2S)-2-(2-(8-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 25 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((2S)-2-(2-(3-(4-(6-(2-гидроксифенил)- |

| | |
|------------------|---|
| | пиридазин-4-ил)-фенил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 26 | (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(2-фтор-4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 27 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-(5-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-пиридин-2-ил)-пиперидин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 28 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((2S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 29 (Изомер-1) | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((2S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 30 (Изомер-2) | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((2S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-пропанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 31 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(6-(4-(6-(2-гидроксифенил)пиридазин-4-ил)-фенил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-(S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 32 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-гидрокси-4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперидин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 33 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-пиперидин-1-ил)-ацетамидо)- |

| | |
|----|--|
| | 3,3-диметилбутаноил)-N-(S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 34 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(5-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-феноксид)-пентанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 35 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-феноксид)-бутанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 36 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(5-((4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-амино)-пентанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 37 | (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-(дифторметил)-фенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 38 | (2S,4R)-1-((S)-3,3-диметил-2-(2-(4-(4-(6-(хинолин-8-ил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетамидо)-бутаноил)-4-гидрокси-N-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 39 | (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(1H-индол-7-ил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 40 | (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(бензофуран-7-ил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 41 | (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(1H-индазол-7-ил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)- |

| | |
|----|---|
| | пирролидин-2-карбоксамид; |
| 42 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-(2-(3-(2-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенокси)-этоксид)-изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 43 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-(2-(3-(3-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-феноксид)-пропоксид)-изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 44 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-(2-(3-(2-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-(метил)-амино)-этоксид)-изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 45 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-((6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-амино)-пиперидин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 46 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-((6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-(метил)-амино)-пиперидин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 47 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-гидроксипиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 48 | (2S,4R)-4-гидрокси-N-((R)-2-гидрокси-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-1-((S)-2-(2-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
| 49 | (2S,4R)-N-(2-(диметиламино)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-4-гидрокси-1-((S)-2-(2-(4-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-пиперазин-1-ил)-ацетамидо)-3,3-диметилбутаноил)-пирролидин-2-карбоксамид; и |

| | |
|----|--|
| 50 | (2S,4R)-4-гидрокси-1-(2-(3-(2-(4-(6-(2-гидроксифенил)-пиридазин-4-ил)-фенил)-амино)-этокси)-изоксазол-5-ил)-3-метилбутаноил)-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)-фенил)-этил)-пирролидин-2-карбоксамид; |
|----|--|

или фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, или таутомер, или пролекарство указанного соединения.

43. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-42 или фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, или таутомер, или пролекарство указанного соединения и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

44. Фармацевтическая композиция по п. 43 для применения в качестве лекарственного средства.

45. Фармацевтическая композиция по п. 43 для применения для деградации белка-мишени у субъекта, где белок-мишень представляет собой SMARCA2 и/или SMARCA4.

46. Фармацевтическая композиция для применения по п. 45, в которой указанный субъект страдает заболеванием или расстройством, зависимым от SMARCA2 и/или SMARCA4.

47. Фармацевтическая композиция по п. 43 для применения для лечения или замедления прогрессирования заболевания или расстройства, опосредованного SMARCA2 и/или SMARCA4.

48. Фармацевтическая композиция для применения по п. 46 или 47, отличающаяся тем, что указанное заболевание или расстройство представляет собой рак, выбранный из гематологического рака, рака легкого (НМРЛ, т.е. немелкоклеточного рака легкого), акустической невромы, острого лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, острого миелоцитарного лейкоза (моноцитарного, миелобластного, аденокарциномы, ангиосаркомы, астроцитомы, миеломоноцитарного и промиелоцитарного), острого Т-клеточного лейкоза, базальноклеточной карциномы, карциномы желчного протока, рака мочевого пузыря, рака мозга, рака молочной железы, бронхогенной карциномы, рака шейки матки, хондросаркомы, хордомы, хориокарциномы, хронического лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелоцитарного (гранулоцитарного) лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, рака толстой кишки,

колоректального рака, краниофарингиомы, цистаденокарциномы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, диспролиферативных изменений (дисплазии и метаплазии), эмбриональной карциномы, рака эндометрия, эндотелиосаркомы, эпендимомы, эпителиальной карциномы, эритролейкоза, рака пищевода, эстроген-рецептор-положительного рака молочной железы, эссенциальной тромбоцитемии, опухоли Юинга, фибросаркомы, фолликулярной лимфомы, рака половых клеток яичек, глиомы, глиобластомы, глиосаркомы, заболевания тяжелых цепей, рака головы и шеи, гемангиобластомы, гепатомы, гепатоцеллюлярного рака, нечувствительного к гормонам рака предстательной железы, лейомиосаркомы, лейкоза, липосаркомы, рака печени, лимфагиоэндотелиосаркомы, лимфангиосаркомы, лимфобластного лейкоза, лимфомы (Ходжкина и неходжкинская; Беркитта), злокачественных новообразований и гиперпролиферативных нарушений мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, легких, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи и матки, лимфоидных злокачественных новообразований Т-клеточного или В-клеточного происхождения, медуллярной карциномы, медуллобластомы, меланомы, менингиомы, мезотелиомы, множественной миеломы, миелолейкоза, миеломы, миксосаркомы, нейробластомы, срединной карциномы, имеющей NUT-перегруппировку (NMC), олигодендроглиомы, рака полости рта, остеогенной саркомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, папиллярной аденокарциномы, папиллярной карциномы, пинеаломы, истинной полицитемии, рака предстательной железы, рака прямой кишки, почечноклеточной карциномы, ретинобластомы, злокачественной рабдоидной опухоли (MRT), рабдомиосаркомы, саркомы, карциномы сальной железы, семиномы, рака кожи, мелкоклеточной карциномы легкого, солидных опухолей (карциномы и саркомы), мелкоклеточного рака легкого, рака желудка, плоскоклеточной карциномы, синовиомы, карциномы потовой железы, рака щитовидной железы, макроглобулинемии Вальденстрема, опухолей яичка, рака матки и опухоли Вильмса.

49. Соединение по любому из пп. 1 - 42 или фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, или таутомер, или пролекарство указанного соединения для применения в качестве лекарственного средства.

50. Способ деградации белка-мишени, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера, или таутомера, или

пролекарства указанного соединения, при этом соединение является эффективным для деградации белка-мишени.

51. Способ по п. 50, отличающийся тем, что белок-мишень представляет собой SMARCA2 и/или SMARCA4.

52. Способ лечения или замедления прогрессирования заболевания или расстройства, зависящего от SMARCA2 и/или SMARCA4, у субъекта, включающий введение указанному субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1 - 42.

53. Способ по п. 52, отличающийся тем, что указанное заболевание или расстройство представляет собой рак.

54. Способ по п. 53, отличающийся тем, что указанный рак выбран из гематологического рака, рака легкого (НМРЛ, т.е. немелкоклеточного рака легкого), акустической невromы, острого лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, острого миелоцитарного лейкоза (моноцитарного, миелобластного, аденокарциномы, ангиосаркомы, астроцитомы, миеломоноцитарного и промиелоцитарного), острого Т-клеточного лейкоза, базальноклеточной карциномы, карциномы желчного протока, рака мочевого пузыря, рака мозга, рака молочной железы, бронхогенной карциномы, рака шейки матки, хондросаркомы, хордомы, хориокарциномы, хронического лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелоцитарного (гранулоцитарного) лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, рака толстой кишки, колоректального рака, краниофарингиомы, цистаденокарциномы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, диспролиферативных изменений (дисплазии и метаплазии), эмбриональной карциномы, рака эндометрия, эндотелиосаркомы, эпендимомы, эпителиальной карциномы, эритролейкоза, рака пищевода, эстроген-рецептор-положительного рака молочной железы, эссенциальной тромбоцитемии, опухоли Юинга, фибросаркомы, фолликулярной лимфомы, рака половых клеток яичек, глиомы, глиобластомы, глиосаркомы, заболевания тяжелых цепей, рака головы и шеи, гемангиобластомы, гепатомы, гепатоцеллюлярного рака, нечувствительного к гормонам рака предстательной железы, лейомиосаркомы, лейкоза, липосаркомы, рака печени, лимфагиоэндотелиосаркомы, лимфангиосаркомы, лимфобластного лейкоза, лимфомы (Ходжкина и неходжкинская; Беркитта), злокачественных новообразований и гиперпролиферативных нарушений мочевого пузыря, молочной железы, толстой

кишки, легких, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи и матки, лимфоидных злокачественных новообразований Т-клеточного или В-клеточного происхождения, медуллярной карциномы, медуллобластомы, меланомы, менингиомы, мезотелиомы, множественной миеломы, миелолейкоза, миеломы, миксосаркомы, нейробластомы, срединной карциномы, имеющей NUT-перегруппировку (NMC), олигодендроглиомы, рака полости рта, остеогенной саркомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, папиллярной аденокарциномы, папиллярной карциномы, пинеаломы, истинной полицитемии, рака предстательной железы, рака прямой кишки, почечноклеточной карциномы, ретинобластомы, злокачественной рабдоидной опухоли (MRT), рабдомиосаркомы, саркомы, карциномы сальной железы, семиномы, рака кожи, мелкоклеточной карциномы легкого, солидных опухолей (карциномы и саркомы), мелкоклеточного рака легкого, рака желудка, плоскоклеточной карциномы, синовиомы, карциномы потовой железы, рака щитовидной железы, макроглобулинемии Вальденстрема, опухолей яичка, рака матки и опухоли Вильмса.

55. Способ ингибирования роста опухоли у субъекта, страдающего раком, включающий введение указанному субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1 - 42.

56. Способ по п. 55, отличающийся тем, что указанный рак зависит от SMARCA2 и/или SMARCA4.

57. Соединение по любому из пп. 1-42 для применения для лечения заболевания или расстройства, зависящего от SMARCA2 и/или SMARCA4.

58. Соединение для применения по п. 57, отличающееся тем, что указанное заболевание или расстройство представляет собой рак.

59. Соединение для применения по п. 57, отличающееся тем, что указанный рак выбран из гематологического рака, рака легкого (НМРЛ, т.е. немелкоклеточного рака легкого), акустической невромы, острого лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, острого миелоцитарного лейкоза (моноцитарного, миелобластного, аденокарциномы, ангиосаркомы, астроцитомы, миеломоноцитарного и промиелоцитарного), острого Т-клеточного лейкоза, базальноклеточной карциномы, карциномы желчного протока, рака мочевого пузыря, рака мозга, рака молочной железы, бронхогенной карциномы, рака шейки матки, хондросаркомы, хордомы, хориокарциномы, хронического лейкоза,

хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелоцитарного (гранулоцитарного) лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, рака толстой кишки, колоректального рака, краниофарингиомы, цистаденокарциномы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, диспролиферативных изменений (дисплазии и метаплазии), эмбриональной карциномы, рака эндометрия, эндотелиосаркомы, эпендимомы, эпителиальной карциномы, эритролейкоза, рака пищевода, эстроген-рецептор-положительного рака молочной железы, эссенциальной тромбоцитемии, опухоли Юинга, фибросаркомы, фолликулярной лимфомы, рака половых клеток яичек, глиомы, глиобластомы, глиосаркомы, заболевания тяжелых цепей, рака головы и шеи, гемангиобластомы, гепатомы, гепатоцеллюлярного рака, нечувствительного к гормонам рака предстательной железы, лейомиосаркомы, лейкоза, липосаркомы, рака печени, лимфогаиоэндотелиосаркомы, лимфангиосаркомы, лимфобластного лейкоза, лимфомы (Ходжкина и неходжкинская; Беркитта), злокачественных новообразований и гиперпролиферативных нарушений мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, легких, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи и матки, лимфоидных злокачественных новообразований Т-клеточного или В-клеточного происхождения, медуллярной карциномы, медуллобластомы, меланомы, менингиомы, мезотелиомы, множественной миеломы, миелолейкоза, миеломы, миксосаркомы, нейробластомы, срединной карциномы, имеющей NUT-перегруппировку (NMC), олигодендроглиомы, рака полости рта, остеогенной саркомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, папиллярной аденокарциномы, папиллярной карциномы, пинеаломы, истинной полицитемии, рака предстательной железы, рака прямой кишки, почечноклеточной карциномы, ретинобластомы, злокачественной рабдоидной опухоли (MRT), рабдомиосаркомы, саркомы, карциномы сальной железы, семиномы, рака кожи, мелкоклеточной карциномы легкого, солидных опухолей (карциномы и саркомы), мелкоклеточного рака легкого, рака желудка, плоскоклеточной карциномы, синовиомы, карциномы потовой железы, рака щитовидной железы, макроглобулинемии Вальденстрема, опухолей яичка, рака матки и опухоли Вильмса.

60. Применение соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера, или таутомера, или пролекарства указанного соединения для получения лекарственного средства для лечения заболеваний или нарушений, зависимых от SMARCA2 и/или SMARCA4.

61. Применение по п. 60, отличающееся тем, что заболевание или расстройство представляет собой рак, выбранный из гематологического рака, рака легкого (НМРЛ, т.е. немелкоклеточного рака легкого), акустической невромы, острого лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, острого миелоцитарного лейкоза (моноцитарного, миелобластного, аденокарциномы, ангиосаркомы, астроцитомы, миеломоноцитарного и промиелоцитарного), острого Т-клеточного лейкоза, базальноклеточной карциномы, карциномы желчного протока, рака мочевого пузыря, рака мозга, рака молочной железы, бронхогенной карциномы, рака шейки матки, хондросаркомы, хордомы, хориокарциномы, хронического лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелоцитарного (гранулоцитарного) лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, рака толстой кишки, колоректального рака, краниофарингиомы, цистаденокарциномы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, диспролиферативных изменений (дисплазии и метаплазии), эмбриональной карциномы, рака эндометрия, эндотелиосаркомы, эпендимомы, эпителиальной карциномы, эритролейкоза, рака пищевода, эстроген-рецептор-положительного рака молочной железы, эссенциальной тромбоцитемии, опухоли Юинга, фибросаркомы, фолликулярной лимфомы, рака половых клеток яичек, глиомы, глиобластомы, глиосаркомы, заболевания тяжелых цепей, рака головы и шеи, гемангиобластомы, гепатомы, гепатоцеллюлярного рака, нечувствительного к гормонам рака предстательной железы, лейомиосаркомы, лейкоза, липосаркомы, рака печени, лимфогангиоэндотелиосаркомы, лимфангиосаркомы, лимфобластного лейкоза, лимфомы (Ходжкина и неходжкинская; Беркитта), злокачественных новообразований и гиперпролиферативных нарушений мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, легких, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи и матки, лимфоидных злокачественных новообразований Т-клеточного или В-клеточного происхождения, медуллярной карциномы, медуллобластомы, меланомы, менингиомы, мезотелиомы, множественной миеломы, миелолейкоза, миеломы, миксосаркомы, нейробластомы, срединной карциномы, имеющей NUT-перегруппировку (NMC), олигодендроглиомы, рака полости рта, остеогенной саркомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, папиллярной аденокарциномы, папиллярной карциномы, пинеаломы, истинной полицитемии, рака предстательной железы, рака прямой кишки, почечноклеточной карциномы, ретинобластомы, злокачественной рабдоидной опухоли (MRT), рабдомиосаркомы, саркомы, карциномы сальной железы, семиномы, рака кожи, мелкоклеточной карциномы легкого, солидных опухолей (карциномы и саркомы),

мелкоклеточного рака легкого, рака желудка, плоскоклеточной карциномы, синовиомы, карциномы потовой железы, рака щитовидной железы, макроглобулинемии Вальденстрема, опухолей яичка, рака матки и опухоли Вильмса.