

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202391154** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
2023.09.26

(22) Дата подачи заявки  
2021.10.12

(51) Int. Cl. *C07D 487/04* (2006.01)  
*C07D 513/04* (2006.01)  
*C07D 403/14* (2006.01)  
*C07D 401/14* (2006.01)  
*C07D 403/04* (2006.01)  
*A61K 31/55* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

**(54) СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ДЕГРАДАЦИИ ЦЕЛЕВЫХ БЕЛКОВ**

(31) PCT/CN2020/120911

(32) 2020.10.14

(33) CN

(86) PCT/CN2021/123366

(87) WO 2022/078350 2022.04.21

(71) Заявитель:  
**РАНОК ТЕРАПЬЮТИКС  
(ХАНЧЖОУ) КО., ЛТД. (CN)**

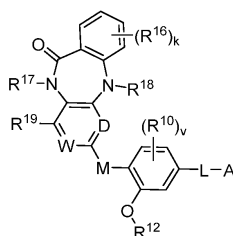
(72) Изобретатель:

**Инг Вейвен, Фоли Кевин Пол (US),  
Инь Вэй, Ие Лонг, Ванг Мингкай, Инг  
Чэнхао, Чжанг Линцзе (CN)**

(74) Представитель:

**Костюшенкова М.Ю., Угрюмов В.М.,  
Строкова О.В., Джермакян Р.В.,  
Гизатуллин Ш.Ф., Гизатулина Е.М.  
(RU)**

(57) Предложены соединения формулы I



и их фармацевтически приемлемые соли и композиции, которые можно применять для лечения рака и связанных с ним состояний.

**A1**

**202391154**

**202391154**

**A1**

# СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ДЕГРАДАЦИИ ЦЕЛЕВЫХ БЕЛКОВ

## РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка заявляет приоритет по заявке РСТ/CN2020/120911, поданной 14  
5 октября 2020 г., все содержание которой включено в данный документ посредством  
ссылки в полном объеме.

## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Белковый гомеостаз или протеостаз относится к способности клеток  
10 регулировать синтез, укладку, транспортировку и деградацию белков. В частности,  
должным образом регулируемая деградация белков необходима для нормального  
функционирования клеток, включая их пролиферацию, дифференцировку и гибель, и  
часто нарушается при раке и других заболеваниях (Van Die, Chin J Cancer, 2011,  
30:124-137).

15 Убиквитин-протеасомная система (UPS) является одним из основных путей в  
клетках, который обеспечивает удаление и метаболическую рециркуляцию белков  
(Yu and Matouschek, Annu Rev Biophys, 2017, 46:149-173; Navon and Ciechanover, J  
Biol Chem, 2009, 284:33713-33718). Убиквитин представляет собой белок из 76  
аминокислотных остатков, который экспрессируется повсеместно. Что касается  
20 деградации белка с помощью UPS, процесс убиквитинирования происходит, когда  
убиквитин присоединяется к остатку аминокислоты лизин в белке-субстрате, что  
включает ряд ферментативных этапов. Во-первых, убиквитин переносится на  
убиквитин-активирующий фермент E1. Во-вторых, активированный убиквитин  
переносится с E1 на убиквитин-конъюгирующий фермент E2. И в-третьих, один из  
25 нескольких сотен различных ферментов убиквитинлигазы E3 связывает убиквитин с  
остатком лизина в белке-субстрате. Повторение этого ферментативного процесса  
приводит к мечению белков-субстратов полиубиквитиновыми цепями. Такие  
меченные убиквитином белки затем могут быть доставлены в протеасомы, большой  
многосубъединичный комплекс, который расщепляет белки. Способность некоторых  
30 клеточных шапероновых белков и шапероновых комплексов направлять белки в  
направлении UPS облегчается их прямым взаимодействием с убиквитинлигазами E3  
(Amm et al., Biochim Biophys Acta, 2014, 1843:182-196; Taipale et al., Cell,  
2012,150:987-1001). Помимо деградации белков, убиквитинирование белков может  
также регулировать другие процессы, такие как субклеточная локализация,

активность и белок-белковые взаимодействия.

Химически индуцированная направленная деградация белка (TPD) стала новым методом разработки низкомолекулярных лекарственных препаратов. Малую молекулу можно применять для стимулирования взаимодействия целевого белка или белков с компонентом или компонентами различных путей деградации клеточного белка, тем самым индуцируя деградацию целевого белка или белков в качестве способа лечения заболевания.

В частности, химеры, нацеленные на протеолиз (PROTAC), являются примером таких малых молекул, которые целенаправленно вызывают деградацию определенных белков путем кооптации UPS (Burslem and Crews, *Cell*, 2020, 181:102-114; Pettersson and Crews, *Drug Discov Today Technol*, 2019, 31:15-27). Молекулы PROTAC представляют собой бифункциональные малые молекулы, которые одновременно связываются с целевым белком или белками и убиквитинлигазой E3, создавая тройные комплексы в клетках между целевым белком (белками), молекулой PROTAC и белком лигазы E3. Индуцированная близость целевого белка (белков) и лигазы E3 вызывает убиквитинирование целевого белка (белков) и последующую деградацию целевого белка (белков) протеасомой. Хотя PROTAC, которые включают в себя связующие целевые белки, которые беспорядочно связываются с множеством белков, часто могут разрушать множество белков, в некоторых случаях белок-белковые взаимодействия между отдельными мишенями и лигазой E3 могут увеличивать или уменьшать наблюдаемую эффективность и селективность деградации, например, путем ингибирования образования некоторых тройных комплексов из-за отталкивания заряда и стерического столкновения между парой «данный целевой белок и лигаза E3» (Pettersson and Crews, *Drug Discov Today Technol*, 2019, 31:15-27; Bondeson et al., *Cell Chem Biol*, 2018, 25:78-87; Gadd et al., *Nat Chem Biol*, 2017, 13:514-521; Zengerle et al., *ACS Chem Biol*, 2015, 10:1770-1777).

Также были описаны другие методы химического индуцирования TPD, такие как молекулярные клеи (Che et al., *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28:2585-2592), AUTAC, ATTEC и LYTAC (Ding et al., *Trends Pharmacol Sci*, 2020, 41:464-474). Например, технология AUTAC следует аналогичному принципу индуцированной близости, но нацелена на деградацию белков посредством аутофагии (Daiki et al., *Mol Cell*, 2019, 76:797-810).

В своей совокупности, технологии TPD имеют ряд преимуществ по сравнению с обычными биохимическими ингибиторами (Pettersson and Crews, *Drug Discov Today*

Technol, 2019, 31:15-27; Ding et al., Trends Pharmacol Sci, 2020, 41:464-474). Например, в отличие от обычных ингибиторов, агенты TPD функционируют субстехиометрически и обычно могут опосредовать последовательную деградацию множества молекул целевого белка (белков), что часто приводит к большей

5 эффективностью, чем выделенный целевой связывающий фрагмент, который они включают, и другие биохимические ингибиторы. Кроме того, поскольку ингибирование функции целевого белка (белков) агентами TPD в основном обусловлено деградацией, а не исключительно биохимическим ингибированием, восстановление функции целевого белка (белков) обычно происходит медленнее, чем

10 это наблюдается для биохимических ингибиторов. Агенты TPD также могут иметь улучшенную целевую селективность по сравнению с биохимическими ингибиторами. Наконец, агенты TPD могут нацеливаться на белки, которые не поддаются биохимическому ингибированию, взаимодействуя с карманами связывания, которые не влияют на биохимическую активность мишени, но все же допускают ее

15 деградацию.

Однако современные технологии TPD связаны с некоторыми недостатками. К ним относятся беспорядочная деградация целевого белка (белков) во многих тканях и органах, а не только в ткани (тканях) и органе (органах), где целевой белок (белки) вовлечен в патологический процесс, что, как ожидается, приведет к нежелательным

20 побочным эффектам лечения. Кроме того, устойчивость к этим технологиям может развиваться в результате мутаций или изменений в экспрессии компонентов UPS, таких как лигазы E3 (Ottis et al., ACS Chem Biol, 2019, 14:2215-2223; Zhang et al., Mol Cancer Ther, 2019, 18:1302-1311), что приводит к потере терапевтической эффективности. Таким образом, существует потребность в

25 улучшенных/альтернативных способах и композициях для TPD.

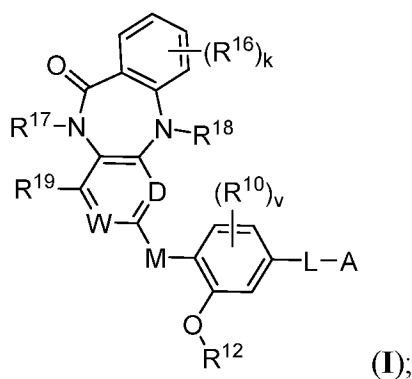
Также желательно разработать улучшенные/альтернативные агенты TPD, которые опосредуют деградацию белков, участвующих в патогенезе рака и других заболеваний. Митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК) регулируют множество различных аспектов клеточной функции, включая рост, выживание и гибель раковых

30 клеток. В частности, МАРК7 (также известный как ERK5), компонент сигнального пути MEK5, играет важную роль в патогенезе различных типов рака (Hoang et al., Cancer Lett, 2017, 392:51-59; Stecca and Rovida, Int J Mol Sci, 2019, 20:1426; Pereira and Rodrigues, Trends Mol Med, 2020, 26:394-407; Tubita et al., Int J Mol Sci, 2020, 21:938). Например, при трижды негативном раке молочной железы (TNBC) существует

корреляция между высокой экспрессией МАРК7 и плохим прогнозом (Ortiz-Ruiz et al., Oncotarget, 2014, 5:11308-11318). Аналогичным образом, при раке предстательной железы сильная ядерная локализация МАРК7 является независимым прогностическим фактором плохой выживаемости, специфичной для заболевания (McCracken et al., Oncogene, 2008, 27:2978-2988). Важно отметить, что на многие функции МАРК7 не влияют селективные биохимические ингибиторы МАРК7, и поэтому для блокирования его функции в раковых клетках необходимы подходы TPD (Lin et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113:11865-11870). Таким образом, МАРК7 представляет собой привлекательную мишень для лекарственных средств, и желательно разработать агенты, которые индуцируют TPD МАРК7.

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предлагаются химеры деградации белка, нацеленного на опухоль, называемые шаперон-опосредованными деградационными белками (СНАМР), содержащие первый фрагмент, который способен связываться с целевым белком (например, МАРК7) или белками, и второй фрагмент, который способен связывать шапероновый белок или белки, или белковый компонент шапероновых комплексов (например, HSP90). Такие соединения СНАМР включают соединения, имеющие Формулу I:



20

и их фармацевтически приемлемые соли, где W, D, L, A, R<sup>10</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, k и v имеют значения, указанные в данном документе.

Также предлагаются композиции, содержащие описанные соединения Формулы I, а также способы их изготовления. В одном аспекте описанные соединения индуцируют целевую деградацию онкогенного белка опухоль-селективным образом и применимы для лечения рака и родственных патологических состояний.

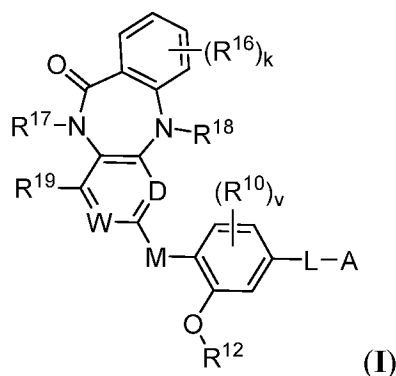
25

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

### 1. Общее описание соединений

В настоящем изобретении предлагаются соединения ШАМР, имеющие

5 Формулу I:



и их фармацевтически приемлемые соли, где

A представляет собой химический фрагмент, который связывает белок HSP90;

L представляет собой линкер;

10 W и D каждый независимо представляет собой N или CR<sup>9</sup>;

R<sup>10</sup>, R<sup>16</sup> и R<sup>19</sup> каждый независимо выбран из гало, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенила, гало(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенила, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкинила, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилOR<sup>c</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилN(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилC(O)OR<sup>d</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилC(O)N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилN(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилSOR<sup>d</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилS(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилSON(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилSO<sub>2</sub>N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилциклоалкила, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилгетероциклила, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилгетероарила, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкиларила, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, гало(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, CN, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, -C(O)R<sup>d</sup>, -C(O)OR<sup>d</sup>, -C(O)N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>d</sup>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилN(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>d</sup>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилN(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>d</sup>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилOR<sup>d</sup>, -SOR<sup>d</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -SON(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, и CN, где каждый арил, циклоалкил, гетероциклил и гетероарил отдельно и в сочетании с -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилциклоалкилом, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилгетероциклилом, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилгетероариллом, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилариллом необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из R<sup>e</sup>;

M представляет собой O, S или NR<sup>11</sup>;

25 R<sup>11</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> и R<sup>20</sup> каждый независимо выбран из водорода, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила и S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила (в альтернативном варианте, R<sup>17</sup> или R<sup>18</sup> каждый независимо выбран из водорода, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила и S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила);

$R^{12}$  представляет собой водород,  $(C_1-C_6)$ алкил, гало $(C_1-C_6)$ алкил,  $-(C_1-C_6)$ алкил $OR^c$ ,  $S(O)_2(C_1-C_6)$ алкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил,  $C(O)(C_1-C_6)$ алкил или  $-(C_1-C_6)$ алкиларил, где каждый арил, циклоалкил, гетероцикл и гетероарил по отдельности и в сочетании с  $-(C_1-C_6)$ алкиларил необязательно

5 замещен 1-3 группами, выбранными из  $R^c$ ;

$R^c$  и  $R^d$  каждый независимо выбран из водорода,  $(C_1-C_6)$ алкила и гало $(C_1-C_6)$ алкила;

$R^e$  выбран из гало, оксо, CN,  $NO_2$ ,  $-N(R^d)_2$ ,  $-OR^d$ ,  $-C(O)OR^d$ ,  $(C_1-C_6)$ алкила,  $-(C_1-C_6)$ алкил $OR^c$ , гало $(C_1-C_6)$ алкила,  $(C_1-C_6)$ алкокси, гало $(C_1-C_6)$ алкокси,  $-(C_1-C_6)$ алкил $C(O)OR^d$ ,  $-(C_1-C_6)$ алкил $C(O)N(R^d)_2$ ,  $(C_2-C_6)$ алкенила, гало $(C_2-C_6)$ алкенила,  $(C_2-C_6)$ алкинила,  $-(C_1-C_6)$ алкил $SR^d$ ,  $-(C_1-C_6)$ алкил $OR^c$ ,  $-(C_1-C_6)$ алкил $N(R^d)_2$ ,  $-C(O)N(R^d)_2$ ,  $-C(O)NR^dC_{1-6}$ алкил $N(R^d)_2$ ,  $-NR^dC_{1-6}$ алкил $N(R^d)_2$ ,  $-NR^dC_{1-6}$ алкил $OR^d$ ,  $-SOR^d$ ,  $-S(O)_2R^d$ ,  $-SON(R^d)_2$ ,  $-SO_2N(R^d)_2$ , арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила; и

15  $k$  и  $v$  каждый независимо равен 0, 1, 2 или 3.

## 2. Определения

В контексте данного документа форма единственного числа применяется для обозначения одного или большего количества чем одного (*например*, по меньшей мере одного) грамматического объекта. Использование слова в единственном числе при применении в сочетании с термином «содержащий» может означать «один», но оно также соответствует значению «один или большее количество», «по меньшей мере один» и «один или более одного».

В контексте данного документа термины «около» и «приблизительно» обычно означают приемлемую степень погрешности измеряемой величины с учетом характера или точности измерений. Типовые степени погрешности находятся в пределах 20 процентов (%), как правило, в пределах 10 % и более типично в пределах 5 % от заданного диапазона значений. Термин «по существу» означает более 50%, предпочтительно более 80% и наиболее предпочтительно более 90% или 95%.

В контексте данного документа термин «содержащий» или «содержит» применяется в отношении композиций, способов и их соответствующих компонентов, которые присутствуют в данном варианте осуществления, но допускают включение неуказанных элементов.

В контексте данного документа термин «состоящий по существу из»

относится к тем элементам, которые необходимы для данного варианта осуществления. Термин допускает наличие дополнительных элементов, которые существенно не влияют на основную и новую или функциональную характеристику (характеристики) этого варианта осуществления изобретения.

5 Термин «состоящий из» относится к композициям, способам и их соответствующим компонентам, как описано в данном документе, которые исключают любой элемент, не упомянутый в этом описании варианта осуществления.

В контексте данного документа термин «алкил» означает насыщенный нециклический углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий, если не  
10 указано иное, от 1 до 10 атомов углерода, например, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил. Типовые алкилы с прямой цепью включают метил, этил, н-пропил, н-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил, н-нонил и н-децил; в то время как насыщенные разветвленные алкилы включают изопропил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, изопентил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-  
15 метилпентил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 2,3-диметилбутил, 2,3-диметилпентил, 2,4-диметилпентил, 2,3-диметилгексил, 2,4-диметилгексил, 2,5-диметилгексил, 2,2-диметилпентил, 2,2-диметилгексил, 3,3-диметилпентил, 3,3-диметилгексил, 4,4-диметилгексил, 2-этилпентил, 3-этилпентил, 2-этилгексил, 3-этилгексил, 4-этилгексил, 2-метил-2-этилпентил, 2-метил-3-  
20 этилпентил, 2-метил-4-этилпентил, 2-метил-2-этилгексил, 2-метил-3-этилгексил, 2-метил-4-этилгексил, 2,2-диэтилпентил, 3,3-диэтилгексил, 2,2-диэтилгексил, 3,3-диэтилгексил и т.п.

В контексте данного документа термин «алкенил» означает насыщенный нециклический углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий, если не  
25 указано иное, от 2 до 10 атомов углерода (например, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенил или (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)алкенил и имеющий по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Типовые линейные и разветвленные (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)алкенилы включают винил, аллил, 1-бутенил, 2-бутенил, изобутиленил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-метил-1-бутенил, 2-метил-2-бутенил, 2,3-диметил-2-бутенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 1-гептенил, 2-гептенил, 3-гептенил, 1-октенил, 2-октенил, 3-октенил, 1-ноненил, 2-ноненил, 3-ноненил, 1-деценил, 2-деценил, 3-деценил и т.п.

В контексте данного документа термин «алкинил» означает насыщенный нециклический углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий, если не  
указано иное, от 2 до 10 атомов углерода (например, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкинил или (C<sub>2</sub>-



C<sub>4</sub>алкинил) и имеющий по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь.

Типовые алкинилы с прямой и разветвленной цепью включают ацетиленил, пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-метил-1-бутинил, 4-пентинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 5-гексинил, 1-гептинил, 2-гептинил, 6-гептинил, 1-октинил, 2-октинил, 7-октинил, 1-нонинил, 2-нонинил, 8-нонинил, 1-децинил, 2-децинил, 9-децинил и т.п.

В контексте данного документа термин «циклоалкил» означает насыщенный моноциклический алкильный радикал, содержащий, например, от 3 до 10 атомов углерода (например, от 4 до 6 атомов углерода). Типовые циклоалкилы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил и циклодеканил.

Термин «оксо» относится к группе =O.

В контексте данного документа термин «галоалкил» означает алкильную группу, в которой один или большее количество (включая все) водородных радикалов заменены галогеновой группой, при этом каждая галогеновая группа независимо выбрана из -F, -Cl, -Br и -I. Типовые галоалкильные группы включают трифторметил, бромметил, 1,2-дихлорэтил, 4-йодобутил, 2-фторпентил и т.п.

В контексте данного документа термин «алкокси» представляет собой алкильную группу, которая присоединена к другому фрагменту через кислородный линкер.

В контексте данного документа термин «галоалкокси» представляет собой галогеналкильную группу, которая присоединена к другому фрагменту через кислородный линкер.

В контексте данного документа термин «алкилен» относится к алкильной группе, имеющей две точки присоединения. Алкиленовые группы с прямой цепью являются предпочтительными. Неограничивающие примеры алкиленовых групп включают метиленэтилен, n-пропилен, изопропилен и т.п. Алкиленовые группы могут быть необязательно замещены одним или большим количеством заместителей.

В контексте данного документа термин «гетероцикл» означает моноциклическую гетероциклическую кольцевую систему, которая представляет собой либо насыщенное кольцо, либо ненасыщенное неароматическое кольцо, содержащее, насколько позволяют размер и валентность, до 5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Гетероцикл может быть присоединен через любой гетероатом или атом углерода. Типовые гетероциклы

включают морфолинил, тиоморфолинил, пирролидинонил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксиранил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидропиринил, тетрагидропиримидинил и т.п.

В контексте данного документа термин «гетероарил» означает, насколько  
5 позволяет определенный размер, моноциклическое или полициклическое  
гетероароматическое кольцо, содержащее атом углерода в кольце и один или большее  
количество гетероатомов в кольце, выбранных из азота, кислорода и серы. Типовые  
гетероарильные группы включают пиридил, фуранил, тиенил, пирролил, оксазолил,  
имидазолил, тиазолил, изоксазолил, хинолинил, пиразолил, изотиазолил,  
10 пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, триазинил, триазолил, тиадиазолил,  
изохинолинил, индазолил, бензоксазолил, индолизофурил, тетразолил,  
бензимидазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензоксадиазолил, индолил,  
тетрагидроиндолил, азаиндолил, имидазопиридил, хиназолинил, пуринил,  
бензотиенил и т.п. Точка присоединения гетероароматического или гетероарильного  
15 кольца к другой группе может находиться либо у атома углерода, либо у гетероатома  
гетероароматического или гетероарильного кольца.

В контексте данного документа термин «галоген» или «гало» означает F, Cl, Br  
или I.

Когда гетероциклическая или гетероарильная группа содержит атом азота, она  
20 может быть замещена или незамещена в зависимости от валентности.


Термины «линкер» или «привязка», применяемые взаимозаменяемо, относятся  
к химическому фрагменту, который соединяет два других фрагмента (например,  
первый связывающий фрагмент и второй связывающий фрагмент). Линкер может  
ковалентно соединять первый связывающий фрагмент и второй связывающий  
25 фрагмент. В одном аспекте линкер не расщепляется *in vivo*. В другом аспекте линкер  
содержит одну или большее количество систем циклических колец. В другом аспекте  
линкер содержит алкильную цепь, необязательно замещенную и/или прерванную  
одной или большим количеством химических групп. В одном аспекте настоящего  
изобретения линкер обладает оптимальными пространственными и химическими  
30 свойствами для осуществления оптимальной терапевтической активности. В одном  
аспекте линкер не влияет на способность первого связывающего фрагмента и/или  
второго связывающего фрагмента связывать их соответствующие мишени (например,  
HSP90 и MAPK7). В одном аспекте линкер изменяет способность первого  
связывающего фрагмента и/или второго связывающего фрагмента связывать их

соответствующие мишени (например, HSP90 и MAPK7).

Термин MAPK7 относится к белковому продукту гена митоген-активируемой протеинкиназы 7, также известного как ген киназы 5, регулируемой внеклеточными сигналами, или ген ERK5.

5 Термин «HSP90» относится в совокупности, по отдельности или в различных комбинациях к белковым продуктам представителей семейства генов белка теплового шока 90 (90 кДа), включая: HSP90AA1 (HSP90-альфа или HSP90 $\alpha$ ), HSP90AB1 (HSP90-бета или HSP90 $\beta$ ), HSP90B1 (GRP94) и TRAP1.

10 При применении в связи с описанием химической группы, которая может иметь множество точек присоединения, дефис (-) обозначает точку присоединения этой группы к переменной, для которой она определена. Например, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> и -C(O)NR<sup>a</sup>(C<sub>1-4</sub>алкилен)NR<sup>a</sup>R означают, что точка присоединения этих групп приходится на атом азота и атом углерода соответственно.

15 Хеш-связь, как в “”, представляет собой точку, в которой изображенная группа присоединяется к определенной переменной.

20 Когда стереохимия описанного соединения названа или изображена структурой, названный или изображенный стереоизомер имеет чистоту по меньшей мере на 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по весу относительно всех других стереоизомеров. Процент чистого веса по отношению ко всем другим стереоизомерам представляет собой отношение веса одного стереоизомера к весу других стереоизомеров. Например, когда один энантиомер назван или изображен по структуре, изображенный или названный энантиомер является оптически чистым по меньшей мере на 60%, 70%, 80%, 90%, 99% или 99,9% по весу. Процент оптической чистоты по весу представляет собой отношение веса энантиомера к весу энантиомера плюс вес его оптического изомера.

25 Для применения в лекарственных средствах фармацевтически приемлемые соли описанных соединений относятся к нетоксичным фармацевтически приемлемым солям. Фармацевтически приемлемые солевые формы включают фармацевтически приемлемые кислые/анионные или основные/катионные соли. Пригодные  
30 фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли соединений, описанных в данном документе, включают, например, соли неорганических кислот (таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная, фосфорная, азотная и серная кислоты) и органических кислот (таких как уксусная кислота, бензолсульфоновая,

бензойная, метансульфоновая и п-толуолсульфоновые кислоты). Соединения по настоящему изобретению с кислотными группами, такими как карбоновые кислоты, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемым(и) основанием(ями). Пригодные фармацевтически приемлемые основные соли включают, например, соли аммония, соли щелочных металлов (такие как соли натрия и калия) и соли щелочноземельных металлов (такие как соли магния и кальция). Соединения с четвертичной аммониевой группой также содержат противоион, такой как хлорид, бромид, йодид, ацетат, перхлорат и т.п. Другие примеры таких солей включают гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, метансульфонаты, нитраты, бензоаты и соли с аминокислотами, такими как глутаминовая кислота.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к нетоксичному носителю, адьюванту или несущей среде, которые не нарушают фармакологическую активность соединения, с которым он составлен. Фармацевтически приемлемые носители, адьюванты или несущие среды, которые можно применять в описанных в данном документе композициях, включают, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воды, солей или электролитов, таких как протаминсульфат, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилен-полиоксипропилен, полиэтиленгликоль и шерстяной жир.

Любые композиции или способы, представленные в настоящем документе, могут быть объединены с одной или более из любых других композиций и способов, представленных в настоящем документе.

В контексте данного документа термин «субъект» относится к человеку и животным, отличным от человека, включая ветеринарных субъектов. Термин «животное, отличное от человека» включает всех позвоночных, например, млекопитающих и не являющихся млекопитающими, таких как приматы, мыши, кролики, овцы, собаки, кошки, лошади, коровы, куры, земноводные и рептилии. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения субъектом

является человек, и его можно называть пациентом.

В контексте данного документа термины «лечить», «лечение» или «воздействие» предпочтительно относятся к действию, направленному на получение полезного или желаемого клинического результата, включая, помимо прочего, 5 облегчение или улучшение одного или большего количества признаков или симптомов заболевания или патологического состояния, уменьшение степени заболевания, стабильность (т.е. отсутствие ухудшения) состояния заболевания, облегчение или ослабление тяжести патологического состояния заболевания, уменьшение скорости или времени до прогрессирования, а также ремиссию 10 (частичную или полную), выявляемую или невыявляемую. «Лечение» может также означать продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью при отсутствии лечения. Лечение не обязательно должно быть излечивающим.

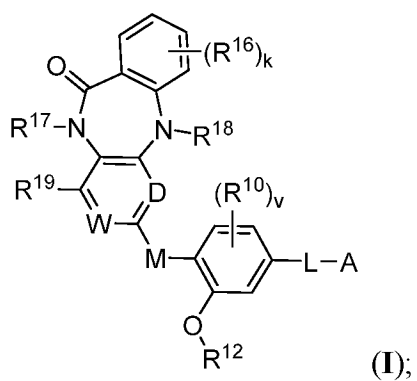
«Терапевтически эффективное количество» представляет собой количество, достаточное для лечения заболевания у субъекта. Терапевтически эффективное 15 количество можно вводить за один или большее количество приемов. В одном аспекте терапевтически эффективное количество относится к дозе от около 0,01 до около 100 мг/кг массы тела/день.

Термины «вводить», «введение» или «прием» включают любой способ доставки фармацевтической композиции или агента в организм субъекта или в 20 конкретную область в организме или на субъекте. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения агент вводят внутривенно, внутримышечно, подкожно, внутрикожно, интраназально, перорально, чрескожно или через слизистую оболочку. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения агент вводят внутривенно. В другом предпочтительном варианте осуществления 25 настоящего изобретения агент вводят перорально. Введение агента может выполняться несколькими людьми, работающими согласованно. Введение агента включает, например, назначение агента для введения субъекту и/или предоставление инструкций, непосредственно или опосредованно, для приема конкретного агента, либо путем самостоятельного введения, например, перорально, подкожно, 30 внутривенно через центральную линию и т.д.; либо для введения обученным специалистом, например, внутривенно, внутримышечно, интратуморально и т.д.

### **3. Соединения**

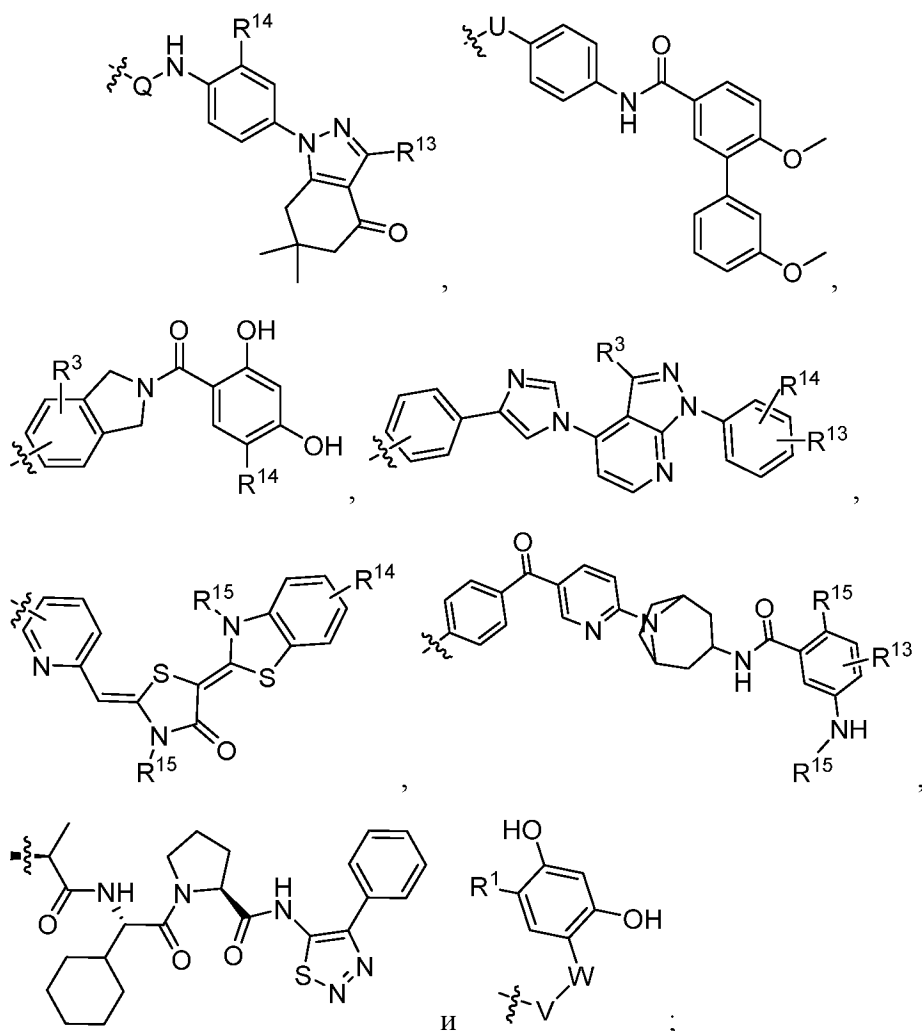
В первом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается

соединение Формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль, где переменные являются такими, как описано выше.

5 Во втором варианте осуществления настоящего изобретения А выбран из



10 где

Q и U каждый независимо выбран из фенила, гетероарила, гетероциклила и циклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из R<sup>2</sup>;

R<sup>13</sup> и R<sup>14</sup> каждый независимо выбран из водорода, гало, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, гало(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила и -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

R<sup>15</sup> представляет собой водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или гало(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил;

W представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из R<sup>2</sup>;

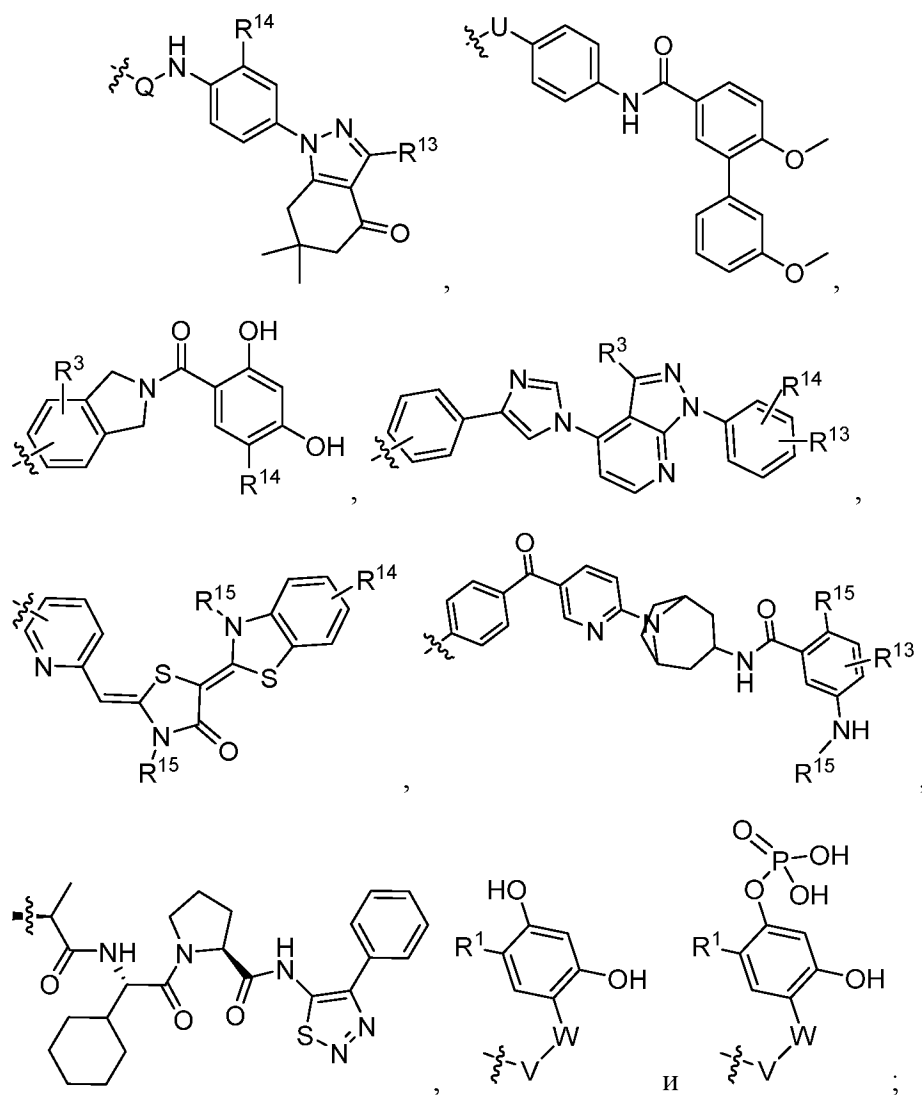
V представляет собой фенил или 5-9-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из R<sup>3</sup>;

R<sup>1</sup> представляет собой гало, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, гало(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси или гало(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси;

R<sup>2</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, гало(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенил, гало(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенил, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенил, гало(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкинил, CN, -C<sub>1-4</sub>алкилOR<sup>a</sup>, -OR<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>(C<sub>1-4</sub>алкилен)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>(C<sub>1-4</sub>алкилен)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>(C<sub>1-4</sub>алкилен)OR, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -O(C<sub>1-4</sub>алкилен)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-4</sub>алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>(C<sub>1-4</sub>алкил)OR<sup>a</sup>, -SH, -S(C<sub>1-4</sub>алкил), -NR<sup>a</sup>(C<sub>1-4</sub>алкил)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub>алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -O(C<sub>1-4</sub>алкилен)NR<sup>a</sup>C(O)(C<sub>1-4</sub>алкилен)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, фенил или 5-7-членный гетероарил, при этом указанный фенил и 5-7-членный гетероарил необязательно и независимо замещены 1-3 группами, выбранными из R<sup>4</sup>;

R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> каждый независимо выбран из водорода и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, при этом указанный (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил необязательно замещен одним или большим количеством атомов галогена или 3-7-членным гетероциклилом, или обоими (в альтернативном варианте, 3-7-членный гетероциклил может быть необязательно замещен, например, 1-3 группами, выбранными из гало, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, гало(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, гало(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси и -OSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкила; и

R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> каждый независимо, представляют собой гало, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, гало(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси или гало(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, при этом остальные переменные являются такими, как описано для Формулы I. В альтернативном варианте, как часть второго варианта осуществления, A выбран из



5 где

Q и U каждый независимо выбран из фенила, гетероарила, гетероциклила и циклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из R<sup>2</sup>;

10 R<sup>13</sup> и R<sup>14</sup> каждый независимо выбран из водорода, гало, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, гало(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила и -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

R<sup>15</sup> представляет собой водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или гало(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил;

W представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из R<sup>2</sup>;

15 V представляет собой фенил или 5-9-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из R<sup>3</sup>;

R<sup>1</sup> представляет собой галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, гало(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси или гало(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси;

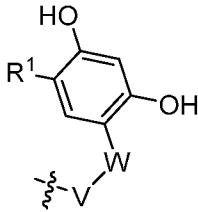


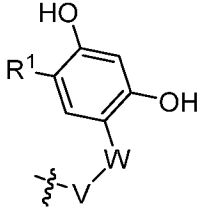
$R^2$  представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, гало(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенил, гало(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенил, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенил, гало(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкинил, CN, -C<sub>1-4</sub>алкилOR<sup>a</sup>, -OR<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>(C<sub>1-4</sub>алкилен)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>(C<sub>1-4</sub>алкилен)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>(C<sub>1-4</sub>алкилен)OR, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -O(C<sub>1-4</sub>алкилен)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-4</sub>алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>(C<sub>1-4</sub>алкил)OR<sup>a</sup>, -SH, -S(C<sub>1-4</sub>алкил), -NR<sup>a</sup>(C<sub>1-4</sub>алкил)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub>алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -O(C<sub>1-4</sub>алкилен)NR<sup>a</sup>C(O)(C<sub>1-4</sub>алкилен)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, фенил или 5-7-членный гетероарил, при этом указанный фенил и 5-7-членный гетероарил необязательно и независимо замещены 1-3 группами, выбранными из R<sup>4</sup>;

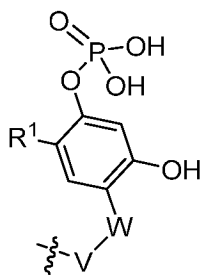
10  $R^a$  и  $R^b$  каждый независимо выбран из водорода и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, при этом указанный (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил необязательно замещен одним или большим количеством атомов галогена или 3-7-членным гетероциклилом, или обоими (в альтернативном варианте, 3-7-членный гетероциклил может быть необязательно замещен, например, 1-3 группами, выбранными из галогена, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, гало(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-15 C<sub>4</sub>)алкокси, гало(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси и -OSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкила; и

$R^3$  и  $R^4$  каждый независимо представляют собой гало, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, гало(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси или гало(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, при этом остальные переменные являются такими, как описано для Формулы I.

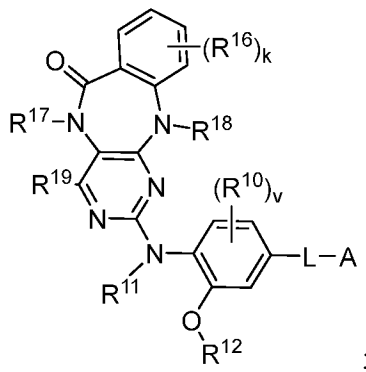
В другом альтернативном варианте, как часть второго варианта осуществления

20 настоящего изобретения, А представляет собой , при этом остальные переменные являются такими, как описано выше и для Формулы I. В другом

альтернативном варианте А представляет собой , при этом остальные переменные являются такими, как описано выше и для Формулы I.

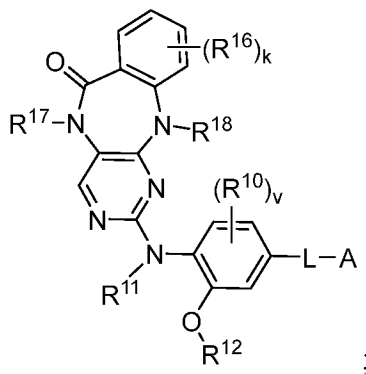


В третьем варианте осуществления настоящего изобретения соединение Формулы I представляет собой Формулу:



- 5 или его фармацевтически приемлемую соль, при этом остальные переменные являются такими, как описано для Формулы I или второго варианта осуществления настоящего изобретения.

В четвертом варианте осуществления настоящего изобретения соединение Формулы I представляет собой Формулу:



- 10 или его фармацевтически приемлемую соль, при этом остальные переменные являются такими, как описано для Формулы I или второго варианта осуществления настоящего изобретения.

- 15 В пятом варианте осуществления настоящего изобретения k равен 0, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или первого, второго, третьего или четвертого вариантов осуществления настоящего изобретения.

В шестом варианте осуществления настоящего изобретения  $v$  равен 0, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или первого, второго, третьего, четвертого или пятого вариантов осуществления настоящего изобретения.

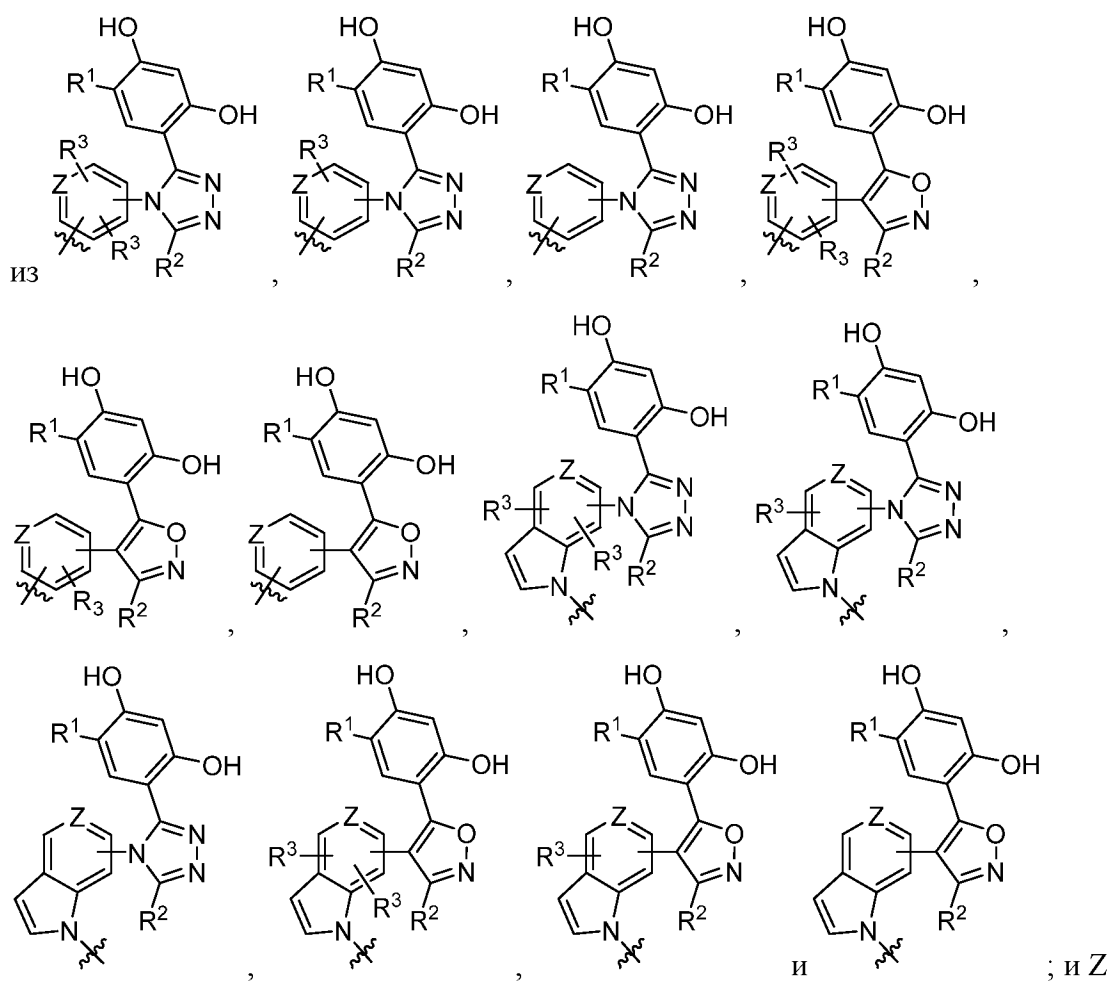
5 В седьмом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^{11}$  представляет собой водород, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или первого, второго, третьего, четвертого, пятого или шестого вариантов осуществления настоящего изобретения.

10 В восьмом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^{17}$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого или седьмого вариантов осуществления настоящего изобретения. В альтернативном варианте, как часть восьмого варианта осуществления настоящего изобретения,  $R^{17}$  представляет собой метил, при этом остальные переменные являются такими, как  
15 описано выше для Формулы I или первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого или седьмого варианта осуществления настоящего изобретения.

В девятом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^{12}$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого,  
20 седьмого или восьмого вариантов осуществления настоящего изобретения. В альтернативном варианте, как часть девятого варианта осуществления настоящего изобретения,  $R^{12}$  представляет собой этил, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого или восьмого вариантов осуществления настоящего  
25 изобретения.

В десятом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^{18}$  представляет собой  $(C_1-C_3)$ алкил или  $S(O)_2(C_1-C_3)$ алкил, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого или девятого варианта осуществления  
30 настоящего изобретения. В альтернативном варианте, как часть десятого варианта осуществления настоящего изобретения,  $R^{18}$  представляет собой  $S(O)_2Me$ , при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого или девятого варианта осуществления настоящего изобретения.

В одиннадцатом варианте осуществления настоящего изобретения А выбран



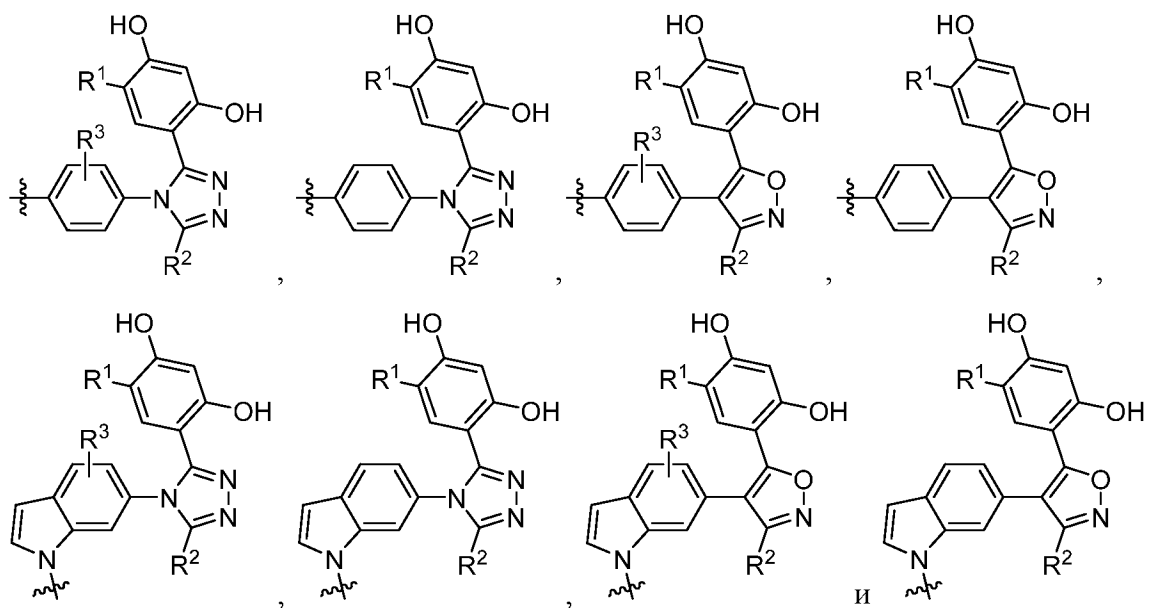
5 представляет собой N или СН, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого или десятого варианта осуществления настоящего изобретения. В альтернативном варианте, как часть одиннадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, А выбран из структур, указанных

10 выше, а Z представляет собой СН, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого или десятого варианта осуществления настоящего изобретения.

В двенадцатом варианте осуществления настоящего изобретения R<sup>3</sup>

15 представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или галоген, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого или одиннадцатого варианта осуществления настоящего изобретения.

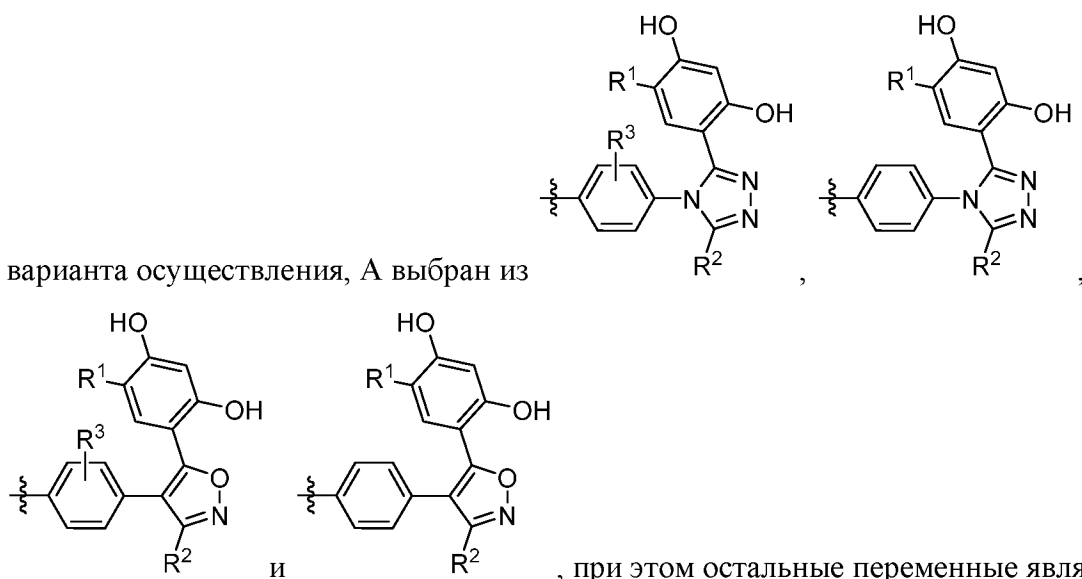
В тринадцатом варианте осуществления настоящего изобретения А выбран из



при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для **Формулы I**

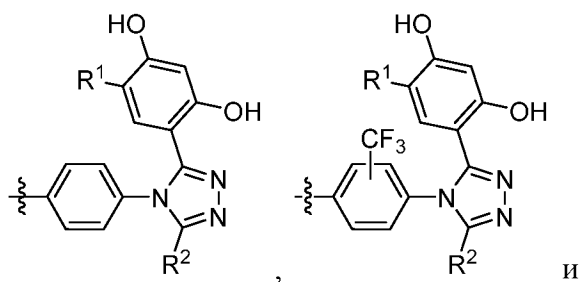
5 или первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого или двенадцатого варианта осуществления настоящего изобретения. В альтернативном варианте, как часть тринадцатого

варианта осуществления, А выбран из

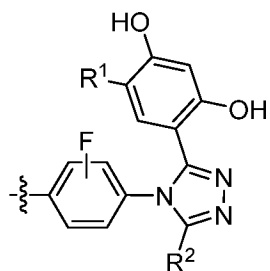


и , при этом остальные переменные являются

10 такими, как описано выше для **Формулы I** или первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого или двенадцатого варианта осуществления настоящего изобретения. В другом альтернативном варианте, как часть тринадцатого варианта осуществления



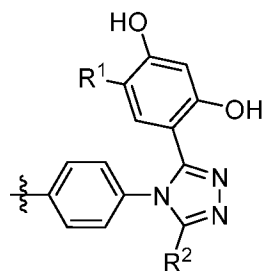
настоящего изобретения, А выбран из



, при этом остальные переменные являются такими, как описано

выше для Формулы I или первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого или двенадцатого варианта

5 осуществления настоящего изобретения. В другом альтернативном варианте, как часть тринадцатого варианта осуществления, А представляет собой



, при этом остальные переменные являются такими, как описано

выше для Формулы I или первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого или двенадцатого варианта

10 осуществления настоящего изобретения.

В четырнадцатом варианте осуществления настоящего изобретения R<sup>1</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или галоген, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого,

15 двенадцатого или тринадцатого варианта осуществления настоящего изобретения. В альтернативном варианте, как часть четырнадцатого варианта осуществления

настоящего изобретения, R<sup>1</sup> представляет собой хлор, изопропил, метил, пропил или этил, где остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого,

20 девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого или тринадцатого варианта

осуществления настоящего изобретения. В другом альтернативном варианте, как часть четырнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения,  $R^1$  представляет собой изопропил или этил, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого или тринадцатого варианта осуществления настоящего изобретения.

В пятнадцатом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^2$  представляет собой  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-C(O)NR^aR^b$  или  $-C(O)NR^a(C_{1-4}\text{алкилен})NR^aR^b$ , при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого или четырнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения.

В шестнадцатом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^a$  и  $R^b$  каждый независимо выбран из водорода и  $(C_1-C_4)$ алкила, при этом указанный  $(C_1-C_4)$ алкил необязательно замещен 1-3 атомами галогена или 6-членным гетероциклом, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого или пятнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения.

В семнадцатом варианте осуществления настоящего изобретения  $R^2$  представляет собой OH,  $-C(O)NHCH_2CF_3$ ,  $-C(O)NHCH_2CH_3$ ,  $-C(O)NHCH(CH_3)_2$ ,  $-C(O)NH(CH_2CH_3)_2$ ,  $-C(O)NHCH(CH_3)CF_3$ ,  $-C(O)NH$  циклопропил,  $-C(O)NH$  метилциклопропил,  $C(O)NH_2$  или  $-C(O)NH(CH_2)_2$  пиперидинил, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого или шестнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения. В альтернативном варианте, как часть семнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения,  $R^2$  представляет собой  $-C(O)NHCH_2CF_3$  или OH, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого или шестнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения. В другом альтернативном варианте, как часть семнадцатого варианта осуществления,

R<sup>2</sup> представляет собой OH, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого или шестнадцатого варианта

5 осуществления настоящего изобретения.

В восемнадцатом варианте осуществления настоящего изобретения L выбран из -Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-, -Het<sup>1</sup>-, -Het<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-X<sup>1</sup>-, -Het<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-, -NR<sup>d</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>3</sup>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-, -NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-, -Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>c</sup>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>d</sup>-, -X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-X<sup>2</sup>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>d</sup>-, -X<sup>1</sup>-Het<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-Het<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-, O-Het<sup>1</sup>-, O-Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-, -X<sup>1</sup>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>c</sup>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>c</sup>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -O-, X<sup>1</sup>NR<sup>c</sup>-, -NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>1</sup>-Het<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-, -NR<sup>d</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>3</sup>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-, O-Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>d</sup>-, -X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-X<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>d</sup>-, X<sup>1</sup>-Het<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-NR<sup>c</sup>-X<sup>3</sup>-Het<sup>2</sup>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>d</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -NR<sup>d</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-, -NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, X<sup>1</sup>-Het<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-NR<sup>c</sup>-X<sup>3</sup>-Het<sup>2</sup>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>d</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>1</sup>-Het<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-Het<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>-, O-X<sup>1</sup>-Het<sup>1</sup>-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>1</sup>-Het<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-Het<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Het<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-Het<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>-, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>c</sup>-, O-X<sup>1</sup>-Het<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-, -X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-Het<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>d</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>1</sup>-(CH)CH<sub>3</sub>-Het<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-Het<sup>3</sup>-X<sup>3</sup>-, -NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Het<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-Het<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>-, -NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>1</sup>-NR<sup>d</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Het<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-Het<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>-, -NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>d</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-, -Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-O-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>c</sup>-X<sup>2</sup>-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>c</sup>-X<sup>2</sup>-, -Het<sup>1</sup>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-, -Het<sup>1</sup>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-, -Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-Het<sup>3</sup>-X<sup>2</sup>-, -Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>Het<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>2</sup>-, -Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-, -Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-Het<sup>3</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>3</sup>-X<sup>2</sup>-, -Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-, -Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-, -Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Phe-X<sup>2</sup>-Het<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-Het<sup>3</sup>-, -Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>3</sup>-X<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>3</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-, -Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>3</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-, -Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>o</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-, -Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Phe-X<sup>2</sup>-NR<sup>c</sup>-X<sup>3</sup>-, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>o</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Phe-X<sup>2</sup>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>c</sup>-Phe-X<sup>1</sup>-, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>o</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>c</sup>-Phe-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>o</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>o</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)-NR<sup>d</sup>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>o</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>o</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>o</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>o</sub>-, -NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Phe-NH-X<sup>1</sup>-Het<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-, -NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Phe-NH-X<sup>1</sup>-Het<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>o</sub>-, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>o</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>c</sup>-



$(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n(\text{CH}_2)_m\text{-Phe-X}^1\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2)_p\text{-}$ ,  $\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2)_p\text{-NR}^c\text{-}$   
 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n(\text{CH}_2)_m\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-}$ ,  $\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2)_p\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2)_m\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-}$   
 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{-}$ ,  $\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2)_m\text{-NR}^c\text{-(CH}_2)_m\text{-C(O)-NR}^d\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-}$   
 $(\text{CH}_2)_p\text{, или -NR}^c\text{-(CH}_2)_m\text{-C(O)-NR}^d\text{-(CH}_2)_m\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-X}^2\text{-}$ ,  $\text{C(O)O- X}^1\text{-Het}^1\text{-}$   
5  $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2)_m\text{-NR}^c\text{-}$ ,  $\text{-Het}^1\text{-(CH}_2)_m\text{-Het}^2\text{-}$ ,  $\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-(CH}_2)_p\text{-O-(CH}_2)_m\text{-}$ ,  
 $\text{O(CH}_2)_m\text{C(O), -OC(O)-NR}^c\text{-(CH}_2)_m\text{-NR}^d\text{-}$ ,  $\text{-OC(O)-NR}^c\text{-(CH}_2)_m\text{-O-(CH}_2)_m\text{-NR}^d\text{-}$ ,  
 $\text{OC(O)Het}^1\text{-}$ ,  $\text{-OC(O)-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-NR}^d\text{-}$ ,  $\text{OC(O)Het}^1\text{-Het}^2\text{-}$ ,  $\text{-OC(O)-NR}^c\text{-(CH}_2)_m\text{C(O)-}$   
 $\text{Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-}$ ,  $\text{O-(CH}_2)_m\text{-Het}^1\text{-}$  и  $\text{O-(CH}_2)_m\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-}$ ;

Het<sup>1</sup>, Het<sup>2</sup> и Het<sup>3</sup> каждый независимо представляет собой фенил, 4-6-членный  
 10 гетероцикл, 5-7-членный гетероарил или 4-6-членный циклоалкил, каждый из  
 которых необязательно замещен (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом;

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> каждый независимо представляет собой C(O) или (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>; и

m, n, o, p, q и r каждый независимо представляют собой целые числа,  
 выбранные из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6, при этом остальные переменные являются такими,

15 как описано выше для Формулы I или первого, второго, третьего, четвертого, пятого,  
 шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого,  
 тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого, шестнадцатого или семнадцатого  
 варианта осуществления настоящего изобретения. В альтернативном варианте, как

20 Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-, Het<sup>1</sup>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-, Het<sup>1</sup>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-  
 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n(\text{CH}_2)_m\text{-Het}^2\text{-X}^2\text{-}$ , Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-Het<sup>3</sup>-X<sup>2</sup>-, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-  
 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n(\text{CH}_2)_m\text{-}$ , Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>Het<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>2</sup>, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-  
 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{-}$ , Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-Het<sup>3</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>3</sup>-X<sup>2</sup>-,  
 Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Phe-X<sup>2</sup>-Het<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-  
 25 Het<sup>3</sup>-, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>3</sup>-X<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>3</sup>-  
 $(\text{CH}_2)_m\text{-O-}$ , Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>3</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-  
 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{-}$ , Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> -Het<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-,  $\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2)_p\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-}$ ,  
 $\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2)_m\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-X}^2\text{-}$ , Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Phe-X<sup>2</sup>-NR<sup>c</sup>-X<sup>3</sup>-,  $\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2)_p\text{-}$   
 Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Phe-X<sup>2</sup>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-,  $\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2)_m\text{-NR}^c\text{-Phe-X}^1\text{-}$ ,  $\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-}$   
 30  $(\text{CH}_2)_p\text{-NR}^c\text{-Phe-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-}$ ,  $\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2)_p\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2)_m\text{-}$ ,  
 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{-(CH}_2)_m\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2)_m\text{-C(O)-NR}^d\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2)_p\text{-}$ , -  
 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2)_p\text{-NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2)_m\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-X}^2\text{-}$ ,  $\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-(CH}_2)_p\text{-}$   
 $\text{NR}^c\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2)_m\text{-Het}^1\text{-X}^1\text{-Het}^2\text{-X}^2\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_o\text{-}$ , NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Phe-  
 NH-X<sup>1</sup>-Het<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>, NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Phe-NH-X<sup>1</sup>-Het<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>o</sub>-, -

$(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_o-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}^c-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_m-\text{Phe}-\text{X}^1-\text{NR}^c-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_o-(\text{CH}_2)_p-$ , -  
 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_o-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}^c-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_m-\text{Het}^1-\text{X}^1-$ ,  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_o-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}^c-$   
 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_m-\text{Het}^1-\text{X}^1-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$ ,  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^c-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^d-$   
 $\text{Het}^1-\text{X}^1-\text{Het}^2-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_o-(\text{CH}_2)_p$  и  $\text{NR}^c-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^d-(\text{CH}_2)_m-\text{Het}^1-\text{X}^1-\text{Het}^2-\text{X}^2$ , при  
5 этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или  
первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого,  
девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого,  
пятнадцатого, шестнадцатого или семнадцатого варианта осуществления настоящего  
изобретения. В альтернативном варианте, как часть восемнадцатого варианта  
10 осуществления настоящего изобретения, L представляет собой  $\text{Het}^1-\text{X}^1-*$ ,  $\text{Het}^1-\text{X}^1-$   
 $\text{Het}^2-\text{X}^2-*$ ,  $\text{Het}^1-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{X}^1-\text{Het}^2-\text{X}^2-*$ ,  $\text{Het}^1-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{X}^1-\text{NR}^c-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_m-$   
 $\text{Het}^2-\text{X}^2-*$ ,  $\text{Het}^1-\text{X}^1-\text{NR}^c-(\text{CH}_2)_m-*$ ,  $\text{Het}^1-\text{X}^1-\text{Het}^2-\text{Het}^3-\text{X}^2-*$ ,  $\text{Het}^1-\text{X}^1-\text{NR}^c-$   
 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_m-*$ ,  $\text{Het}^1-\text{X}^1-\text{NR}^c-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{Het}^2-(\text{CH}_2)_m-\text{X}^2*$ ,  $\text{Het}^1-\text{X}^1-\text{NR}^c-$   
 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-*$ ,  $\text{Het}^1-\text{X}^1-\text{NR}^c-(\text{CH}_2)_m-\text{Het}^2-\text{X}^2-\text{Het}^3-(\text{CH}_2)_m-*$ ,  $\text{Het}^1-\text{X}^1-\text{Het}^2-(\text{CH}_2)_m-\text{Het}^3-$   
15  $\text{X}^2-*$ ,  $\text{Het}^1-\text{X}^1-\text{Het}^2-*$ ,  $\text{Het}^1-\text{X}^1-\text{NR}^c-*$ ,  $\text{Het}^1-\text{X}^1-\text{NR}^c-(\text{CH}_2)_m-\text{Phe}-\text{X}^2-\text{Het}^2-(\text{CH}_2)_m-*$ ,  $\text{Het}^1-$   
 $\text{X}^1-\text{Het}^2-\text{Het}^3-*$ ,  $\text{Het}^1-\text{X}^1-\text{Het}^2-(\text{CH}_2)_m-\text{Het}^3-\text{X}^2-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}^c-(\text{CH}_2)_m-*$ ,  $\text{Het}^1-\text{X}^1-\text{Het}^2-$   
 $(\text{CH}_2)_m-\text{Het}^3-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-*$ ,  $\text{Het}^1-\text{X}^1-\text{Het}^2-(\text{CH}_2)_m-\text{Het}^3-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}^c-(\text{CH}_2)_m-*$ ,  $\text{Het}^1-\text{X}^1-\text{Het}^2-$   
 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-*$ ,  $\text{Het}^1-\text{X}^1-(\text{CH}_2)_m-\text{Het}^2-\text{X}^2-*$ ,  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_o-(\text{CH}_2)_p-\text{Het}^1-\text{X}^1-\text{Het}^2-$   
 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n*$ ,  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_m-\text{Het}^1-\text{X}^1-\text{Het}^2-\text{X}^2*$ ,  $\text{Het}^1-\text{X}^1-\text{Phe}-\text{X}^2-\text{NR}^c-\text{X}^3-*$ , -  
20  $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_o-(\text{CH}_2)_p-\text{Het}^1-\text{X}^1-\text{Phe}-\text{X}^2-\text{NR}^c-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-*$ ,  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^c-\text{Phe}-$   
 $\text{X}^1-*$ ,  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_o-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}^c-\text{Phe}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-*$ ,  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_o-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}^c-$   
 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_m-*$ ,  $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^c-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^d-$   
 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_o-(\text{CH}_2)_p-*$ ,  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_o-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}^c-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_m-\text{Het}^1-\text{X}^1-\text{Het}^2-\text{X}^2-*$ ,  
 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_o-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}^c-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_m-\text{Het}^1-\text{X}^1-\text{Het}^2-\text{X}^2-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_o*$ ,  $\text{NR}^c-$   
25  $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_m-\text{Phe}-\text{NH}-\text{X}^1-\text{Het}^1-\text{X}^2*$ ,  $\text{NR}^c-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_m-\text{Phe}-\text{NH}-\text{X}^1-\text{Het}^1-$   
 $\text{X}^2-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_o*$ ,  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_o-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}^c-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_m-\text{Phe}-\text{X}^1-\text{NR}^c-$   
 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_o-(\text{CH}_2)_p-*$ ,  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_o-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}^c-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_m-\text{Het}^1-\text{X}^1-*$ , -  
 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_o-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}^c-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_m-\text{Het}^1-\text{X}^1-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-*$ ,  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$   
 $(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^c-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^d-\text{Het}^1-\text{X}^1-\text{Het}^2-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_o-(\text{CH}_2)_p*$  или  $\text{NR}^c-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-$   
30  $\text{NR}^d-(\text{CH}_2)_m-\text{Het}^1-\text{X}^1-\text{Het}^2-\text{X}^2*$ , где \* указывает точку присоединения к А, и при этом  
все остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или  
первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого,  
девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого,  
пятнадцатого, шестнадцатого или семнадцатого варианта осуществления настоящего

изобретения. В альтернативном варианте, как часть восемнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, Het<sup>1</sup>, Het<sup>2</sup> и Het<sup>3</sup> каждый независимо представляет собой фенил, 7-9-членный гетероциклил, 5-7-членный гетероарил или 4-6-членный циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого, шестнадцатого или семнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения.

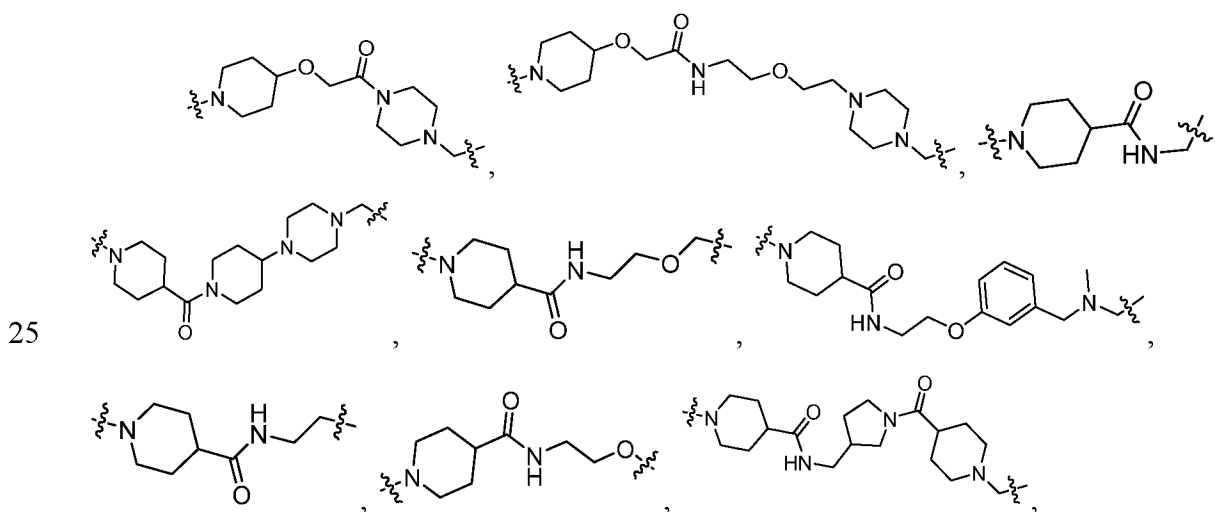
10 В девятнадцатом варианте осуществления настоящего изобретения L представляет собой Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-\*, Het<sup>1</sup>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-\*, Het<sup>1</sup>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-\*, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-\*, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-Het<sup>3</sup>-X<sup>2</sup>-\*, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-\*, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>Het<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>2</sup>\*, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>\*, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-Het<sup>3</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>\*, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>3</sup>-X<sup>2</sup>\*, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>\*, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>\*, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Phe-X<sup>2</sup>-Het<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>\*, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-Het<sup>3</sup>\*, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>3</sup>-X<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>\*, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>3</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-\*, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>3</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>\* или Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>\*, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого, шестнадцатого, семнадцатого или восемнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения. В альтернативном варианте, как часть девятнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, L представляет собой Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>\*, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>\*, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-Het<sup>3</sup>-X<sup>2</sup>\*, или Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>3</sup>-X<sup>2</sup>\*, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого, шестнадцатого, семнадцатого или восемнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения. В другом альтернативном варианте, как часть девятнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, L представляет собой Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>\* или Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>3</sup>-X<sup>2</sup>\*, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого,

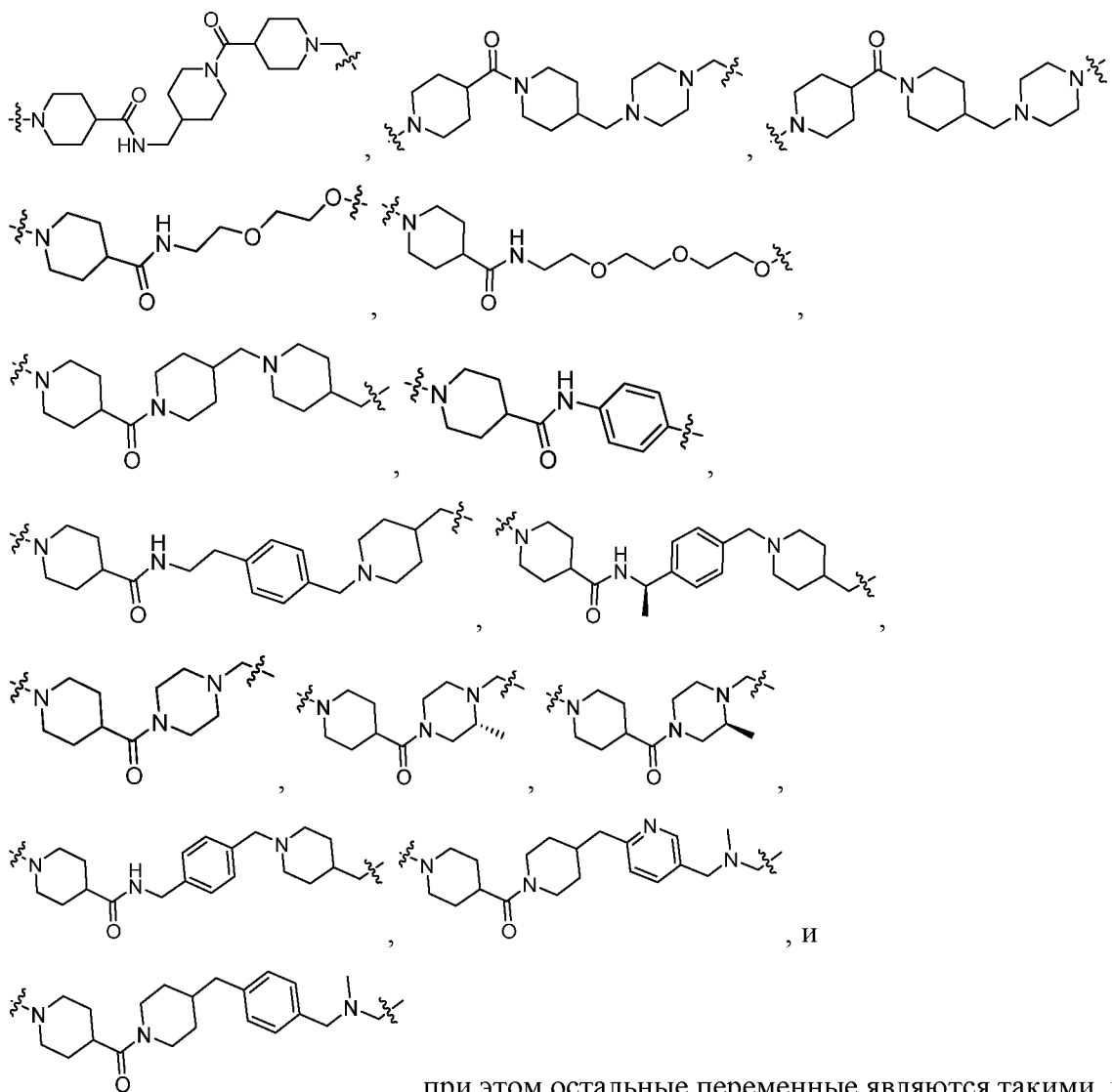
четырнадцатого, пятнадцатого, шестнадцатого, семнадцатого или восемнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения. В еще одном альтернативном варианте, как часть девятнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, L представляет собой Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>3</sup>-X<sup>2</sup>-, при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого, шестнадцатого, семнадцатого или восемнадцатого варианта осуществления настоящего изобретения.

В двадцатом варианте осуществления настоящего изобретения, Het<sup>1</sup> и Het<sup>2</sup>, как описано в данном документе (например, как в восемнадцатом или девятнадцатом осуществлении настоящего изобретения), каждый независимо представляет собой фенил или 4-6-членный гетероцикл. В альтернативном варианте, как часть двадцатого варианта осуществления настоящего изобретения, Het<sup>1</sup> и Het<sup>2</sup>, как описано в данном документе (например, как в восемнадцатом или девятнадцатом варианте осуществления настоящего изобретения), каждый независимо представляет собой пиперидинил, фенил, пиридинил, пиперазинил или пирролидинил.

В двадцать первом варианте осуществления настоящего изобретения m, n, o, p, q и r, как описано в данном документе (например, как в восемнадцатом или девятнадцатом варианте осуществления настоящего изобретения или применительно к двадцатому варианту осуществления настоящего изобретения), каждый независимо представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 и 3.

В двадцать втором варианте осуществления настоящего изобретения L выбирают из





, при этом остальные переменные являются такими, как

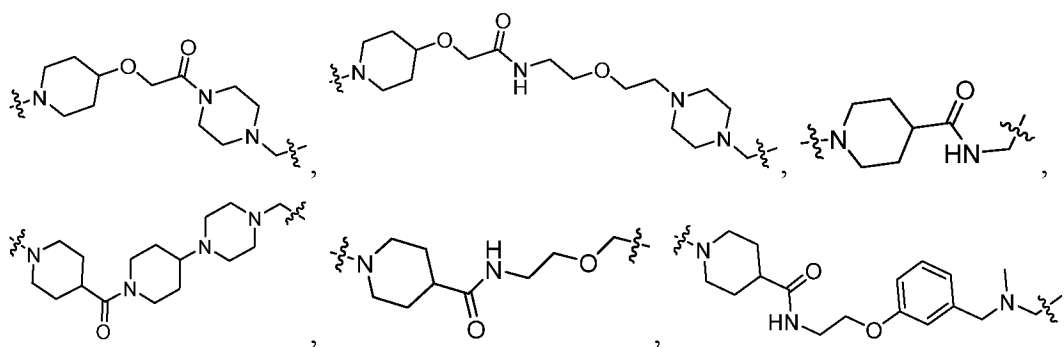
описано выше для Формулы I или первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого,

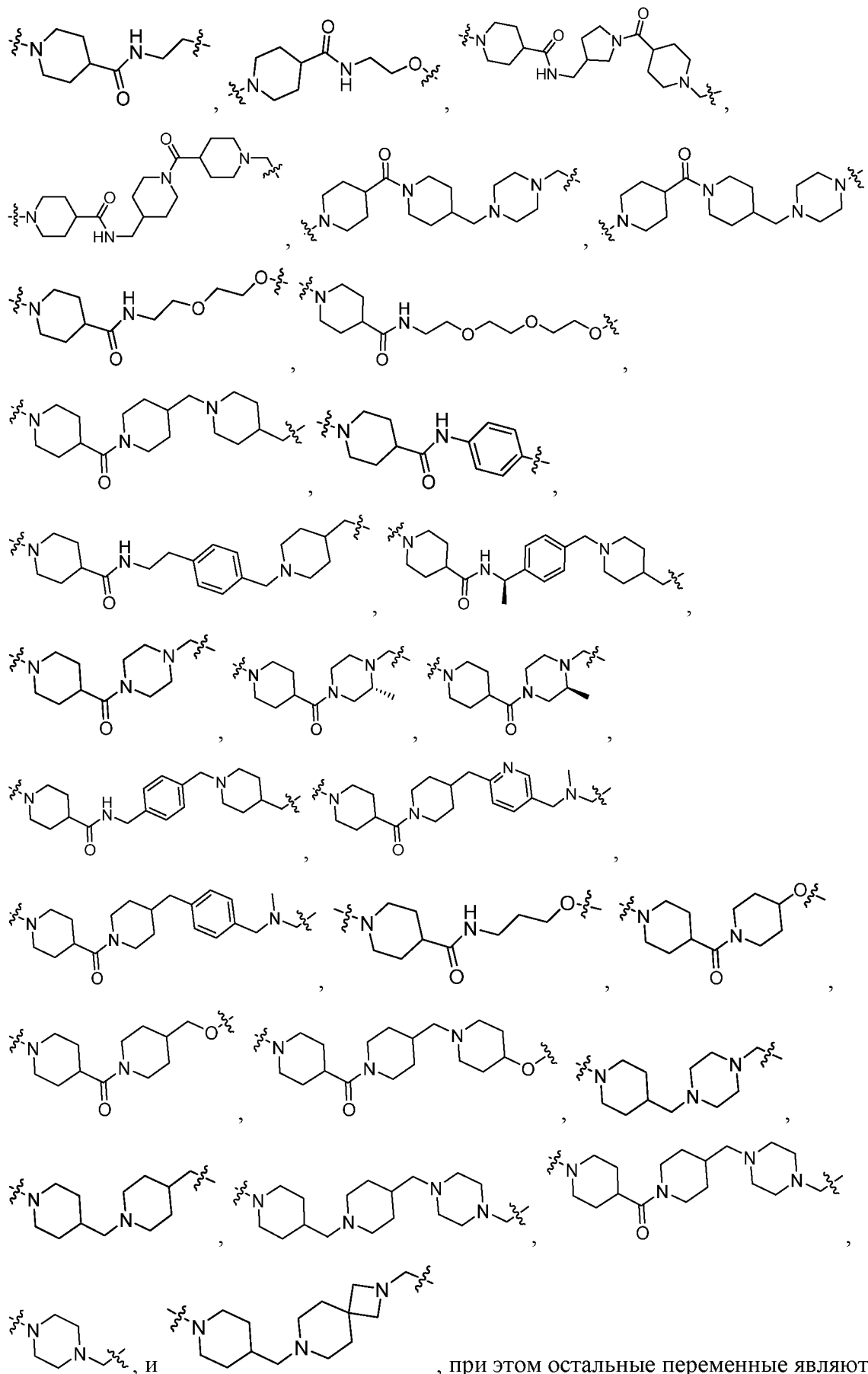
10 тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого, шестнадцатого, семнадцатого,

восемнадцатого, девятнадцатого, двадцатого или двадцать первого варианта

осуществления настоящего изобретения. В альтернативном варианте, как часть

двадцать второго варианта осуществления настоящего изобретения, L выбирают из



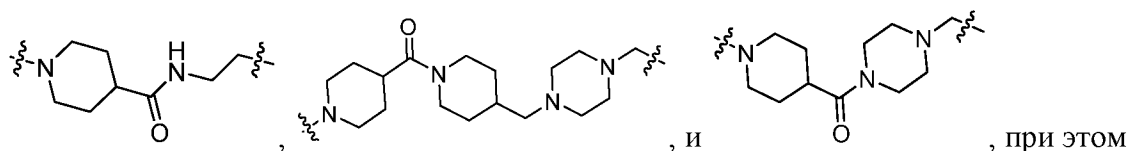


5

10

и , при этом остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или первого, второго, третьего, четвертого,

пятого, шестого, седьмого, восьмого, девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого, шестнадцатого, семнадцатого, восемнадцатого, девятнадцатого, двадцатого или двадцать первого варианта осуществления настоящего изобретения. В альтернативном варианте, как  
5 часть двадцать второго варианта осуществления настоящего изобретения, L выбирают из



остальные переменные являются такими, как описано выше для Формулы I или  
первого, второго, третьего, четвертого, пятого, шестого, седьмого, восьмого,  
10 девятого, десятого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого, шестнадцатого, семнадцатого, восемнадцатого, девятнадцатого, двадцатого или двадцать первого варианта осуществления настоящего изобретения.

Конкретные соединения представлены в разделе примеров ниже и включены  
как часть изобретения. Соли и свободные основания этих соединений также  
15 включены.

#### 4. Применение, состав и введение

Соединения и композиции, описанные в данном документе, обычно применимы в качестве противоопухолевой терапии. В одном аспекте, описанные  
20 соединения и композиции функционируют как направленные на опухоль шаперон-опосредованные деградационные белки (CHAMP), в которых одна часть соединений отвечает за связывание MARK7, а другая часть отвечает за связывание с HSP90 или другими шапероновыми белками или белковыми компонентами шапероновых комплексов (например, члены семейства HSP70). Механизмы их действия включают,  
25 помимо прочего, деградацию MARK7 и/или других родственных членов белкового семейства митогенактивируемых протеинкиназ (МАРК) и тем самым препятствуют последующим сигналам, которые могут привести к ингибированию роста раковых клеток и/или индукции гибели раковых клеток или других функций MARK7 или MARK. В одном аспекте описанные соединения вызывают деградацию MARK7.

30 В одном аспекте описанные соединения и композиции включают шапероны или шапероновые комплексные связующие вещества, которые имеют различный

диапазон аффинности связывания. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения желательно применять связующие вещества с высокой аффинностью, связующие вещества со средней аффинностью или связующие вещества с низкой аффинностью. Поскольку HSP90-связывающий фрагмент, который  
5 взаимодействует с N-концевым АТФ-связывающим карманом HSP90, может ингибировать активность HSP90 и индуцировать деградацию белков-клиентов HSP90 (Schopf et al., Nat Rev Mol Cell Biol, 2017, 18:345-360), некоторые молекулы CHAMP могут не только индуцировать деградацию желаемого белка или белков-мишеней (которые могут быть или не быть белками-клиентами HSP90), но также  
10 одновременно индуцировать деградацию белков-клиентов HSP90. EGFR и ERBB2 (HER2) являются двумя такими белками-клиентами HSP90 (Xu et al., J Biol Chem, 2001, 276:3702-3708). Такие комбинации активностей деградации могут повышать биологическую активность молекул CHAMP по сравнению с другими технологиями TPD, направленными на одну и ту же мишень (мишени), и могут обходить  
15 механизмы устойчивости к ингибиторам и деструкторам MAPK7, такие как опосредованные белком (белками)-клиентом клиентами HSP90.

В одном аспекте описанные соединения и композиции функционируют как CHAMP, нацеленные на опухоль, в которых одна часть соединений отвечает за связывание MAPK7, а другая часть отвечает за связывание с HSP90 или другими  
20 шапероновыми белками или белковыми компонентами шапероновых комплексов (например, члены семейства HSP70). В одном аспекте описанные соединения и композиции имеют пролонгированное фармакокинетическое воздействие на раковые клетки и опухоли по сравнению с нормальными клетками, тканями и органами (Kamal et al., Nature, 2003, 425:407-410; Vilenchik et al., Chem Biol, 2004, 11:787-797).  
25 В одном аспекте описанные соединения обладают повышенным терапевтическим индексом по сравнению с другими ингибиторами MAPK7.

Таким образом, в настоящем изобретении предлагаются способы лечения состояний, которые отвечают на деградацию MAPK7, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества одного  
30 или большего количества соединений или композиций, описанных в данном документе. Также предлагается применение одного или большего количества соединений или композиций, описанных в данном документе, в изготовлении лекарственного средства для лечения патологических состояний, которые отвечают на деградацию MAPK7. Кроме того, предлагается применение соединения или



композиции, описанных в данном документе, для лечения патологических состояний, которые отвечают на деградацию МАРК7.

В одном аспекте патологическое состояние, которое лечат соединениями и композициями по настоящему изобретению, представляет собой рак. Термины «рак» или «опухоль» хорошо известны в данной области техники и относятся к наличию, например, у субъекта клеток, обладающих характеристиками, типичными для клеток, вызывающих рак, такими как неконтролируемая пролиферация, бессмертие, метастатический потенциал, быстрый рост и скорость пролиферации, снижение гибели/апоптоза клеток и некоторые характерные морфологические признаки.

10 Раковые клетки часто имеют форму солидной опухоли. Однако рак также включает несолидные опухоли, например опухоли крови, например лейкоз, при этом раковые клетки происходят из костного мозга. В контексте данного документа термин «рак» включает как предраковые, так и злокачественные новообразования. Рак включает, помимо прочего, акустическую неврому, острый лейкоз, острый лимфоцитарный

15 лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз (моноцитарный, миелобластный, аденокарциному, ангиосаркому, астроцитому, миеломоноцитарный и промиелоцитарный), острый Т-клеточный лейкоз, базально-клеточную карциному, карциному желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак головного мозга, рак молочной железы, бронхогенную карциному, рак шейки матки, хондросаркому,

20 хордому, хориокарциному, хронический лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелоцитарный (гранулоцитарный) лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, цистаденокарциному, диффузную В-крупноклеточную лимфому, лимфому Беркитта, диспролиферативные изменения (дисплазии и метаплазии), эмбриональную

25 карциному, рак эндометрия, эндотелиосаркому, эпендимому, эпителиальную карциному, эритролейкемию, рак пищевода, эстроген-рецептор положительный рак молочной железы, эссенциальную тромбоцитемию, опухоль Юинга, фибросаркому, фолликулярную лимфому, герминогенный рак яичка, глиому, болезнь тяжелых цепей, гемангиобластому, гепатому, гепатоцеллюлярный рак, гормононечувствительный рак

30 предстательной железы, лейомиосаркому, липосаркому, рак легких, лимфагиоэндотелиосаркому, лимфангиосаркому, лимфобластный лейкоз, лимфому (ходжкинская и неходжкинская), злокачественные новообразования и гиперпролиферативные заболевания мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, легких, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи и

матки, лимфоидные злокачественные новообразования Т- или В-клеточного происхождения, лейкоз, лимфому, медуллярную карциному, медуллобластому, меланому, менингиому, мезотелиому, множественную миелому, миелолейкоз, миелому, миксосаркому, нейробластому, немелкоклеточный рак легкого, олигодендроглиому, рак полости рта, остеогенную саркому, рак яичников, рак поджелудочной железы, папиллярную аденокарциному, папиллярную карциному, пинеалому, истинную полицитемию, рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечно-клеточную карциному, ретинобластому, рабдомиосаркому, саркому, рак сальных желез, семиному, рак кожи, мелкоклеточную карциному легкого, солидные опухоли (карциномы и саркомы), мелкоклеточный рак легкого, рак желудка, плоскоклеточный рак, синовиому, карциному потовой железы, рак щитовидной железы, макроглобулинемию Вальденстрема, опухоли яичек, рак матки и опухоль Вильмса. Другие виды рака включают первичный рак, метастатический рак, рак ротоглотки, рак гортаноглотки, рак печени, рак желчного пузыря, рак желчных протоков, рак тонкой кишки, рак мочевыводящих путей, рак почки, рак уротелия, рак женских половых путей, рак матки, гестационную трофобластическую болезнь, рак мужских половых путей, рак семенных пузырьков, рак яичка, герминогенные опухоли, опухоли эндокринных желез, рак щитовидной железы, рак надпочечников, рак гипофиза, гемангиому, саркому, возникающую из костей и мягких тканей, саркому Капоши, рак нерва, рак глаза, менингеальный рак, глиобластомы, невромы, нейробластомы, шванномы, солидные опухоли, возникающие в результате злокачественных новообразований кроветворной системы, такие как лейкемии, метастатическую меланому, рецидивирующий или персистирующий эпителиальный рак яичников, рак фаллопиевой трубы, первичный рак брюшины, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, колоректальный рак, рак желудка, меланому, мультиформную глиобластому, неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого, злокачественную глиому, эпителиальный рак яичников, первичный серозный рак брюшины, метастатический рак печени, нейроэндокринную карциному, рефрактерную злокачественную опухоль, тройной негативный рак молочной железы, HER2-амплифицированный рак молочной железы, рак носоглотки, рак полости рта, рак желчных путей, гепатоцеллюлярную карциному, плоскоклеточную карциному головы и шеи (SCCHN), немедуллярный рак щитовидной железы, рецидивирующую мультиформную глиобластому, нейрофиброматоз 1 типа, рак ЦНС, липосаркому, лейомиосаркому, рак слюнных желез, меланому слизистой оболочки,

акральную/лентигинозную меланому, параганглиому, феохромоцитому, распространенный метастатический рак, солидную опухоль, трижды негативный рак молочной железы, колоректальный рак, саркому, меланому, карциному почки, рак эндометрия, рак щитовидной железы, рабдомисаркому, множественную миелому, рак яичников, глиобластому, гастроинтестинальную стромальную опухоль, мантийно-клеточную лимфому и рефрактерное злокачественное новообразование.

«Солидная опухоль», в контексте данного документа, понимается как любая патогенная опухоль, которую можно пропальпировать или обнаружить с помощью методов визуализации как аномальный рост, имеющий три измерения. Солидную опухоль дифференцируют от опухоли крови, такой как лейкоз. Однако, клетки опухоли крови происходят из костного мозга; следовательно, ткань, продуцирующая раковые клетки, представляет собой твердую ткань, которая может быть гипоксичной.

Под «тканью опухоли» или «опухолевой тканью» понимают клетки, внеклеточный матрикс и другие встречающиеся в природе компоненты, связанные с солидной опухолью.

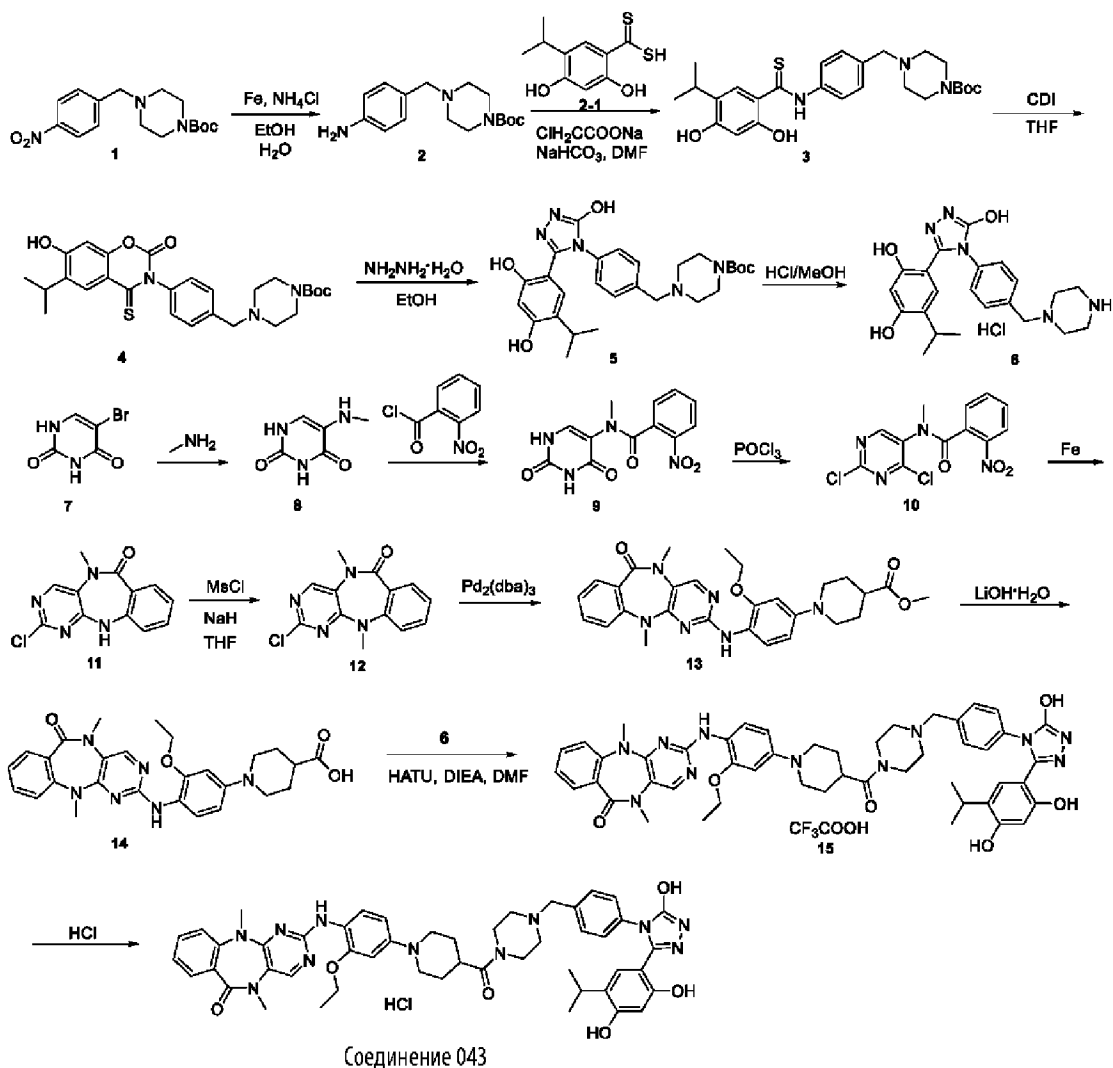
Конкретная доза и схема лечения для любого конкретного пациента будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, а также заключение лечащего врача и тяжесть конкретного заболевания, которое подлежит лечению. Количество описанного в данном документе соединения в композиции будет также зависеть от конкретного соединения в композиции.

25

## ПРИМЕР

### Пример 1: Синтез соединения 043

Типовая схема синтеза соединения **043** продемонстрирована ниже. Также продемонстрированы конкретные пути синтеза промежуточных соединений.



### Промежуточное соединение 2:

#### 5 трет-бутил 4-(4-аминобензил)пиперазин-1-карбоксилат

К раствору соединения 1 (2,0 г, 15,6 ммоль) в EtOH (15 мл) и H<sub>2</sub>O (5 мл) добавляли порошок Fe (1,72 г, 77,9 ммоль) и NH<sub>4</sub>Cl (3,4 г, 105,5 ммоль). Полученную смесь нагревали до 80 °С в течение 2 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат выливали в водн. раствор NaHCO<sub>3</sub>,

10 экстрагированный EtOAc (20 мл\*3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением промежуточного соединения 2 (1,81 г, выход 100%) в виде белого твердого вещества.

### Промежуточное соединение 3:

**трет-бутил 4-(4-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенилтиоамидо)бензил)пиперазин-1-карбоксилат**

Раствор соединения **2-1** (1,45 г, 6,30 ммоль), ClCH<sub>2</sub> COONa (1,09 г, 9,53 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (1,60 г, 19,1 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при 30 °С 3 часа. К смеси добавляли соединение **2** (1,85 г, 6,3 ммоль). После нагревания полученной смеси при 80 °С в течение 4 часов реакционную смесь выливали в воду со льдом и экстрагировали EtOAc (15 мл\*3). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью SGC, элюируя DCM: MeOH = 20: 1 с получением промежуточного соединения **3** (2,1 г, выход 70%) в виде желтого масла.

**Промежуточное соединение 4:**

**трет-бутил 4-(4-(7-гидрокси-6-изопропил-2-оксо-4-тиоксо-2H-бензо[e][1,3]оксазин-3(4H)-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат**

Раствор промежуточного соединения **3** (2,1 г, 4,3 ммоль) и CDI (1,40 г, 8,6 ммоль) в THF (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор выливали в солевой раствор (25 мл) и экстрагировали EtOAc (25 мл\*2). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением промежуточного соединения **4** (2,7 г, неочищенное), которое применяли для дальнейшей реакции без очистки.

**Промежуточное соединение 5:**

**трет-бутил 4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат**

К раствору промежуточного соединения **4** (2,7 г, неочищенный) в EtOH (6 мл) добавляли NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (253 мг, 7,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осажденное твердое вещество отфильтровывали с получением промежуточного соединения **5** (1,3 г, выход 48,5%) в виде белого твердого вещества.

**Промежуточное соединение 6:**

**4-(5-гидрокси-4-(4-(пиперазин-1-илметил)фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-6-изопропилбензол-1,3-диол, гидрохлорид**

Раствор промежуточного соединения **5** (1,3 г, 2,50 ммоль) в HCl/MeOH (3 N, 15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционный раствор концентрировали с получением промежуточного соединения **6** (1,02 г, выход 98%) в виде белого твердого вещества.

5

**Промежуточное соединение 8:**

**5-(метиламино)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион**

В трехгорлую круглодонную колбу на 500 мл, наполненную холодильником, добавляли водный раствор 5-бромпиримидин-2,4(1H,3H)-диона (40 г, 0,2 моль) и метанамина (30% (масса/объем) 400 мл). Реакционную смесь перемешивали и нагревали при 80°C в течение 3,5 часов. При 25 °C реакционную смесь подкисляли до pH ~ 4,5 разбавленным водным раствором HCl. Образовавшиеся осадки светло-желтого цвета отфильтровывали и промывали водой, а затем сушили в вакууме с получением промежуточного соединения **8** (25 г, выход 89%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

15

**Промежуточное соединение 9:**

**N-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-N-метил-2-нитробензамид**

К раствору промежуточного соединения **8** (30 г, 0,21 моль) в тетрагидрофуране (THF) (300 мл) добавляли водный раствор NaOH (2,5 N, 300 мл, 0,75 моль) при 0°C. Медленно добавляли 2-нитробензоилхлорид (61 г, 0,32 моль). Образовавшийся прозрачный коричневый раствор перемешивали при 0°C в течение 40 минут, а затем при комнатной температуре в течение 4,5 часов. Реакционную смесь подкисляли разбавленным водным раствором HCl. Образовавшееся твердое вещество светло-желтого цвета отфильтровывали, осадок промывали водой и затем сушили в вакууме с получением промежуточного соединения **9** (32 г, выход 52%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

20

25

**Промежуточное соединение 10:**

**N-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-N-метил-2-нитробензамид**

30

Раствор промежуточного соединения **9** (32 г, 0,11 моль) и N,N-диметиланилина (12 г, 0,1 моль) в оксихлориде фосфора (205 мл) нагревали при 100 °C в течение ночи. Растворитель удаляли с помощью роторного испарителя, а остаток сушили в вакууме

с получением неочищенного промежуточного соединения **10**, который применяли для реакции следующей стадии без дополнительной очистки.

**Промежуточное соединение 11:**

5 **2-хлор-5-метил-5,11-дигидро-6H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-6-он**

Неочищенное промежуточное соединение **10** (36 г, 0,11 моль) растворяли в уксусной кислоте (400 мл), а затем добавляли железо (37 г, 0,66 моль) при 25 °С при тщательном перемешивании. Смесь нагревали при 60 °С в течение 5 часов.

10 Добавляли воду (100 мл) и этанол (10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Осадки фильтровали и экстрагировали между EtOAc и водой. Объединенную фазу EtOAc сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали с получением неочищенного промежуточного соединения **11**, которое очищали с помощью SGC с получением промежуточного соединения **11** (20 г, 70% выход для двух стадий) в виде белого твердого вещества.

15

**Промежуточное соединение 12:**

**2-хлор-5,11-диметил-5,11-дигидро-6H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-6-он**

20 К раствору промежуточного соединения **11** (5 г, 19,18 ммоль) растворяли в DMF (50 мл), а затем добавляли NaH (60% в минеральном масле, 1,53 г, 38 ммоль) при 0°С при перемешивании. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли воду и экстрагировали EtOAc (50 мл\*3). Объединенную фазу EtOAc сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали с получением неочищенного промежуточного соединения **12**, которое очищали с помощью SGC с получением промежуточного соединения **12** (4,8 г, выход 91%) в виде белого твердого вещества.

25

**Промежуточное соединение 13:**

**метил 1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбоксилат**

30 К раствору промежуточного соединения **12** (5 г, 18,2 ммоль) в диоксане (50 мл) добавляли метил 1-(4-амино-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбоксилат (5,07 г, 18,2 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,55 г, 54,6 ммоль), X-Phos (1,7 г) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,6 г). Смесь перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере аргона. Добавляли воду и экстрагировали EtOAc (50 мл\*3). Объединенную фазу EtOAc сушили над сульфатом натрия и затем концентрировали с получением

неочищенного промежуточного соединения **13**, которое очищали с помощью SGC с получением промежуточного соединения **13** (4,0 г, выход 43%) в виде белого твердого вещества.

5 **Промежуточное соединение 14:**

**1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбоновая кислота**

К раствору промежуточного соединения **13** (2 г, 3,87 ммоль) в H<sub>2</sub>O/MeOH/THF (10 мл/5 мл/5 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (0,42 г, 10 ммоль). Смесь перемешивали при 10 комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду и экстрагировали EtOAc (50 мл\*3). Добавляли 1N HCl и доводили pH до 4. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили с получением промежуточного соединения **14** (1,5 г, выход 87,7%) в виде белого твердого вещества.

15 **Соединение 043:**

**2-((4-(4-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-2-этоксифенил)амино)-5,11-диметил-5,11-дигидро-6H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4] diaзепин-6-он, гидрохлорид**

20 К раствору промежуточного соединения **6** (340 мг, 0,7 ммоль), NATU (290 мг, 0,77 ммоль) и DIEA (450 мг, 3,48 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли промежуточное соединение **14** (350 мг, 0,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь очищали препаративной HPLC с получением промежуточного соединения **15** (соль TFA) в виде белого твердого вещества. Его 25 добавляли к раствору NaHCO<sub>3</sub> и добавляли EtOAc, затем экстрагировали.

Органическую фазу сушили и концентрировали. К остатку добавляли H<sub>2</sub>O (10 мл) и CH<sub>3</sub>CN (1 мл), а затем 3N HCl (0,17 мл). Его лиофилизировали с получением соединения **043** (230 мг) в виде твердого вещества желтого цвета.

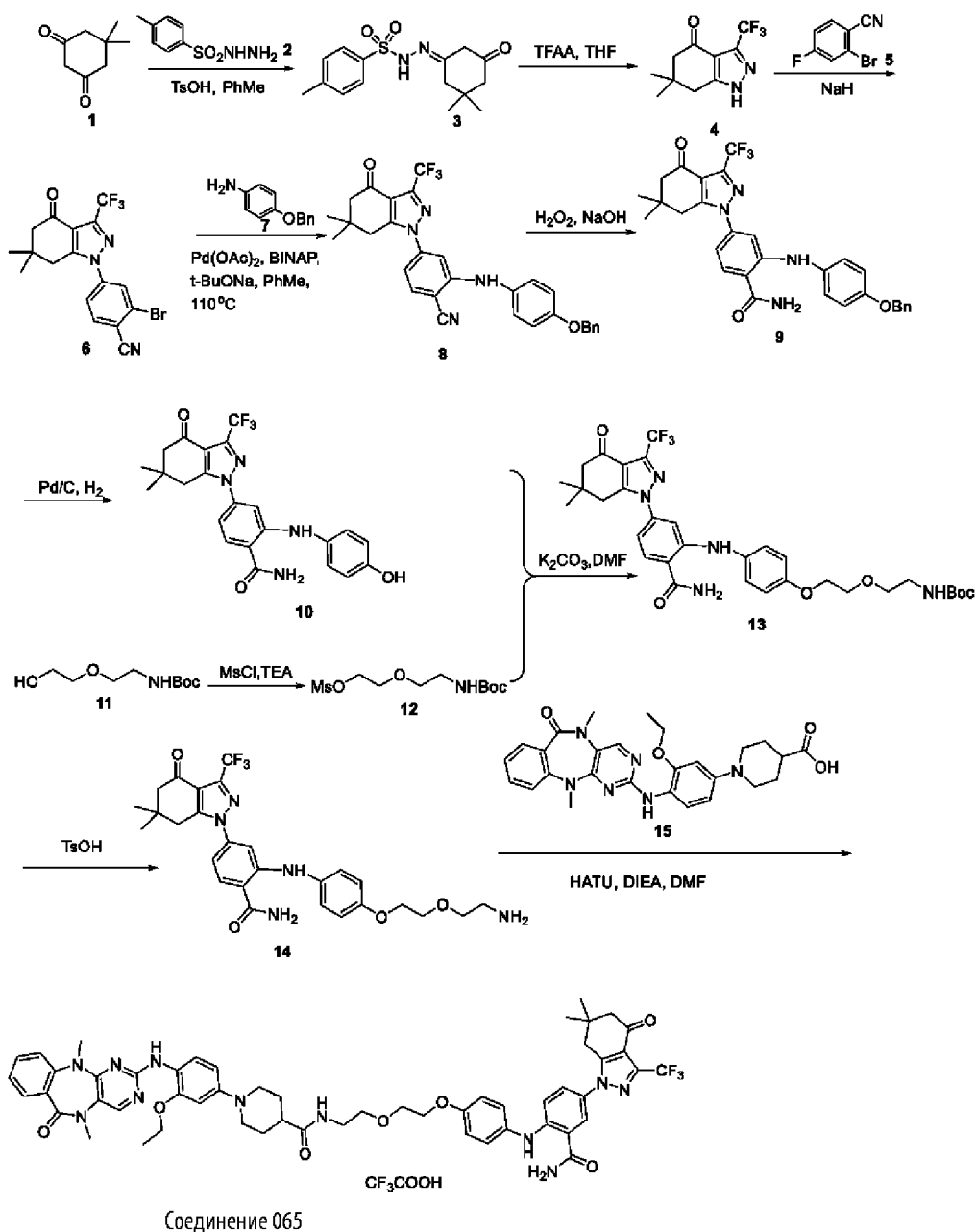
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13,02 (s, 1H), 11,92 (m, 2H), 9,94-9,24 (m, 1H), 8,49 (d, 30 *J* = 28,4 Hz, 2H), 8,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,72-7,45 (m, 6H), 7,30-7,19 (m, 4H), 6,91 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,49-4,16 (m, 6H), 3,76-3,53 (m, 5H), 3,41 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,23-3,12 (m, 2H), 3,10-2,89 (m, 3H), 2,29 (s, 2H), 1,94 (s, 2H), 1,40 (t, *J*



= 7,2 Hz, 3H), 1,03 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,080$  мин,  $m/z$  обнаружено 894,3  $[M-HCl+H]^+$ .

## Пример 2: Синтез соединения 065

5 Типовая схема синтеза соединения **065** продемонстрирована ниже. Также продемонстрированы конкретные пути синтеза промежуточных соединений.



10 Промежуточное соединение 3:

**(E)-N'-(3,3-диметил-5-оксоциклогексиден)-4-метилбензолсульфоногидразид**

Смесь **1** (200 г, 1426,72 ммоль), **2** (265,71 г, 1426,7167 ммоль) и п-толуолсульфокислоты (24,54 г, 142,67 ммоль) в толуоле (8 л) нагревали до 120 °С. Через 1 час смесь охлаждали и затем добавляли толуол (1,2 л). Затем смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакцию охлаждали до температуры окружающей среды. Осажденные твердые вещества собирали фильтрованием, трижды промывали эфиром и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения **3** (360 г, 1167,30 ммоль, 81,82%). LCMS: m/z 309 [M+H]<sup>+</sup>.

10 **Промежуточное соединение 4:**

**6,6-диметил-3-(трифторметил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-индазол-4-он**

К суспензии **3** (360 г, 1167,30 ммоль) и ТЕА (486,67 мл, 3501,33 ммоль) в THF (3 л) добавляли трифторацетил-2,2,2-трифторацетат (243,51 мл, 1750,67 ммоль) при 0 °С. Полученную реакцию нагревали до 55 °С в течение 3 часов, реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды. К смеси добавляли метанол (1,4 л) и 1 N NaOH (1,4 л). После перемешивания в течение 3 часов реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором хлорида аммония (3 л), трижды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением промежуточного соединения **4** (160 г, 689,05 ммоль, 59,04%). LCMS: m/z 233 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 6:**

**2-бром-4-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)бензонитрил**

NaN (15,50 г, 645,98 ммоль) добавляли к раствору соединения **4** (150 г, 645,98 ммоль) в DMSO (2 л) при комнатной температуре. Через 15 мин добавляли 2-бром-4-фторбензонитрил (129,20 г, 645,98 ммоль) в виде твердого вещества. Реакционную смесь нагревали при 45 °С в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением промежуточного соединения **6** (180 г, 436,67 ммоль, 67,59%). LCMS: m/z 412 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 8:**

**2-((4-(бензилокси)фенил)амино)-4-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)бензонитрил**

5 К раствору **6** (50 г, 121,30 ммоль) в толуоле (500 мл) добавляли **7** (24,17 г, 121,30 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (79,04 г, 242,59 ммоль). Затем последовательно добавляли BINAP (15,10 г, 24,26 ммоль) и Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,74 г, 12,13 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 120 °С в течение 3 часов. После этого фильтровали, фильтрат концентрировали в вакууме, остаток очищали хроматографией на силикагеле с  
10 получением промежуточного соединения **8** (40 г, 75,39 ммоль, 62,16%). LCMS: m/z 531 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 9:**

**2-((4-(бензилокси)фенил)амино)-4-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)бензамид**

15 К раствору соединения **8** (40 г, 75,39 ммоль) в EtOH (400 мл) и DMSO (100 мл) добавляли 1 N NaOH (226,18 мл, 226,18 ммоль) и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (25,63 г, 226,18 ммоль) по каплям последовательно при 0 °С. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем разбавляли водой, экстрагировали EtOAc,  
20 промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия. Органический слой концентрировали в вакууме, остаток очищали на колонке с силикагелем, получая промежуточное соединение **9** (35 г, 63,80 ммоль, 84,63%). LCMS: m/z 549 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 10:**

25 **4-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)-2-((4-гидроксифенил)амино)бензамид**

К раствору соединения **9** (35 г, 63,80 ммоль) в MeOH (400 мл) добавляли Pd/C 10% (6,7 г, 6,38 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи при  
наличии H<sub>2</sub>. После этого его фильтровали, промывали EA, а затем DCM, наполнитель  
30 концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **10** (26 г, 56,71 ммоль, 88,89%) в виде твердого вещества. LCMS: m/z 459 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 12:**

**2-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этокси)этилметансульфонат**

К раствору соединения **11** (1 г, 4,87 ммоль) в THF (15 мл) добавляли TEA (2,03 мл, 14,62 ммоль) при 0 °С, затем к реакционной смеси по каплям добавляли MsCl (0,57 мл, 7,31 ммоль) и температуру контролировали ниже 5 °С. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов перед разбавлением водой. Затем его экстрагировали EA, промывали насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия, концентрировали в вакууме с получением **промежуточного соединения 12** (1,3 г, 4,59 ммоль, 94,17%). LCMS: m/z 284 [M+H]<sup>+</sup>.

#### **Промежуточное соединение 13:**

10 **трет-бутил(2-(2-(4-((2-карбамоил-5-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)фенил)амино)фенокси)этокси)этил)карбамат**

К раствору **12** (1,3 г, 4,59 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли **10** (1,89 г, 4,13 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,90 г, 13,76 ммоль), смесь перемешивали при 90 °С в течение ночи. Затем добавляли воду, экстрагировали EA, промывали насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия, концентрировали в вакууме, остаток очищали на колонке с силикагелем, получая промежуточное соединение (1,6 г, 2,48 ммоль, 54,01%) в виде твердого вещества. LCMS: 646 [M+H]<sup>+</sup>.

#### **Промежуточное соединение 14:**

20 **2-((4-(2-(2-аминоэтокси)этокси)фенил)амино)-4-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)бензамид**

К раствору соединения **13** (1,6 г, 2,48 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) добавляли TsOH (1,41 г, 7,43 ммоль), смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 часов, добавляли насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> до pH 8~9, затем его экстрагировали EA, промывали насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия, концентрировали в вакууме с получением **промежуточного соединения 14** без дополнительной очистки в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS: 546 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,08 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,94 (t, *J* = 9,6 Hz, 3H), 4,07 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H), 3,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,41 (t, *J* = 5,8 Hz, 3H), 2,89 (s, 2H), 2,65 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,41 (s, 2H), 1,02 (s, 6H).

#### **Соединение 065:**

**N-(2-(2-(4-((2-карбамоил-4-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)фенил)амино)фенокси)этокси)этил)-1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.**

5 К раствору промежуточного соединения **14** (340 мг, 0,7 ммоль), HATU (290 мг, 0,77 ммоль) и DIEA (450 мг, 3,48 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли промежуточное соединение **15** (350 мг, 0,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь очищали препаративной HPLC с получением соединения **067** (соль TFA) в виде белого твердого вещества. (230 мг) в виде желтого

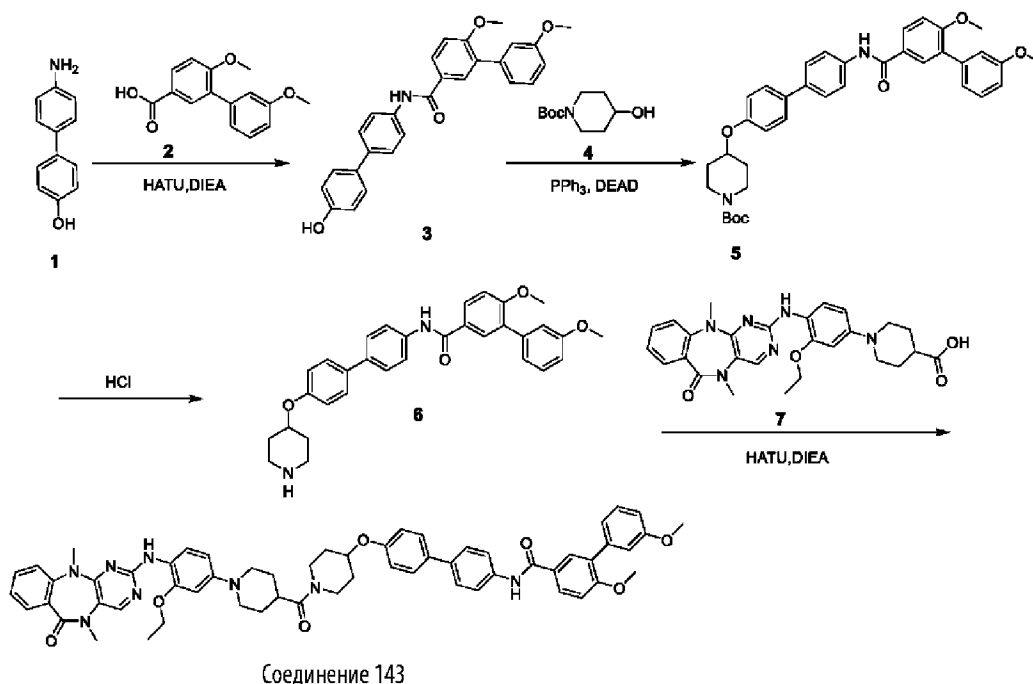
10 твердого вещества.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,12 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,20-8,05 (m, 3H), 7,90 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,69 (dd,  $J = 7,6, 1,6$  Hz, 1H), 7,64-7,47 (m, 2H), 7,26-7,16 (m, 4H), 7,03-6,93 (m, 5H), 4,55-4,28 m, 4H), 4,16-4,08 (m, 5H), 3,74 (t,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 3,64 (d,  $J = 12,2$  Hz, 2H), 3,51 (t,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,26 (dd,  $J = 11,4, 5,8$  Hz, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,35 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,03

15 (s, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,500$  мин,  $m/z$  обнаружено 1030,4  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

### Пример 3: Синтез соединения 143

Типовая схема синтеза соединения **143** продемонстрирована ниже. Также продемонстрированы конкретные пути синтеза промежуточных соединений.

20



### Промежуточное соединение 3:

К раствору соединения **1** (3,0 г, 16,20 ммоль) и соединения **2** (4,6 г, 17,82 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли DIEA (8,37 г, 64,79 ммоль), а затем добавляли NATU (6,77 г, 17,82 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. LC-MS продемонстрировала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл), экстрагировали EA (150 мл×2). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, концентрировали в вакууме, сырой продукт очищали с помощью SGC, элюируя смесью DCM:MeOH = 50:1, с получением соединения **3** (2,7 г, выход 39%) в виде коричневого твердого вещества.

### Промежуточное соединение 5:

К раствору соединения **3** (200 мг, 0,47 ммоль), соединения **4** (189,2 мг, 0,94 ммоль) добавляли PPh<sub>3</sub> (369,9 мг, 1,41 ммоль) в сухом THF (9 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин в атмосфере аргона. Добавляли DEAD (245,6 мг, 1,41 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до 65°C и перемешивали в течение ночи в атмосфере аргона. LC-MS продемонстрировала, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл), экстрагировали EA (50 мл × 2). Объединенный органический слой концентрировали в вакууме и очищали с помощью SGC, элюируя смесью PE:EA = 3:1, с получением соединения **5** (152 мг, выход 53%) в виде твердого вещества желтого цвета.

### Промежуточное соединение 6:

К раствору соединения **3** (152 мг, 0,25 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли HCl/диоксан (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, LC-MS продемонстрировала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **6** (124 мг, выход 97%) в виде твердого вещества желтого цвета.

### Соединение 143:

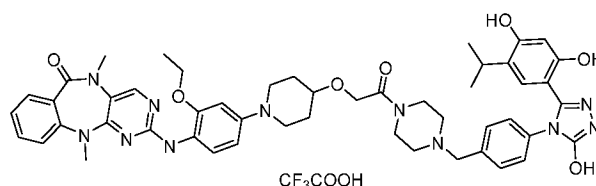
**N-(4'-((1-(1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4] diazepин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-3',6- диметокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота.**

К раствору соединения **6** (35,79 мг, 0,066 ммоль) и соединения **7** (30 мг, 0,06 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIEA (30,86 мг, 0,239 ммоль), а затем добавляли HATU (24,97 мг, 0,066 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. LC-MS/MS продемонстрировала, что реакция завершилась. Реакционную смесь очищали препаративной HPLC(TFA) с получением соединения **143** (18,92 мг, выход 32%) в виде твердого вещества желтого цвета.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  10,22 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,25-7,95 (m, 4H), 7,85 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,73-7,49 (m, 6H), 7,40-6,95 (m, 11H), 4,75-4,66 (m, 2H), 4.19-4,11 (m, 2H), 3,94-3,78 (m, 8H), 3,71-3,63 (m, 2H), 3,54-3,45 (m, 1H), 3,40 (s, 4H), 3,33 (s, 4H), 3,09-2,95 (m, 1H), 2,10-1,85 (m, 6H), 1,74-1,50 (m, 2H), 1,37 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,27-1,21 (m, 1H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,778$  мин,  $m/z$  обнаружено 993,1  $[\text{M-CF}_3\text{COOH+H}]^+$ .

Дополнительные соединения получали в соответствии с общей процедурой и схемой, указанными в примерах, включая следующие:

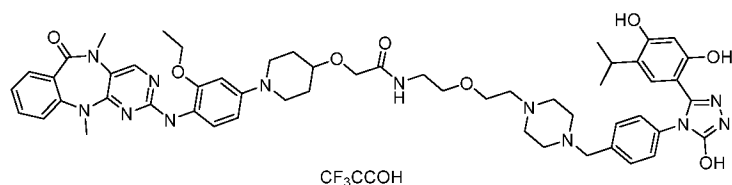
15

#### Соединение 001



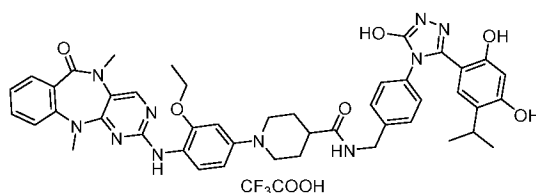
20 **2-((4-(4-(2-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси)пиперидин-1-ил)-2-этоксифенил)амино)-5,11-диметил-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-6(11H)-он, трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  11,98 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,20-8,19 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,51-7,50 (m, 2H), 7,23-7,21 (m, 5H), 6,88 (s, 1H), 6,63-6,62 (m, 2H), 6,25 (s, 1H), 5,33 (d,  $J = 4,7$  Hz, 1H), 4,34 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,26-3,20 (m, 12H), 2,95-2,93 (m, 5H), 1,95-1,93 (m, 4H), 1,49-1,47 (m, 2H), 1,23-1,20 (m, 5H), 0,85 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,047$  мин,  $m/z$  обнаружено 925,3  $[\text{M-CF}_3\text{COOH+H}]^+$ .

30 **Соединение 002**



**N-(2-(2-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)этокс)этил)-2-((1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-ил)окси)ацетамид, трифторуксусная кислота.** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,95 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,38-7,10 (m, 6H), 6,87-6,60 (m, 3H), 6,26 (s, 1H), 5,32 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,88-3,49 (m, 8H), 3,30 (m, 11H), 3,08-2,77 (m, 7H), 1,96 (m, 3H), 1,51 (d, *J* = 47,6 Hz, 3H), 1,19 (m, 7H), 0,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,061 мин, m/z обнаружено 1012,0 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

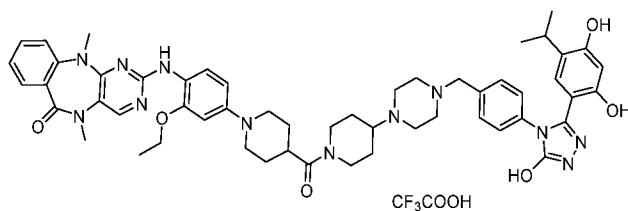
### Соединение 003



**N-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)-1-(3-этокс-4-((11-метил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,90 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,53-8,43 (m, 2H), 8,11-8,00 (m, 2H), 7,77-7,43 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 6H), 6,86 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,28 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,13 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,67-3,50 (m, 5H), 3,39 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,00-2,95 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 3H), 1,36-1,34 (m, 3H), 1,19-1,15 (m, 2H), 1,01 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,161 мин, m/z обнаружено 825,5 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

### Соединение 004

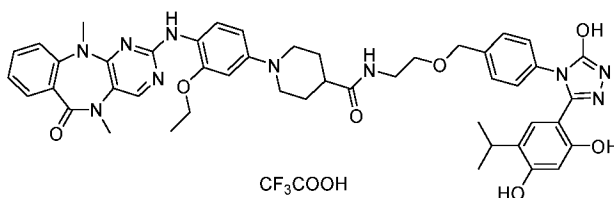




2-((4-(4-(4-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-  
 5 триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-2-  
 этоксифенил)амино)-5,11-диметил-5Н-бензо[е]пиримидо[5,4-**b**][1,4]дiazепин-  
 6(11Н)-он, трифторуксусная кислота.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  9,60 (s, 1H),  
 9,41 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H),  
 7,49 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,20-7,11 (m, 7H), 6,77 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,49 (d,  $J = 9,5$  Hz,  
 10 1H), 6,26 (s, 1H), 4,38-4,30 (m, 1H), 4,09-4,03 (m, 4H), 3,67-3,44 (m, 2H), 3,42-4,40 (m,  
 2H), 3,38-3,35 (m, 2H), 3,28-3,20 (m, 2H), 2,96-2,90 (m, 2H), 2,73-2,63 (m, 5H), 2,33 (s,  
 3H), 1,79-1,67 (m, 5H), 1,29 (t,  $J = 6,9$  Hz, 5H), 1,25-1,17 (m, 2H), 0,94 (d,  $J = 6,9$  Hz,  
 6H). LC-MS (ESI):  $R_T = 1,154$  мин,  $m/z$  обнаружено 977,3  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

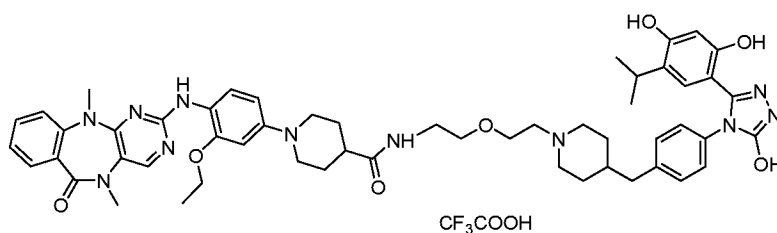
#### Соединение 005

15



Н-(2-((4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-  
 15 ил)бензил)окси)этил)-1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5Н-  
 20 бензо[е]пиримидо[5,4-**b**][1,4]diazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-  
 карбоксамид, трифторуксусная кислота.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,54 (d,  $J =$   
 8,7 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 7,51 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,44 (d,  $J = 8,2$   
 Hz, 2H), 7,33-7,13 (m, 6H), 6,74 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,24 (d,  $J = 6,6$  Hz,  
 2H), 3,81-3,53 (m, 6H), 3,46-3,44 (m, 8H), 3,01 (dt,  $J = 13,7, 6,8$  Hz, 1H), 2,70-2,65 (m,  
 25 1H), 2,15-2,08 (m, 4H), 1,51 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 0,92 (d,  $J = 6,9$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T$   
 = 1,39 мин,  $m/z$  обнаружено 869,5  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

#### Соединение 006

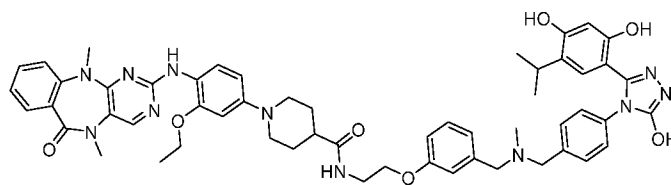


CF<sub>3</sub>COOH

5 **N-((2-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-1-ил)этокси)метил)-1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5Н-бензо[е]пиримидо[5,4-б][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.** <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,92 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,94-7,80 (m, 3H), 7,68 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,16-7,09 (m, 6H), 6,75 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,08-4,07 (m, 3H), 3,69-3,56 (m, 5H), 3,40-3,35 (m, 5H), 3,26-10 3,20 (m, 9H), 2,98-2,87 (m, 4H), 1,75-1,72 (m, 8H), 1,42-1,40 (m, 2H), 1,30-1,28 (m, 4H), 0,92 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LC-MS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,148 мин, m/z обнаружено 981,0 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

### Соединение 007

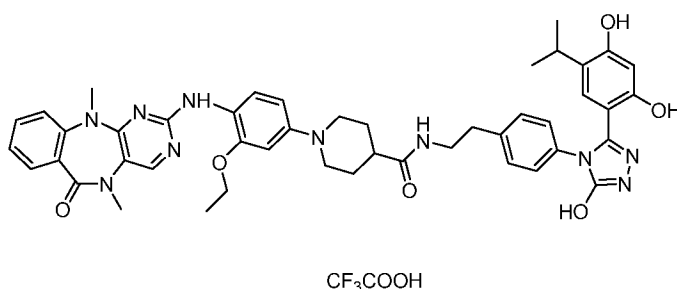
15



CF<sub>3</sub>COOH

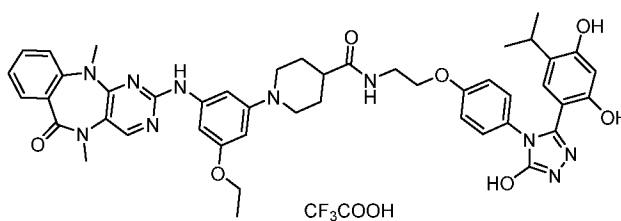
20 **N-(2-(3-(((4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)(метил)амино)метил)фенокси)этил)-1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5Н-бензо[е]пиримидо[5,4-б][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.** <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,98 (s, 1H), 9,64-9,50 (m, 2H), 8,43-8,09 (m, 3H), 7,68 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,62-7,47 (m, 3H), 7,38 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,28-7,07 (m, 8H), 6,90 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,42-4,00 (m, 16H), 3,64-3,62 (m, 2H), 3,39-3,32 (m, 8H), 3,05-2,92 (m, 1H), 2,31-25 2,30 (m, 1H), 1,92-1,90 (m, 4H), 1,35-1,30 (m, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,333 мин, m/z обнаружено 988,4 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

**Соединение 008**



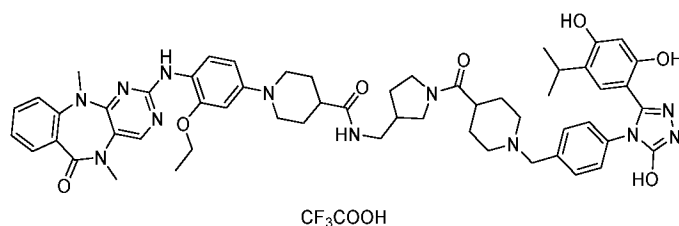
- 5 **N-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)фенетил)-1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]диазепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,91 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,16-8,07 (m, 2H), 7,69 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,26-7,09 (m, 7H), 6,81 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,16-4,12 (m, 2H), 3,66-3,62 (m, 2H), 3,32-3,26 (m, 9H), 3,00-2,98 (m, 1H), 2,74-2,71 (m, 2H), 2,50-2,40 (m, 2H), 1,90-1,85 (m, 4H), 1,36 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,98 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,513 мин, *m/z* обнаружено 839,8 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

15 **Соединение 009**



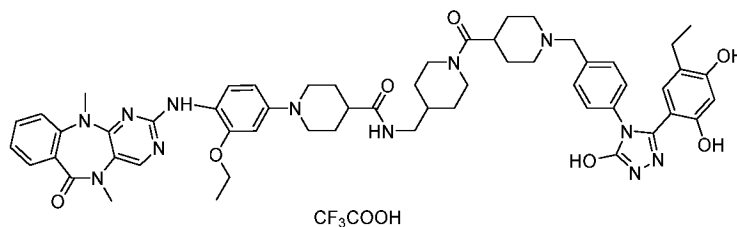
- 20 **N-(2-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)фенокси)этил)-1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]диазепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,85 (s, 1H), 9,71-9,43 (m, 2H), 8,35 (s 1H), 8,15-8,09 (m, 2H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,51-7,42 (m, 1H), 7,30-7,06 (m, 5H), 6,94 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,13 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,03-3,84 (m, 2H), 3,65 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,52-3,18 (m, 10H), 2,98-2,96 (m, 1H), 2,46-2,36 (m, 2H), 1,89-1,80 (m, 3H), 1,36-1,33 (m, 6H), 0,98 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,39 мин, *m/z* обнаружено 855,5 [M-CH<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

**Соединение 010**



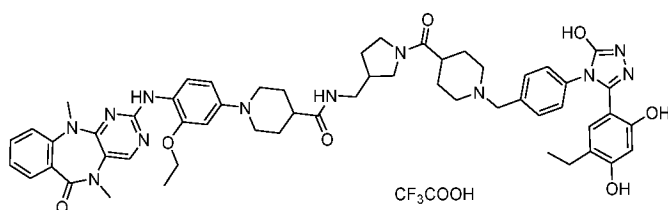
5 **N-((1-(1-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбонил)пирролидин-3-ил)метил)-1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,94 (s, 1H), 9,45 (s, 2H), 8,26-8,25 (m, 2H), 7,91-7,90 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,33-7,07 (m, 5H), 6,76 (s, 1H), 6,56-6,53 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,79 (s, 8H), 2,33 (s, 4H), 1,93 (s, 4H), 1,66-1,61 (m, 8H), 1,26-1,20 (m, 7H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,018 мин, m/z обнаружено 1019,3 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

15 **Соединение 011**



20 **1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)-N-((1-(1-(4-(3-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11,98 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,06-8,05 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,50-7,48 (m, 3H), 7,31-7,15 (m, 4H), 7,04-7,01 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,22-4,20 (m, 8H), 3,97 (s, 1H), 3,67 (d, *J* = 11,1 Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,20-3,18 (m, 2H), 2,97 (s, 6H), 2,38-2,36 (m, 2H), 1,98-1,58 (m, 12H), 1,36 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,01 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,005 мин, m/z обнаружено 1019,3 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

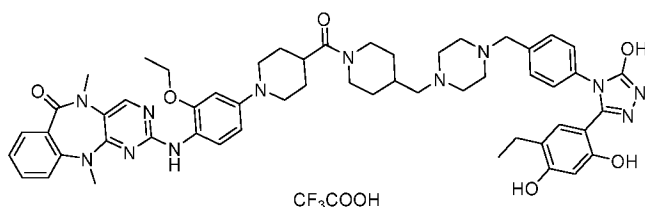
## Соединение 012



- 5 **1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)-N-((1-(1-(4-(3-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбонил)пирролидин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  12,00 (s, 1H), 9,50 (m, 3H), 8,37 (s, 1H), 8,10 (m, 3H), 7,69 (dd,  $J = 7,7, 1,4$  Hz, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,30-7,13 (m, 4H), 6,96 (d,  $J = 41,6$  Hz, 3H), 6,24 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,13 (d,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 3,36 (m, 10H), 3,20-2,85 (m, 8H), 2,67 (s, 1H), 2,35-2,32 (m, 4H), 2,04-1,75 (m, 9H), 1,35 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,23 (s, 2H), 1,01 (dd,  $J = 8,3, 6,5$  Hz, 3H). LCMS (ESI):  $R_T = 0,999$  мин,  $m/z$  обнаружено 1005,3 [M-CH<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

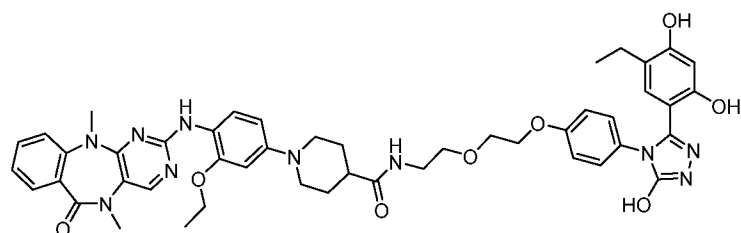
15

## Соединение 013



- 20 **2-((2-этоксифенил)амино)-5,11-диметил-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-6(11H)-он, трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  11,96 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,69 (dd,  $J = 7,7, 1,6$  Hz, 1H), 7,52 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,42 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,29-7,14 (m, 5H), 7,03 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,40 (d,  $J = 12,7$  Hz, 1H), 4,23-3,88 (m, 5H), 3,66 (d,  $J = 11,0$  Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,01 (m, 9H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,37 (q,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 1,86 (m, 8H), 1,37 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,27-1,11 (m, 2H), 1,00 (t,  $J = 7,5$  Hz, 4H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,078$  мин,  $m/z$  обнаружено 977,3 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

### Соединение 014



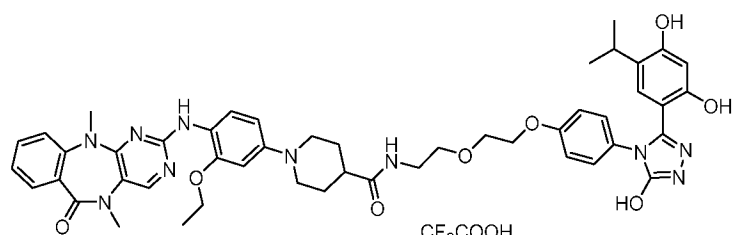
CF<sub>3</sub>COOH

5

**1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5Н-бензо[е]пиримидо[5,4-  
b][1,4] diazepин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)-N-(2-(2-(4-(3-(5-этил-2,4-  
дигидроксифенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-  
ил)фенокси)этокси)этил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.**

10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,84 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,37 (s, 1H),  
8,09-8,06 (m, 3H), 7,69 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz,  
1H), 7,18 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,85 (s,  
1H), 6,24 (s, 1H), 4,17-4,04 (m, 4H), 3,76-3,69 (m, 2H), 3,65 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,49 (t, *J*  
15 = 5,7 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,28-3,22 (m, 2H), 2,35 (m, 3H), 2,00-1,99 (m,  
1H), 1,88 (s, 4H), 1,35 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,23 (s, 3H), 0,99 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). LCMS  
(ESI): R<sub>T</sub> = 1,157 мин, m/z обнаружено 885,2 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

### Соединение 015



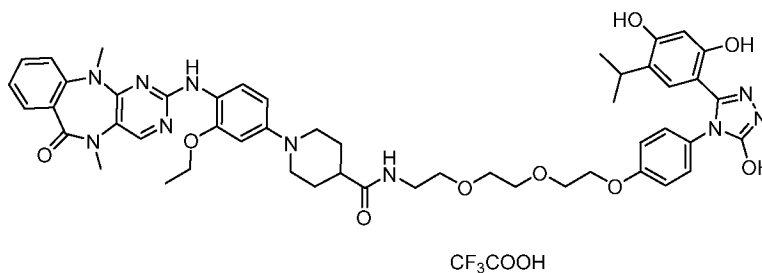
CF<sub>3</sub>COOH

20

**N-(2-(2-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-  
ил)фенокси)этокси)этил)-1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5Н-  
бензо[е]пиримидо[5,4-*b*][1,4] diazepин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-  
карбоксамид, трифторуксусная кислота.** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11,86 (s,  
25 1H), 9,58 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,09 (m, 3H), 7,69 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H),  
7,50 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,9  
Hz, 2H), 6,93 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,10-4,08 (m, 5H), 3,72 (s,  
2H), 3,65 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,49 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,25 (d, *J*

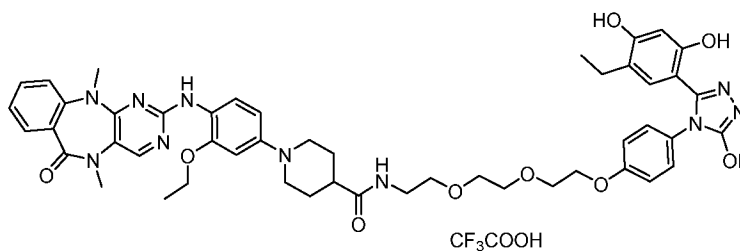
= 5,8 Hz, 2H), 3,01-2,96 (m, 1H), 2,00 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 1,87 (s, 4H), 1,35 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,24 (s, 3H), 0,98 (d,  $J = 6,9$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,192$  мин,  $m/z$  обнаружено 899,3  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

## 5 Соединение 016



**N-(2-(2-(2-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)фенокси)этоксид)этоксид)этил)-1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  11,86 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,09-8,06 (m, 3H), 7,69 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,51 (t,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 7,28-7,15 (m, 3H), 7,09 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 6,93 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,10-4,09 (m, 4H), 3,63-3,61 (m, 9H), 3,42-3,40 (m, 5H), 3,32 (s, 3H), 3,23 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 3,01-2,95 (m, 1H), 2,04-1,81 (m, 5H), 1,35 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,24 (s, 2H), 0,98 (d,  $J = 6,9$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,186$  мин,  $m/z$  обнаружено 943,2  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

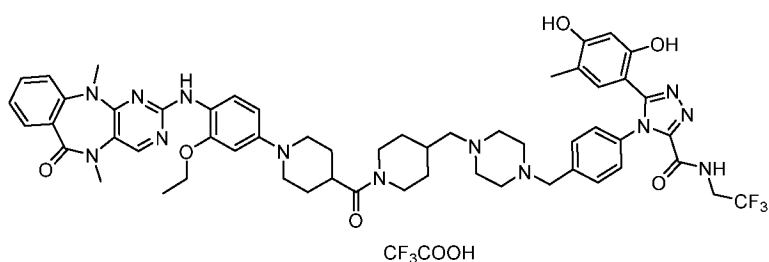
## 20 Соединение 017



**1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)-N-(2-(2-(2-(4-(3-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)фенокси)этоксид)этоксид)этил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  11,83 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,37

(s, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,69 (dd,  $J = 7,7, 1,6$  Hz, 1H), 7,51 (t,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 7,25 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,18 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,07 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 6,91 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,13 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 4,08-4,04 (m, 2H), 3,75-3,52 (m, 9H), 3,45-3,38 (m, 5H), 3,32 (s, 3H), 3,22 (d,  $J = 5,7$  Hz, 2H), 2,35 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 2,02 -1,84 (m, 4H),  
 5 1,38-1,22 (m, 8H), 0,99 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,159$  мин,  $m/z$  обнаружено 929,2  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

### Соединение 018

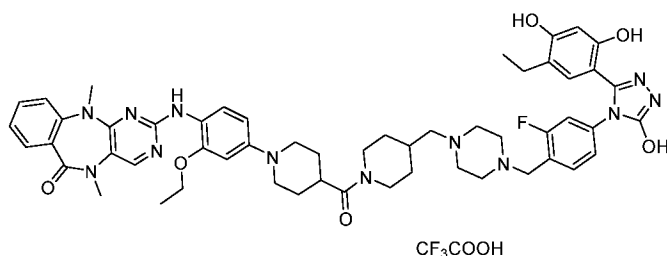


10

**5-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-4-(4-((4-((1-(1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро)-5Н-бензо[е]пиримидо[5,4-*b*][1,4]диазепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота.** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  9,71-9,63 (m, 3H), 8,36 (s, 1H), 8,09-8,01 (m, 2H), 7,69 (dd,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,53-7,16 (m, 8H), 6,72 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 4,42-4,39 (m, 1H), 4,13-4,11 (m, 3H), 4,01-3,92 (m, 6H), 3,68-3,65 (m, 2H), 3,39 (s, 4H), 3,31 (s, 4H), 3,10-2,86 (m, 7H), 2,67-2,50 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,78 (s, 6H), 1,34 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,23 (s, 2H), 1,17-0,98 (m, 2H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,123$  мин,  $m/z$  обнаружено 1072,3  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

15  
 20

### Соединение 019



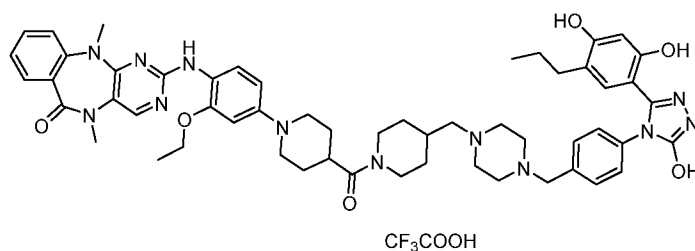
25

**2-((2-этокси-4-(4-(4-((4-(4-(3-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)-2-фторбензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)-5,11-диметил-5,11-дигидро-6Н-**



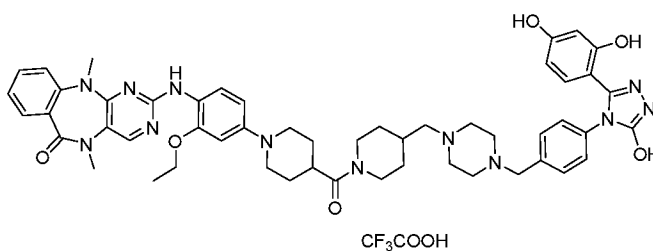
бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-6-он, трифторуксусная кислота.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,00 (s, 1H), 9,64-9,40 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,15-8,05 (m, 2H), 7,69 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,26-6,94 (m, 6H), 6,26 (s, 1H), 4,57-4,37 (m, 5H), 4,16-4,11 (m, 3H), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,76-3,64 (m, 3H), 3,39 (s, 4H), 3,32 (s, 4H), 3,07-2,94 (m, 7H), 2,42-2,33 (s, 4H), 2,02-1,77 (m, 8H), 1,37-1,33 (m, 3H), 1,23-1,08 (m, 2H), 1,05-1,01 (m, 4H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,033$  мин,  $m/z$  обнаружено 995,3  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

### Соединение 020



2-((4-(4-(4-((4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-пропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-2-этоксифенил)амино)-5,11-диметил-5,11-дигидро-6H-бензо[e] пиримидо[5,4-b][1,4]diazепин-6-он, трифторуксусная кислота.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,23 (s, 1H), 8,10 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,42 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,26-7,14 (m, 4H), 6,72-6,59 (m, 3H), 6,23 (s, 1H), 5,36-5,31 (m, 1H), 4,12 (m, 6,9 Hz, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,47 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,13 (s, 1H), 2,81-2,58 (m, 10H), 2,32 (m, 6,9 Hz, 4H), 2,18 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 2,03 (d,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 1,94-1,85 (m, 4H), 1,81 (d,  $J = 11,5$  Hz, 2H), 1,60 (s, 2H), 1,45-1,37 (m, 6H), 0,90 (t,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 0,79 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,033$  мин,  $m/z$  обнаружено 991,3  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

### Соединение 021

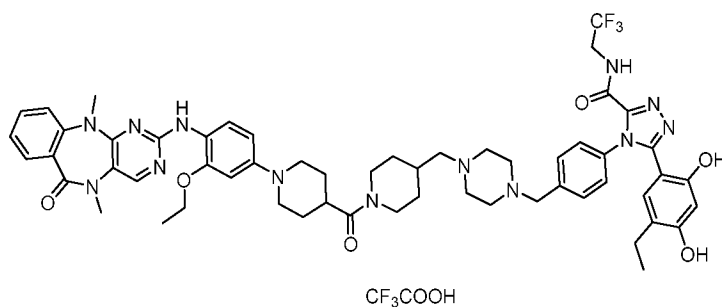


2-((4-(4-(4-((4-(4-(3-(2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-2-

этоксифенил)амино)-5,11-диметил-5,11-дигидро-6H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-6-он, трифторуксусная кислота.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,56 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,76 (m, 1,5 Hz, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,30-7,19 (m, 6H), 7,03 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,26 (m, 1H), 6,17 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,25 (m, 6,8 Hz, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,82-3,66 (m, 5H), 3,47 (m, 6H), 3,13 (m, 12H), 2,80 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,15 (m, 6H), 1,90 (m, 2H), 1,51 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). LCMS (ESI):  $R_T = 0,973$  мин,  $m/z$  обнаружено 949,2  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

### Соединение 022

10



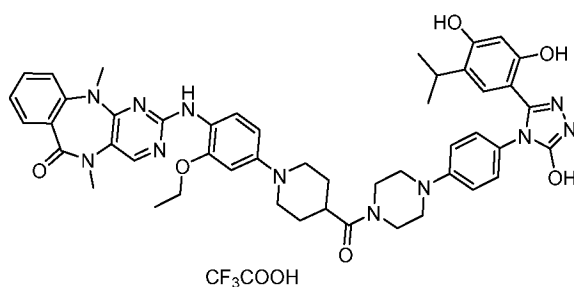
4-(4-((4-((1-(1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]diazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(5-этил)-2,4-дигидроксифенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота.

15

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,67 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,69 (m, 1,5 Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,39 (m, 7,8 Hz, 4H), 7,27-7,14 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,05-3,88 (m, 4H), 3,66 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,14-2,72 (m, 9H), 2,58 (s, 1H), 2,34-2,22 (m, 3H), 1,90 (m, 9H), 1,35 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,25-0,98 (m, 4H), 0,89 (m, 4H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,083$  мин,  $m/z$  обнаружено 1086,3  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

20

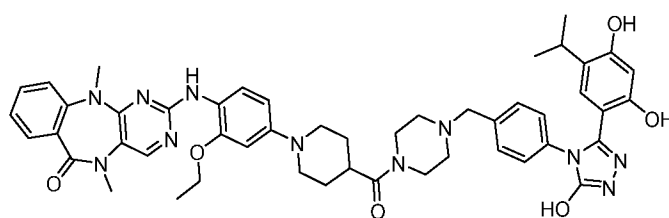
### 25 Соединение 023



2-((4-(4-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)фенил)пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-2-этоксифенил)амино)-5,11-

5 диметил-5,11-дигидро-6Н-бензо[е]пиримидо[5,4-*b*][1,4]дiazепин-6-он,  
трифторуксусная кислота.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  11,92 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,76-7,74 (m, 1H), 7, 60-7,55 (m, 1H), 7,32 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,13-7,01 (m, 5H), 6,85 (с, 1H), 6,33 (с, 1H), 4,24-4,18 (m, 2H), 3,85-3,68 (m, 9H), 3,46 (с, 4H), 3,39 (с, 4H), 3,32-3,27 (m, 4H), 3,09-3,02 (м, 2H), 1,97 (с, 3H), 1,42 (т,  $J = 6,8$  Гц, 3H), 1,02 (д,  $J = 6,8$  Гц, 6H). LCMS (ESI):  $R_T =$   
10 1,268 мин,  $m/z$  обнаружено 880,2  $[\text{M-CF}_3\text{COOH+H}]^+$ .

#### Соединение 024



$\text{CF}_3\text{COOH}$

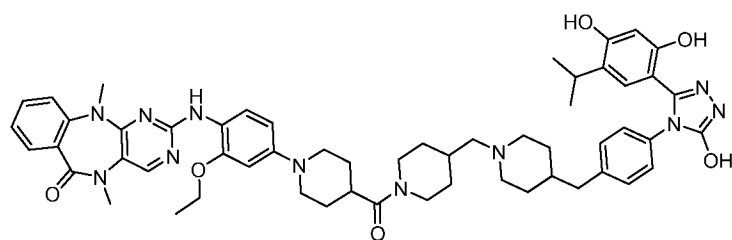
15

2-((4-(4-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-2-этоксифенил)амино)-5,11-

20 диметил-5,11-дигидро-6Н-бензо[е]пиримидо[5,4-*b*][1,4]дiazепин-6-он,  
трифторуксусная кислота.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,69 (m, 1,5 Hz, 1H), 7,51 (t,  $J = 8,5$  Hz, 3H), 7,33-7,13 (m, 4H), 6,89 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,34 (m, 3H), 4,11 (m, 6,7 Hz, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,35 (m, 8H), 3,15-2,85 (m, 7H), 1,81 (s, 4H), 1,33 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,02 (д,  $J = 6,9$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,083$  мин,  $m/z$  обнаружено 894,2  $[\text{M-CF}_3\text{COOH+H}]^+$ .

25

#### Соединение 025



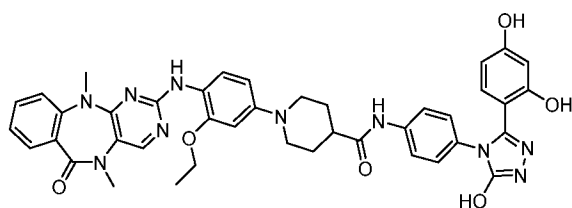
CF<sub>3</sub>COOH

2-((4-(4-(4-((4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-  
 5 триазол-4-ил)бензил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-  
 1-ил)-2-этоксифенил)амино)-5,11-диметил-5,11-дигидро-6H-бензо[e]

пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-6-он, трифторуксусная кислота. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,92 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,16-7,85 (m, 2H), 7,68 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,56-7,46 (m, 1H), 7,28-7,09 (m, 7H), 6,76 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,44-4,34 (m, 2H), 4,16-3,93 (m, 6H), 3,70-3,61 (m, 2H), 3,54-3,44 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,22-2,64 (m, 10H), 2,12-1,91 (m, 2H), 1,81-1,70 (m, 8H), 1,53-1,40 (m, 2H), 1,36-1,29 (m, 3H), 0,94 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,009 мин, m/z обнаружено 990,4 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

### Соединение 026

15



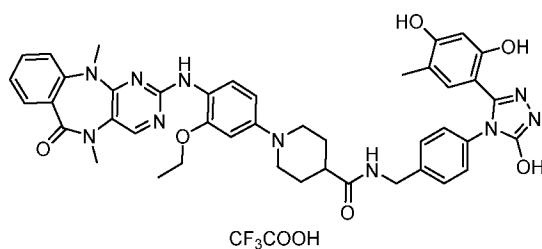
CF<sub>3</sub>COOH

N-(4-(3-(2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)-1-(4-  
 ((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]diazепин-2-  
 ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.

20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,89 (s, 1H), 9,59 (s, 2H), 8,49-8,37 (m, 2H), 8,13-8,02 (m, 2H), 7,69 (dd, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,26-7,04 (m, 8H), 6,24-6,17 (m, 2H), 4,32 (s, 4H), 4,28 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 4,13 (dd, *J* = 12,1, 8,6 Hz, 2H), 3,67 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 1,93 (s, 4H), 1,35 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,063 мин, m/z обнаружено 783,3 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

25

### Соединение 027

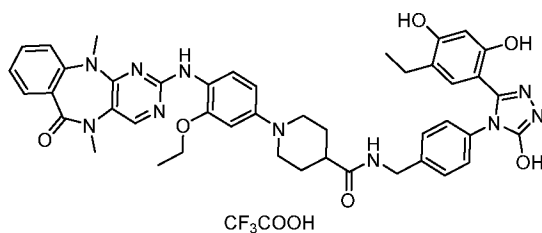


**N-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)-1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4- карбокса́мид,**

- 5 **трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,86 (s, 1H), 9,64-9,24 (m, 2H), 8,54-8,32 (m, 2H), 8,19-7,99 (m, 1H), 7,74-7,63 (m, 1H), 7,57-7,46 (m, 1H), 7,28-7,09 (m, 6H), 6,93 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,35-4,45 (m, 3H), 4,28 (d,  $J = 5,2$  Hz, 2H), 4,19-4,09 (m, 2H), 3,71-3,62 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,02-1,76 (m, 8H), 1,40-1,29 (m, 3H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,094$  мин,  $m/z$  обнаружено 797,4  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

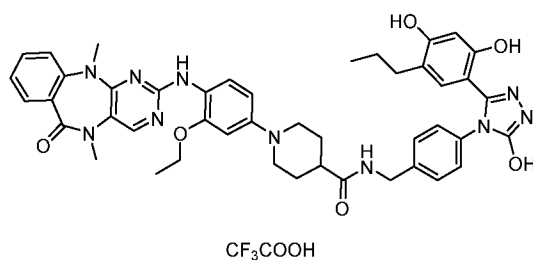
10

**Соединение 028**



- 15 **1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)-N-(4-(3-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4- карбокса́мид, трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,96-11,84 (m, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,43-7,32 (m, 1H), 8,13 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,36-7,08 (m, 7H), 6,97-6,87 (m, 1H), 6,31-6,21 (m, 1H), 4,32 (s, 3H), 4,15 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,48-3,27 (m, 7H), 2,44-2,33 (m, 3H), 1,93 (s, 4H), 1,37 (s, 3H), 1,12-0,96 (m, 3H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,137$  мин,  $m/z$  обнаружено 811,7  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

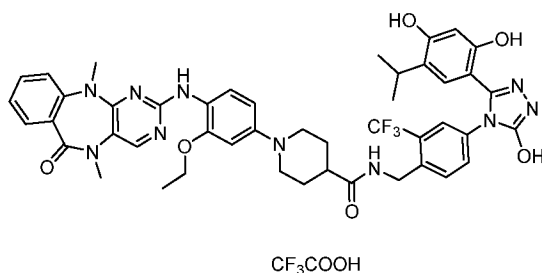
- 25 **Соединение 029**



**N-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-пропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)-1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбоксамид,**

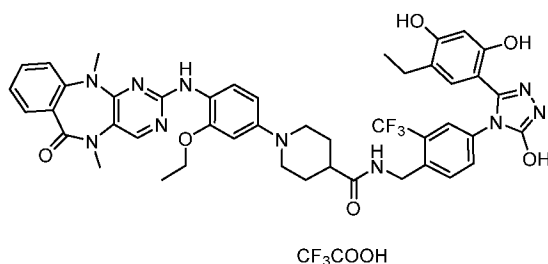
**трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,87 (s, 1H), 9,60-9,25 (m, 2H), 8,56-8,32 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,68 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,55-7,47 (m, 1H), 7,30-7,06 (m 7H), 6,86 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,92-4,35 (m, 5H), 4,28 (d,  $J = 5,2$  Hz, 2H), 4,17-4,08 (m, 2H), 3,72-3,61 (m, 2H), 3,44-3,26 (m, 6H), 2,35-2,28 (m, 3H), 1,93 (s, 4H), 1,49-1,30 (m, 5H), 0,80 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,174$  мин,  $m/z$  обнаружено 825,3  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

### Соединение 030



**N-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)-1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,02 (s, 1H), 9,61-6,37 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,15-8,05 (m, 2H), 7,69 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 4H), 7,26-7,16 (m, 2H), 6,99 (s, 2H), 6,24 (s, 1H), 5,04-4,51 (m, 4H), 4,44 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 4,14 (dd,  $J = 11,9, 5,4$  Hz, 2H), 3,68 (d,  $J = 11,2$  Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,07-3,01 (m, 1H), 2,10-1,76 (m, 4H), 1,35 (t,  $J = 6,5$  Hz, 3H), 1,06 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,253$  мин,  $m/z$  обнаружено 893,7  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

### Соединение 031



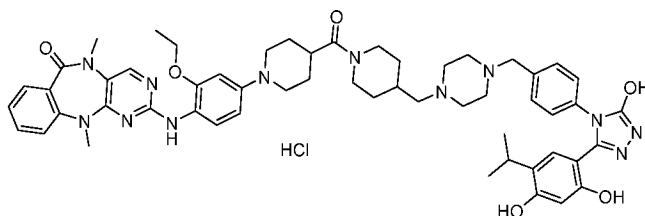
**1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5Н-бензо[е]пиримидо[5,4-  
b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)-N-(4-(3-(5-этил-2,4-**

**5** **дигидроксифенил)-5-гидроксипиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.**

**(трифторметил)бензил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12,01 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,17-7,96 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,54-7,43 (m, 4H), 7,26-7,16 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,71-4,27 (m, 6H), 4,12 (dd, *J* = 14,0, 6,7 Hz, 2H), 3,68 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,35 (d, *J* = 30,0 Hz, 6H), 2,44-2,33 (m, 4H), 2,05-1,76 (m, 3H), 1,34 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,26-1,14 (m, 1H), 1,05 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,167 мин, *m/z* обнаружено 879,7 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

### Соединение 032

15



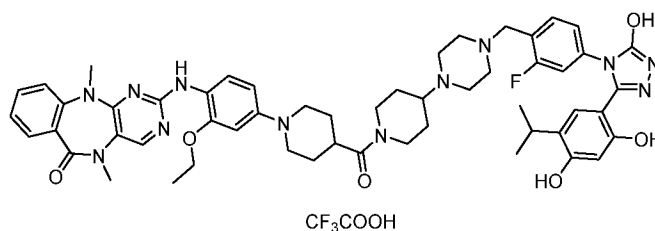
**2-((4-(4-(4-((4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидроксипиперидин-4-карбоксамид)-5-гидроксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-2-этоксифенил)амино)-5,11-диметил-5,11-дигидро-6Н-**

20

**бензо[е]пиримидо[5,4-*b*][1,4]дiazепин-6-он, гидрохлорид.** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,95 (s, 1H), 9,50 (d, *J* = 95,9 Hz, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,20-7,94 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,51-7,38 (m, 3H), 7,26-7,16 (m, 4H), 7,10-6,87 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,29-4,66 (m, 4H), 4,39 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,13 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,99 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,66 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,32 (s, 4H), 3,18-2,81 (m, 8H), 2,45-2,30 (m, 2H), 2,06-1,92 (m, 1H), 1,90-1,64 (m, 7H), 1,34 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,27-1,20 (m, 1H), 1,17-1,06 (m, 1H), 0,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 9H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,060 мин, *m/z* обнаружено 991,4 [M-HCl+H]<sup>+</sup>.

25

### Соединение 033



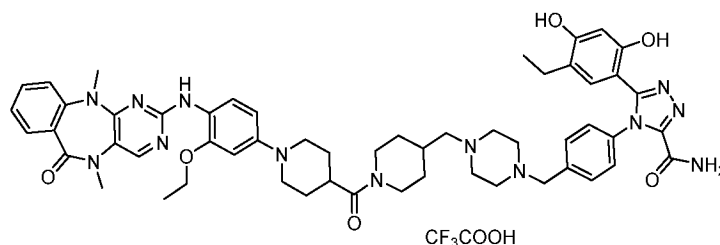
5

**2-((4-(4-(4-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)-2-фторбензил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-2-этоксифенил)амино)-5,11-диметил-5,11-дигидро-6H-**

**бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-6-он, трифторуксусная кислота. <sup>1</sup>H NMR**

10 (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,99 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,09 (s, 3H), 7,69 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,47-7,39 (m, 1H), 7,28-7,09 (m, 4H), 7,01 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,12 (d, *J* = 6,3 Hz, 4H), 3,67 (m, 6H), 3,39 (s, 6H), 3,31 (s, 3H), 3,16-2,92 (m, 8H), 2,08 (m, 2H), 1,80 (s, 4H), 1,51 (s, 2H), 1,34 (m, 4H), 1,02 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,180 мин, m/z обнаружено  
15 996,0 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

### Соединение 034



20

**4-(4-((4-((1-(1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(5-этил)-2,4-дигидроксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,**

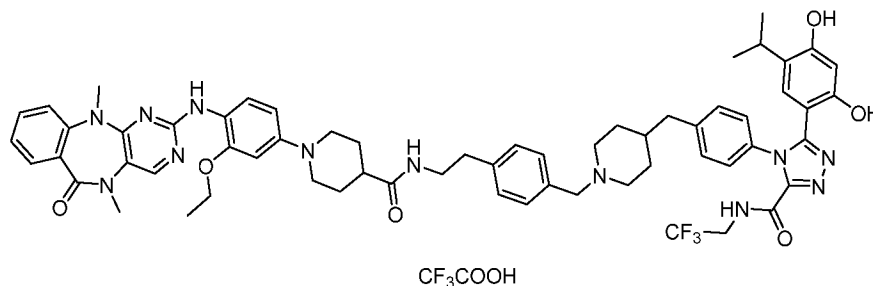
25 DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,64 (s, 1H), 8,36-8,32 (m, 2H), 8,09-8,08 (m, 2H), 7,68-7,73 (m, 2H), 7,53-7,16 (m, 8H), 6,91-6,75 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,39-4,38 (m, 1H), 4,15-4,10 (m, 2H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,68-3,65 (m, 2H), 3,39 (s, 4H), 3,32 (s, 4H), 3,11-2,89 (m, 6H), 2,53-2,35 (m, 5H), 2,41-2,22 (m, 3H), 1,80-1,73 (m, 8H), 1,34 (m, 4H), 1,02 (m, 2H),



0,85-0,84 (m, 4H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,060$  мин,  $m/z$  обнаружено 1004,4  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

### Соединение 035

5

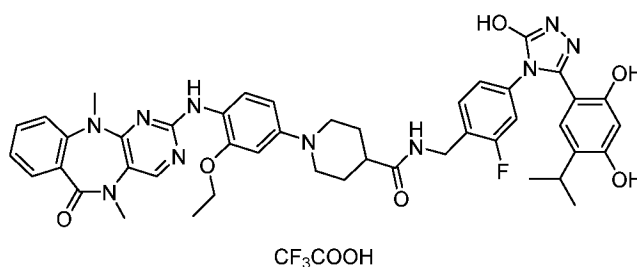


**N-(4-((4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-((2,2,2-**

10 **ил)метил)фенетил)-1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.**  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  9,78 (s, 1H), 9,61 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,95 (s, 3H), 7,68-7,67 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,50-7,17 (m, 13H), 6,59 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,24-4,23 (m, 2H), 4,11-4,07 (m, 4H), 3,99-3,90 (m, 4H), 15 3,65-3,62 (m, 3H), 3,38-3,29 (m, 9H), 2,91-2,74 (m, 5H), 2,55-2,54 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,77-1,70 (m, 5H), 1,33-1,24 (m, 5H), 0,82-0,81 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,230$  мин,  $m/z$  обнаружено 1135,3  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

### Соединение 036

20

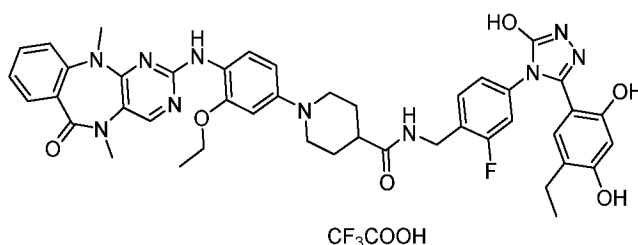


**N-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)-2-**

25 **фторбензил)-1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин -4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.**  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  11,96 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,28-7,99 (m, 2H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,29-6,93 (m, 9H), 6,25 (s, 1H), 4,31 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 4,16-4,11 (m, 2H),

3,67 (d,  $J = 12$  Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,04-3,00 (m, 2H), 1,99-1,78 (m, 4H), 1,35 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,24 (s, 2H), 1,04 (d,  $J = 7,2$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,366$  мин,  $m/z$  обнаружено 843,8  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

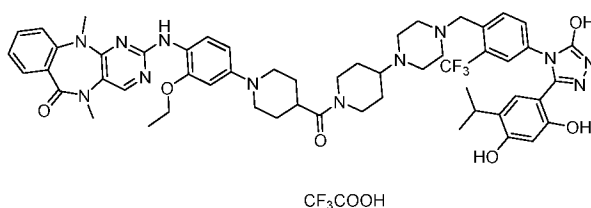
## 5 Соединение 037



**1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)-N-(4-(3-(5-этил-2,4-**

**10** **дигидроксифенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)-2-фторбензил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.**  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  11,95 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,20-8,01 (m, 2H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,27-6,95 (m, 8H), 6,25 (s, 1H), 4,30 (d,  $J = 5,2$  Hz, 2H), 4,16-4,11 (m, 2H), 3,67 (d,  $J = 12$  Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,43-2,37 (m, 3H), 1,96-  
**15** 1,73 (m, 4H), 1,35 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,24 (s, 2H), 1,04 (d,  $J = 7,6$  Hz, 4H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,327$  мин,  $m/z$  обнаружено 829,8  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

## Соединение 038



**20**

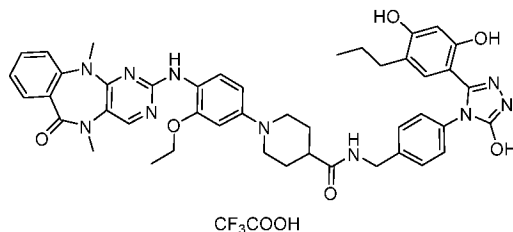
**2-((4-(4-(4-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-2-этоксифенил)амино)-5,11-диметил-5,11-дигидро-**

**25** **6H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-6-он, трифторуксусная кислота.**  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  12,02 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,86-7,65 (m, 5H), 7,49-7,42 (m, 3H), 7,24-7,14 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,61 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 6,51-6,47 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,42-4,38 (m, 1H), 4,08-3,98 (m, 3H), 3,67-3,55 (m, 5H), 3,78 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,03-2,99 (m, 2H), 2,73-2,54 (m, 4H), 2,51 (s, 2H), 2,39-2,35 (m,

4H), 1,85-1,62 (m, 6H), 1,29 (t,  $J = 6,8$  Hz, 4H), 1,24-1,15 (m, 3H), 1,01 (d,  $J = 7,2$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,367$  мин,  $m/z$  обнаружено 1046,0  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

### Соединение 039

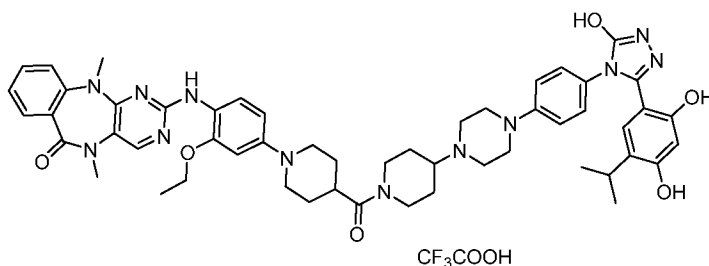
5



**N-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-пропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)-1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-  
10 b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбоксамид,**

**трифторуксусная кислота.**  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  11,87 (s, 1H), 9,58-9,26 (m, 2H), 8,56-8,34 (m, 2H), 8,30-7,95 (m, 2H), 7,69 (dd,  $J = 7,6$  Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,55-7,47 (m, 1H), 7,28-7,08 (m, 7H), 6,86 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,31-4,24 (m, 4H), 4,18-4,11 (m, 4H), 3,71-3,61 (m, 2H), 3,44-3,26 (m, 7H), 2,37-2,29 (m, 2H), 1,97 (s, 4H), 1,48-1,32 (m, 5H),  
15 0,83-0,77 (m, 3H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,240$  мин,  $m/z$  обнаружено 825,3  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

### Соединение 040



20

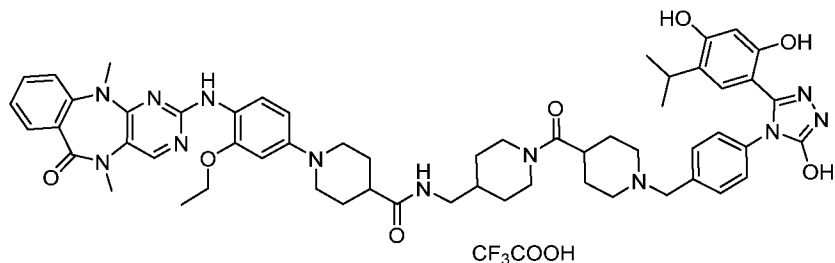
**2-((4-(4-(4-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-  
триазол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-2-  
этоксифенил)амино)-5,11-диметил-5,11-дигидро-6H-бензо[e]пиримидо[5,4-  
25 b][1,4]дiazепин-6-он, трифторуксусная кислота.**  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$

11,87 (s, 1H), 9,74-9,36 (m, 3H), 8,35 (s, 1H), 8,14-7,84 (m, 2H), 7,68 (dd,  $J = 7,6$  Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,26-7,00 (m, 6H), 6,90-6,65 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 4,67-4,47 (m, 3H), 4,24-4,08 (m, 4H), 3,94-3,84 (m, 2H), 3,74-3,50 (m, 6H), 3,39 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,23-3,09 (m, 3H), 3,02-2,91 (m, 4H), 2,22-2,08 (m, 2H), 1,79 (s, 4H), 1,66-1,43 (m,

2H), 1,37-1,30 (m, 3H), 0,96 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,206$  мин,  $m/z$  обнаружено 964,0  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

### Соединение 041

5



**N-((1-(1-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)-1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-**

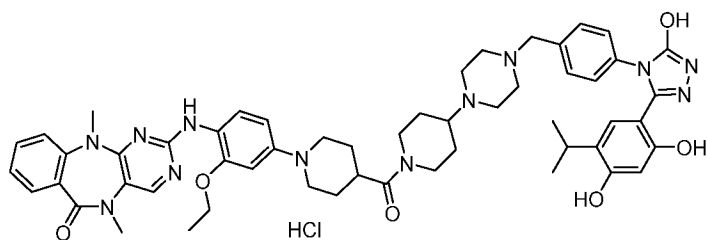
10

**этоксифенил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.**  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  11,91 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,89-7,77 (m, 3H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,54-7,45 (m, 1H), 7,29 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,23 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,19-7,10 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,63-6,59 (m, 1H), 6,52-6,47 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,41-4,32 (m, 1H), 4,12-4,02 (m, 2H), 3,96-3,85 (m, 1H), 3,71-3,60 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,02-2,89 (m, 4H), 2,84-2,74 (m, 2H), 2,71-2,56 (m, 3H), 2,29-2,21 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,85-1,41 (m, 14H), 1,29 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 0,93 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,035$  мин,  $m/z$  обнаружено 1033,4  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

15

20

### Соединение 042



**2-(((4-(4-(4-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-**

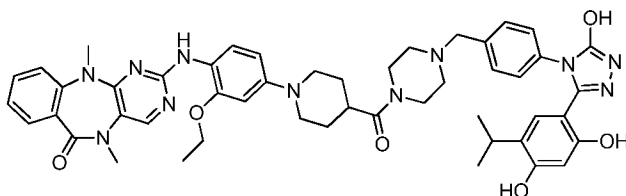
25

**триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-2-этоксифенил)амино)-5,11-диметил-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-6(11H)-он, гидрохлорид.**  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  11,98 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,74-7,58 (m, 4H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,31-7,17 (m, 4H), 6,93 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,59-4,53 (m, 1H), 4,45-4,33 (m,

2H), 4,23-4,12 (m, 3H), 3,80-3,45 (m, 12H), 3,40 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,20-3,08 (m, 2H), 3,05-2,99 (m, 1H), 2,70-2,54 (m, 2H), 2,35-2,10 (m, 4H), 1,98-1,82 (m, 2H), 1,76-1,64 (m, 1H), 1,61-1,49 (m, 1H), 1,40 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,04 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H). LC-MS(ESI):  $R_T = 1,031$  мин,  $m/z$  обнаружено 977,3  $[M-HCl+H]^+$ .

5

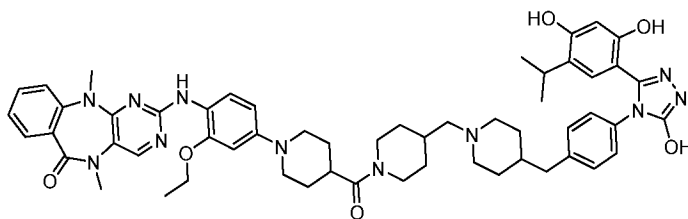
**Соединение 043**



HCl

10 **2-((4-(4-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-2-этоксифенил)амино)-5,11-диметил-5,11-дигидро-6H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-6-он, гидрохлорид.**  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13,02 (s, 1H), 11,92 (d,  $J = 50,0$  Hz, 2H), 9,94-9,24 (m, 1H), 8,49 (d,  $J = 28,4$  Hz, 2H), 8,26 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,72-7,45 (m, 6H), 7,30-7,19 (m, 4H), 6,91 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,49-4,16 (m, 6H), 3,76-3,53 (m, 5H), 3,41 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,29 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 3,23-3,12 (m, 2H), 3,10-2,89 (m, 3H), 2,29 (s, 2H), 1,94 (s, 2H), 1,40 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,03 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,080$  мин,  $m/z$  обнаружено 894,3  $[M-HCl+H]^+$ .

20 **Соединение 044**

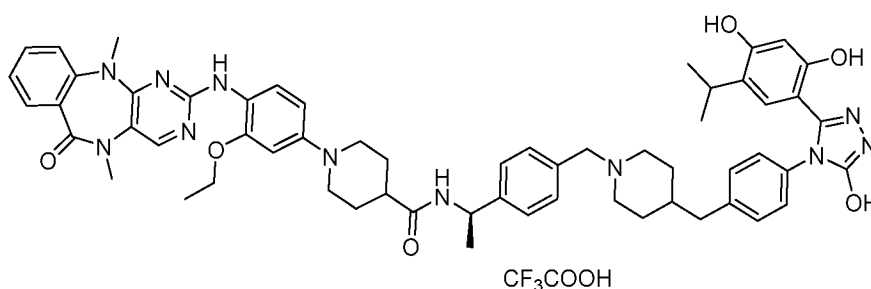


HCl

25 **2-((4-(4-(4-((4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-2-этоксифенил)амино)-5,11-диметил-5,11-дигидро-6H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-6-он, гидрохлорид.**  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,93 (s, 1H), 9,64 (m, 3H), 8,42 (s, 1H), 8,28 (s, 2H), 7,70 (d,  $J = 7,7$  Hz,

1H), 7,52 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 7,27 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,19 (t,  $J = 7,8$  Hz, 3H), 7,12 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 6,77 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,21-4,15 (m, 4H), 3,99 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,01-2,89 (m, 3H), 2,81 (s, 2H), 2,68-2,54 (m, 3H), 2,10 (s, 2H), 1,87 (m, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,39 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,24 (s, 1H), 1,17 (s, 1H), 1,04 (s, 1H), 0,97-0,93 (m, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,100$  мин,  $m/z$  обнаружено 990,4  $[M-HCl+H]^+$ .

### Соединение 045



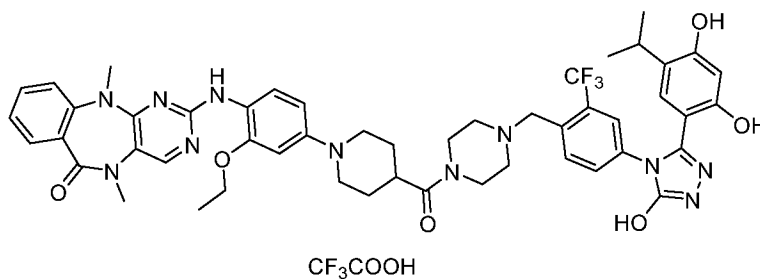
10

**(R)-N-(1-(4-((4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)этил)-1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-**

**этоксифенил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  11,92 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,42-8,35 (m, 2H), 8,07-7,95 (m, 2H), 7,68 (dd,  $J = 8,0, 1,2$  Hz, 1H), 7,55-7,34 (m, 5H), 7,25-7,09 (m, 6H), 6,92-6,67 (m, 2H), 6,26 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 4,97-4,93 (m, 1H), 4,37-4,08 (m, 4H), 3,70-3,65 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,35-3,31 (m, 5H), 3,14-2,66 (m, 4H), 2,48-2,30 (s, 4H), 2,02-1,63 (m, 7H), 1,41-1,24 (m, 9H), 0,94 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,345$  мин,  $m/z$  обнаружено 1027,0  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

20

### Соединение 046

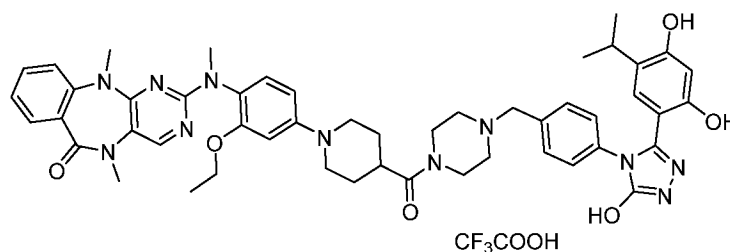


25

2-((4-(4-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-2-этоксифенил)амино)-5,11-диметил-5,11-дигидро-6H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-6-он, трифторуксусная кислота.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,07 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,23-7,95 (m, 2H), 7,85 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,71-7,49 (m, 4H), 7,26-7,16 (m, 2H), 7,01-6,89 (m, 2H), 6,25 (s, 1H), 4,72-4,54 (m, 4H), 4,13 (q,  $J = 6,8$  Hz, 4H), 3,67 (d,  $J = 10,8$  Hz, 4H), 3,36 (d,  $J = 29,2$  Hz, 8H), 3,12-2,81 (m, 4H), 1,85 (s, 4H), 1,35 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,04 (d,  $J = 6,8$  Hz, 7H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,320$  мин,  $m/z$  обнаружено 962,3  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

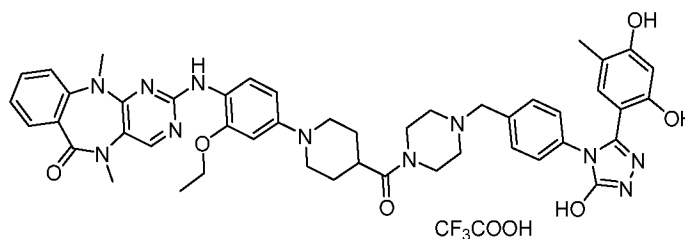
10

**Соединение 047**



15 2-((4-(4-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-2-этоксифенил)(метил)амино)-5,11-диметил-5,11-дигидро-6H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-6-он, трифторуксусная кислота.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, CD $_3$ OD):  $\delta$  7,96 (s, 1H), 7,79-7,76 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 3H), 7,40 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,26-7,21 (m, 4H), 6,89-6,76 (m, 3H), 6,22 (s, 1H), 4,39 (m, 3H), 4,08-4,03 (m, 3H), 3,96-3,80 (m, 4H), 3,49-3,43 (m, 9H), 3,11-3,05 (m, 4H), 1,99-1,91 (s, 4H), 1,32-1,41 (m, 5H), 1,21 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H), 1,02 (d,  $J = 7,6$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,043$  мин,  $m/z$  обнаружено 908,5  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

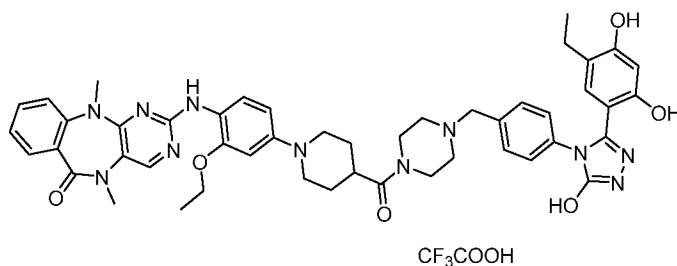
25 **Соединение 048**



2-((4-(4-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-2-этоксифенил)амино)-5,11-

диметил-5,11-дигидро-6Н-бензо[е]пиримидо[5,4-*b*][1,4]дiazепин-6-он,  
трифторуксусная кислота.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  11,89 (s, 1H), 9,57 (s,  
5 1H), 9,32 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,68-7,65 (m, 1H),  
7,51-7,46 (m, 1H), 7,30-7,11 (m, 6H), 6,90 (s, 1H), 6,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,50-6,47 (m,  
1H), 6,23 (s, 1H), 4,09-4,03 (m, 2H), 3,67-3,64 (m, 2H), 3,53-3,47 (m, 6H), 3,38 (s, 3H),  
3,31 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,73-2,67 (m, 3H), 2,37-2,28 (m, 4H), 1,95 (s, 3H), 1,67-1,71 (m,  
4H), 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LCMS (ESI):  $R_T$  = 1,041 мин, *m/z* обнаружено 866,3 [*M*-  
10 CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

#### Соединение 049



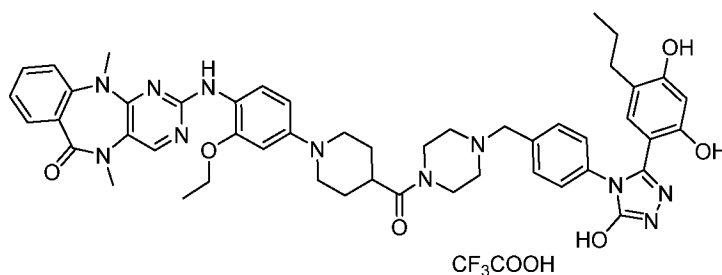
15

2-((2-этокси-4-(4-(4-(4-(3-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-

триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)-5,11-

диметил-5,11-дигидро-6Н-бензо[е]пиримидо[5,4-*b*][1,4]дiazепин-6-он,  
трифторуксусная кислота.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  11,98 (s, 1H), 10,05 (s,  
20 1H), 9,62 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 9,34 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,10-8,18 (m, 2H),  
7,70-7,67 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 3H), 7,29-7,10 (m, 5H), 6,98-6,68 (m, 3H), 6,24 (s, 1H),  
4,34 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,14-4,08 (m, 3H), 3,70-3,66 (m, 2H), 3,39 (s, 4H), 3,31 (s, 4H),  
3,13-2,90 (m, 5H), 2,45-2,33 (m, 2H), 1,82 (s, 5H), 1,33 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,02 (t, *J* = 7,8  
25 Hz, 4H). LCMS (ESI):  $R_T$  = 1,076 мин, *m/z* обнаружено 880,3 [*M*-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

#### Соединение 050

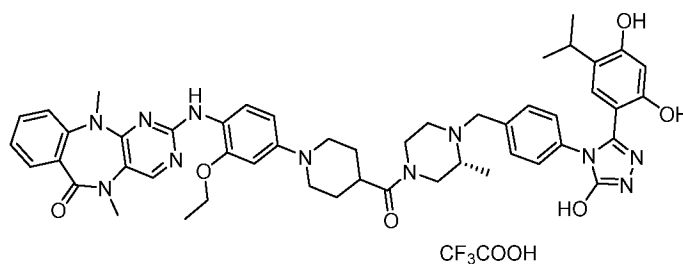




2-((4-(4-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-пропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-2-этоксифенил)амино)-5,11-

5 **трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,89 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,67 (dd,  $J = 7,6, 1,6$  Hz, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,31-7,10 (m, 6H), 6,79 (s, 1H), 6,61 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 6,49 (dd,  $J = 8,8, 2,0$  Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,11-4,03 (m, 2H), 3,70-3,62 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,31-3,25 (m, 4H), 2,79-2,62 (m, 3H), 2,41-2,25 (m, 7H), 1,72-1,63 (m, 4H), 1,44-1,35 (m, 2H), 1,32-1,26 (m, 3H), 0,80-0,74 (m, 3H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,198$  мин,  $m/z$  обнаружено 894,9  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

### Соединение 051



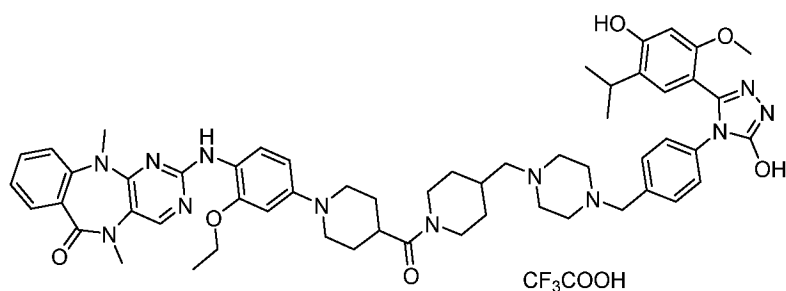
15

(R)-2-((4-(4-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)-3-метилпиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-2-этоксифенил)амино)-5,11-диметил-5,11-дигидро-6Н-бензо[e]пиримидо[5,4-

20 **b][1,4]дiazепин-6-он, трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,98 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,05-7,82 (m, 1H), 7,71-7,65 (m, 1H), 7,59-7,43 (m, 3H), 7,33-6,85 (m, 6H), 6,78-6,54 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,13-4,05 (m, 5H), 3,73-3,63 (m, 4H), 3,41-3,27 (m, 9H), 3,10-2,75 (m, 7H), 1,83-1,66 (m, 4H), 1,52-1,28 (m, 7H), 1,06-0,97 (m, 7H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,042$  мин,  $m/z$  обнаружено 908,3  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

25

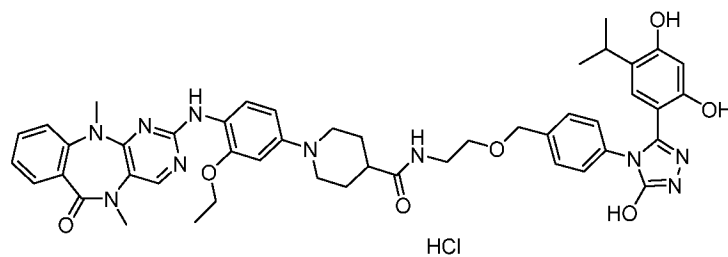
### Соединение 052



2-((2-этоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-

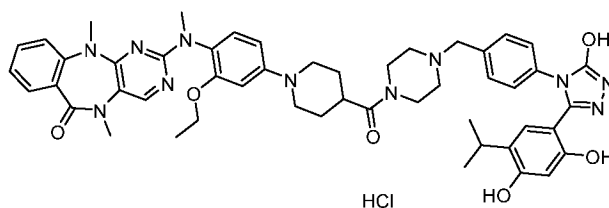
5 1-карбонил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)-5,11-диметил-5,11-дигидро-6Н-бензо[е]пиримидо[5,4-б][1,4]диазепин-6-он, трифторуксусная кислота.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,23 (s, 1H), 8,10 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,35 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,25-7,11 (m, 5H), 6,69-6,59 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 5,36-5,31 (m, 1H), 4,60 (s, 3H), 4,57-4,50 (m, 1H), 4,16-4,04 (m, 3H), 3,67-3,56 (m, 4H), 3,47 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,21-3,11 (m, 3H), 2,83-2,72 (m, 3H), 2,63-2,48 (m, 7H), 2,33-2,26 (m, 2H), 2,21-2,15 (m, 1H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,82-1,78 (m, 7H), 1,43 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,16 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,163$  мин,  $m/z$  обнаружено 1005,4 [ $\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}$ ] $^+$ .

### 15 Соединение 053



20 N-(2-((4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)окси)этил)-1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5Н-бензо[е]пиримидо[5,4-б][1,4]диазепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбоксамид, гидрохлорид.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO):  $\delta$  11,92 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,36 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,41 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 8,20-8,13 (m, 2H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,34-7,14 (m, 7H), 6,85 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,47 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 4,18-4,13 (m, 2H), 3,64-3,55 (m, 8H), 3,54-3,45 (m, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,31-3,27 (m, 2H), 3,01-2,97 (m, 1H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,38-1,33 (m, 4H), 0,98 (d,  $J = 7,6$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,341$  мин,  $m/z$  обнаружено 870,0 [ $\text{M}-\text{HCl}+\text{H}$ ] $^+$ .

### Соединение 054



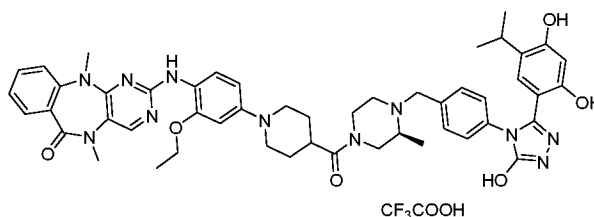
5

**2-((4-(4-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-2-этоксифенил)(метил)амино)-5,11-диметил-5,11-дигидро-6H-**

**бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-6-он, гидрохлорид.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,98 (s, 1H), 11,33-10,48 (m, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,68-7,47 (m, 5H), 7,28-7,14 (m, 6H), 6,89 (s, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,48-4,46 (m, 1H), 4,33-4,30 (m, 2H), 4,20 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 4,06-3,91 (m, 4H), 3,64-3,48 (m, 3H), 3,34-3,31 (m, 9H), 3,23-2,85 (m, 5H), 1,88-1,80 (m, 4H), 1,09-0,97 (m, 10H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,084$  мин,  $m/z$  обнаружено 908,4  $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$ .

15

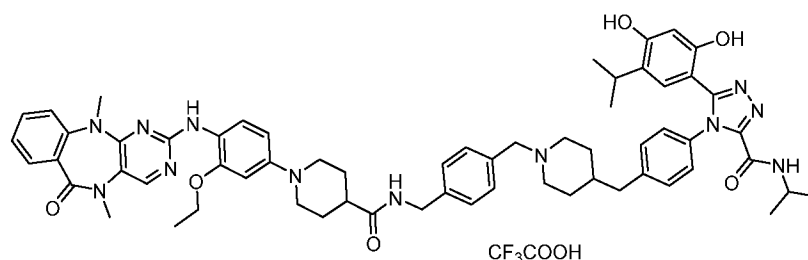
### Соединение 055



**(S)-2-((4-(4-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)-3-метилпиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-2-этоксифенил)амино)-5,11-диметил-5,11-дигидро-6H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-6-он, трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,93 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,87-7,13 (m, 11H), 6,78-6,48 (m, 3H), 6,27 (s, 1H), 4,07 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,92-3,62 (m, 5H), 3,38 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,28 (s, 1H), 3,10-2,91 (m, 2H), 2,87-2,61 (m, 3H), 2,45-2,32 (m, 1H), 2,15-1,94 (m, 1H), 1,77-1,59 (m, 4H), 1,31-1,23 (m, 5H), 1,07 (dd,  $J = 31,7, 5,4$  Hz, 2H), 0,95 (d,  $J = 6,0$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,060$  мин,  $m/z$  обнаружено 908,4  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

25

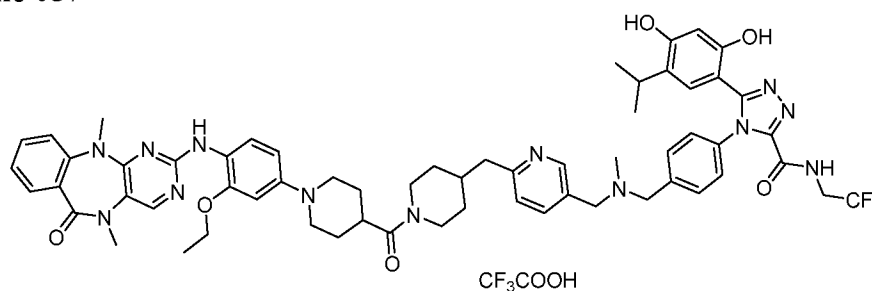
### Соединение 056



**N-(4-((4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-(изопропилкарбамоил)-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-1-ил)метил)бензил)-1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,62 (d, *J* = 24 Hz, 1H), 9,79 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 8,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,40-8,32 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,51-7,4 (m, 1H), 7,35-7,14 (m, 10H), 6,63-6,37 (m, 2H), 6,51 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,27-4,05 (m, 5H), 3,95-3,86 (m, 1H), 3,68 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,96-2,72 (m, 3H), 2,70-2,59 (m, 2H), 2,58-2,52 (m, 2H), 2,39-2,27 (m, 2H), 2,04-1,92 (m, 1H), 1,85-1,66 (m, 5H), 1,65-1,52 (m, 3H), 1,31-1,23 (m, 6H), 1,11-1,06 (m, 5H), 0,80 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,330 мин, m/z обнаружено 1082,2 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

15

### Соединение 057



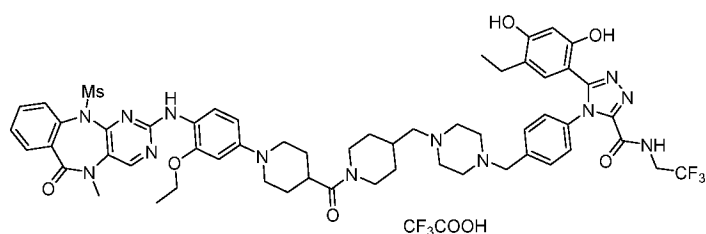
**5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-4-(4-(((6-(((1-(1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)(метил)амино)метил)фенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота.** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,03 (s, 1H), 9,87-9,64 (m, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,12-7,87 (m, 3H), 7,6 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,67-7,40 (m, 7H), 7,27-7,16 (m, 2H), 6,99-6,76 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 4,56-4,36 (m, 6H), 4,12 (dd, *J* = 13,7, 6,0 Hz, 3H), 4,01-3,92 (m, 4H), 3,66 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,39

25

(s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,09-2,86 (m, 3H), 2,81-2,86 (m, 2H), 2,57-2,51 (m, 3H), 2,11-1,97 (m, 1H), 1,94-1,80 (m, 4H), 1,72-1,55 (m, 2H), 1,34 (t,  $J = 6,4$  Hz, 3H), 1,26-1,01 (m, 2H), 0,91 (d,  $J = 6,6$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,140$  мин,  $m/z$  обнаружено 1136,4  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

5

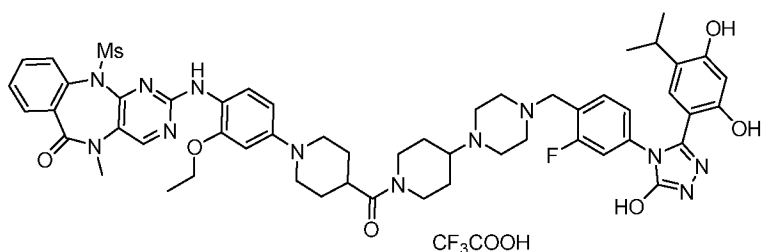
### Соединение 058



10 **4-(4-((4-((1-(1-(3-этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота.**  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,67-9,63(m, 2H), 8,85 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,76-7,74 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,60-7,59 (d,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 7,48-7,34 (m, 6H), 6,87-6,68 (m, 3H), 6,31 (s, 1H), 4,42-4,27 (m, 3H), 4,14-4,10 (m, 8H), 3,69 (m, 6H), 3,46 (s, 3H), 3,09-2,86 (m, 9H), 2,57-2,47 (m, 2H), 2,30-2,24 (m, 2H), 2,01 (s, 1H), 1,77-1,71 (m, 6H), 1,19 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,18-0,90 (m, 2H), 0,89 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,200$  мин,  $m/z$  обнаружено 1149,9  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

20

### Соединение 059

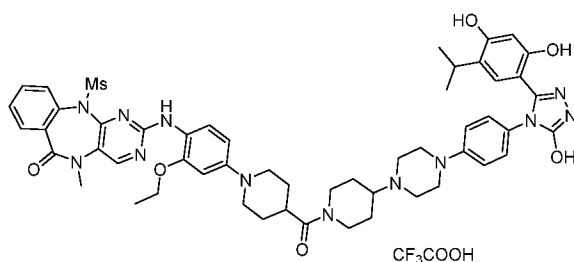


25 **2-((4-(4-(4-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)-2-фторбензил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-2-этоксифенил)амино)-5-метил-11-(метилсульфонил)-5,11-дигидро-6H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-6-он, трифторуксусная кислота.**  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,00 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,63 (s, 1H),

7,76-7,74 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,59-7,40 (m, 3H), 7,14-7,11 (m, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,55-4,52 (m, 2H), 4,05-4,02 (m, 3H), 3,69-3,60 (m, 8H), 3,46-3,41 (m, 3H), 3,16-2,84 (m, 9H), 2,06 (m, 2H), 1,74 (s, 3H), 1,28-1,17 (m, 8H), 1,20 (t,  $J = 6,4$  Hz, 3H), 1,01 (d,  $J = 6,9$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,210$  мин,  $m/z$  обнаружено

5 1058,9  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

### Соединение 060



10

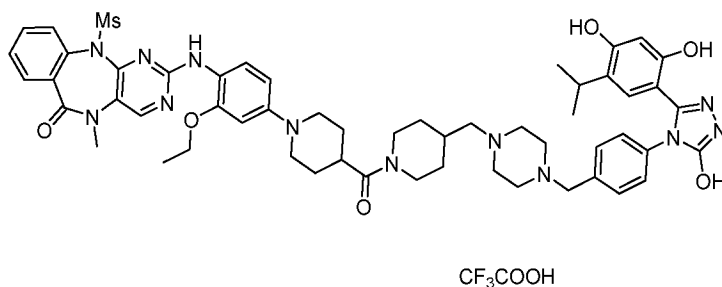
**2-((4-(4-(4-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-2-этоксифенил)амино)-5-метил-11-(метилсульфонил)-5,11-дигидро-6H-**

15 **бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-6-он, трифторуксусная кислота.**  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,88 (s, 1H), 9,62 (m, 2H), 9,43 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,76-7,74 (m, 1H), 7,59-7,58 (m, 2H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,10-7,00 (m, 4H), 6,78-6,52 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 4,60-4,50 (m, 1H), 4,25-3,54 (m, 15H), 3,46 (s, 3H), 3,21-2,75 (m, 8H), 2,15 (m, 2H), 1,73-1,45 (m, 6H), 1,19 (t,  $J = 6,4$  Hz, 3H), 0,94 (d,  $J = 6,9$  Hz, 6H).

LCMS (ESI):  $R_T = 1,150$  мин,  $m/z$  обнаружено 1028,1  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

20

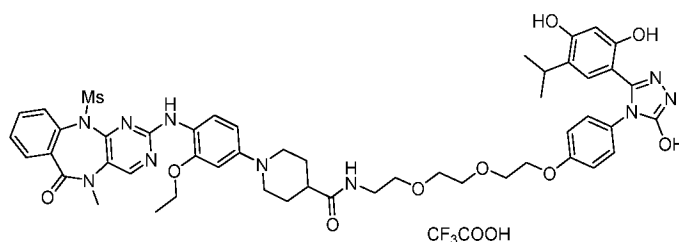
### Соединение 061



25 **2-((4-(4-(4-((4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-2-этоксифенил)амино)-5-метил-11-(метилсульфонил)-5,11-дигидро-6H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]diazепин-6-он, трифторуксусная кислота.**  $^1H$  NMR

(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,97 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,60-7,20 (m, 8H), 6,78-6,68 (m, 3H), 6,26 (s, 1H), 4,43-4,31 (m, 1H), 4,07-3,99 (m, 4H), 3,90-3,80 (s, 3H), 3,70 (s, 8H), 3,46 (s, 4H), 3,06-2,81 (m, 11H), 2,02-1,90 (m, 1H), 1,88-1,72 (m, 6H), 1,23-1,18 (m, 4H), 0,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 7H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,043 мин, m/z обнаружено 1054,9 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

### Соединение 062



10

**N-(2-(2-(2-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)фенокси)этоксид)этоксид)этил)-1-(3-этоксид)-4-((5-метил-11-**

**(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота. <sup>1</sup>H NMR**

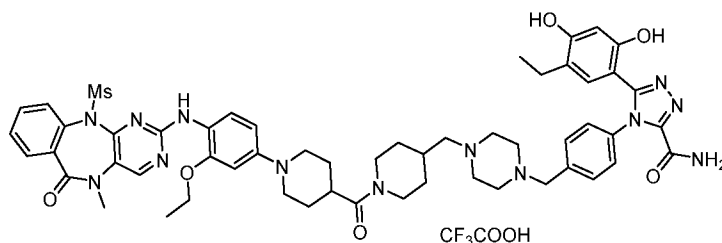
15

(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,88 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,01-7,96 (m, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,95-6,72 (m, 5H), 6,26 (s, 1H), 4,08-4,03 (m, 4H), 3,74-3,66 (m, 9H), 3,47-3,40 (m, 10H), 3,23-3,17 (m, 4H), 3,00-2,96 (m, 2H), 2,42-2,33 (m, 1H), 1,82 (s, 4H), 1,23-1,18 (m, 4H), 0,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 7H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,253 мин, m/z обнаружено

20

1006,9 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

### Соединение 063



25

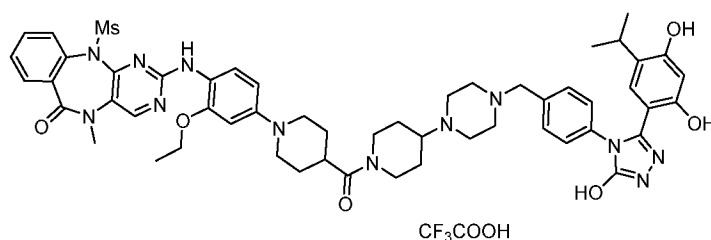
**4-(4-(((1-(1-(3-этоксид)-4-((5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-**

**карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(5-этил-2,4-**

**дигидроксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота.**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,39 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,74 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 7,59-7,57 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,35-7,25 (m, 5H), 6,59-6,47 (m, 3H), 6,32 (s, 1H), 4,41-4,37 (m, 1H), 4,03-3,96 (m, 3H), 3,72-3,63 (m, 5H), 3,49-3,45 (m, 6H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,77-2,70 (m, 4H), 2,39-2,27 (m, 7H), 2,24-2,08 (m, 5H), 1,78-1,67 (m, 7H), 1,17-1,13 (m, 3H), 1,03-0,95 (m, 1H), 0,83 (t,  $J = 7,2$  Hz, 4H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,118$  мин,  $m/z$  обнаружено 1069,2  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

### Соединение 064



10

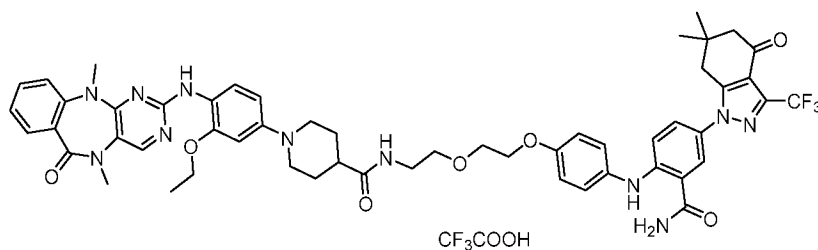
**2-((4-(4-(4-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-2-этоксифенил)амино)-5-метил-11-(метилсульфонил)-5,11-дигидро-6Н-**

**бензо[е]пиримидо[5,4-*b*][1,4]диазепин-6-он, трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,93 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,74 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,64-7,55 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 3H), 7,12 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,59-6,47 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 4,39 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1H), 4,06-3,97 (m, 3H), 3,70 (d,  $J = 11,6$  Hz, 5H), 3,44 (d,  $J = 12,4$  Hz, 6H), 3,34-3,30 (m, 4H), 3,05-2,93 (m, 2H), 2,82-2,66 (m, 4H), 2,46-2,23 (m, 4H), 1,86-1,58 (m, 6H), 1,38-1,13 (m, 5H), 0,94 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,150$  мин,  $m/z$  обнаружено 1042,2  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

20

### Соединение 065

25

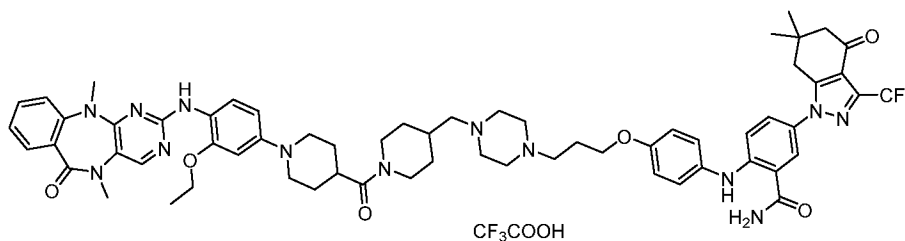




**N-(2-(2-(4-((2-карбамоил-4-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)фенил)амино)фенокси)этокси)этил)-1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.**

5 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,12 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,20-8,05 (м, 3H), 7,90 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,69 (дд, *J* = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,64-7,47 (м, 2H), 7,26-7,16 (м, 4H), 7,03-6,93 (м, 5H), 4,55-4,28 м, 4H), 4,16-4,08 (м, 5H), 3,74 (т, *Джс* = 4,4 Гц, 2H), 3,64 (д, *J* = 12,2 Гц, 2H), 3,51 (т, *J* = 5,6 Гц, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,32 (с, 3H), 3,26 (дд, *J* = 11,4, 5,8 Гц, 2H), 2,91 (с, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,88 (с, 3H), 1,35 (т, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,03 (с, 6H). LCMS (ESI):  
10 R<sub>T</sub> = 1,500 мин, m/z обнаружено 1030,4 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

### Соединение 066

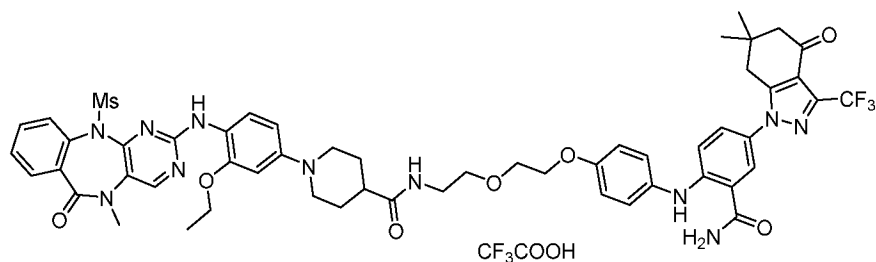


15

**5-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)-2-((4-(3-(4-((1-(1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пропокси)фенил)амино)бензамид, трифторуксусная**

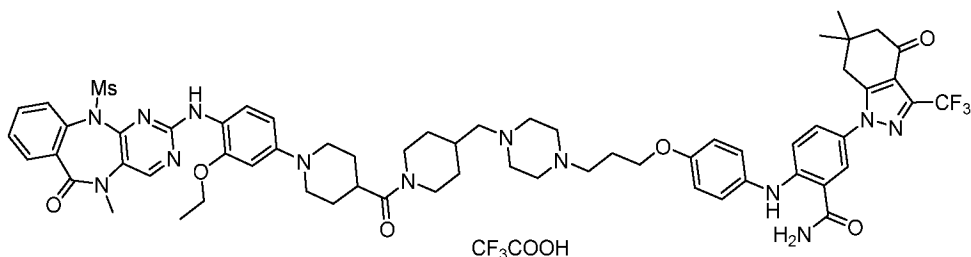
20 **кислота.** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,13 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16-8,07 (м, 1H), 7,91 (д, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,70-7,49 (м, 3H), 7,26-7,16 (м, 4H), 7,04-6,94 (м, 5H), 4,41 (д, *J* = 16,4 Hz, 2H), 4,22-3,83 (м, 18H), 3,67 (д, *J* = 10,4 Hz, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,15-2,04 (м, 2H), 1,97-1,67 (м, 8H), 1,34 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,13-0,93 (м, 9H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,180 мин, m/z обнаружено 1166,5 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.  
25

### Соединение 067



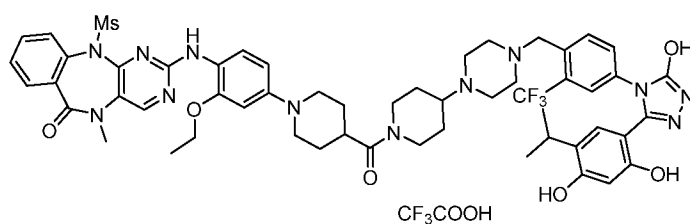
**N-(2-(2-(4-((2-карбамоил-4-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)фенил)амино)фенокси)этоксид)этил)-1-(3-этоксид-4-((5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,12 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,76-7,74 (m, 1H), 7,59-7,58 (m, 3H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 2H), 7,03-6,93 (m, 5H), 4,10-3,96 (m, 5H), 3,75-3,65 (m, 8H), 3,51-3,46 (m, 6H), 3,28-3,23 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,85-1,72 (m, 4H), 1,21-1,18(m, 3H), 1,03 (s, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,500$  мин,  $m/z$  обнаружено 1094,3 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

#### Соединение 068



**5-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)-2-(((4-(3-(4-((1-(1-(3-этоксид-4-((5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)пропокси)фенил)амино)бензамид, трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,13 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,91 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 3,8$  Hz, 3H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,25 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 7,04 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,00-6,91 (m, 3H), 4,41 (m, 2H), 4,11-3,95 (m, 13H), 3,70 (s, 6H), 3,46 (s, 3H), 3,11 (m, 8H), 2,92 (s, 3H), 2,89-2,79 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,00 (m, 4H), 1,76 (s, 6H), 1,19 (t,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 1,04 (s, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,160$  мин,  $m/z$  обнаружено 616,1 [1/2M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

### Соединение 069

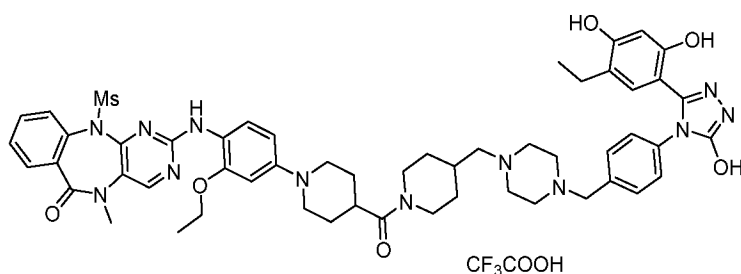


5

2-((4-(4-(4-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-  
триазол-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-  
карбонил)пиперидин-1-ил)-2-этоксифенил)амино)-5-метил-11-

10 (метилсульфонил)-5,11-дигидро-6Н-бензо[е]пиримидо[5,4-б][1,4]дiazепин-6-он,  
трифторуксусная кислота.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  12,04 (s, 1H), 9,69-9,35 (m,  
3H), 8,84 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 7,62-7,43 (m, 5H), 6,93 (s, 1H), 6,72  
(m, 2H), 6,25 (s, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,14-4,02 (m, 8H), 3,70 (s, 6H), 3,46 (s, 6H), 3,15-2,83  
(m, 9H), 2,10 (s, 2H), 1,76 (s, 4H), 1,19 (t,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 1,02 (d,  $J = 6,9$  Hz, 6H). LCMS  
15 (ESI):  $R_T = 1,100$  мин,  $m/z$  обнаружено 1109,3  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

### Соединение 070



20

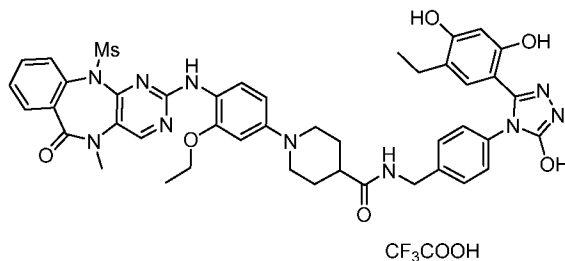
2-((2-этоксифенил)амино)-5-метил-11-(метилсульфонил)-5,11-дигидро-6Н  
25 бензо[е]пиримидо[5,4-б][1,4]дiazепин-6-он, трифторуксусная кислота.  $^1\text{H NMR}$

(400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  11,94 (s, 1H), 9,62-9,33 (m, 2H), 8,85 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,75 (d,  
 $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,60-7,20 (m, 8H), 6,87 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H), 6,86-6,64 (m, 1H), 6,24 (s, 1H),  
4,44-4,34 (m, 4H), 4,13-3,98 (m, 5H), 3,72-3,65 (m, 6H), 3,46-3,42 (m, 5H), 3,16-2,81 (m,  
8H), 2,43-2,31 (m, 4H), 1,97-1,93 (m, 1H), 1,78-1,68 (m, 6H), 1,19 (d,  $J = 6,8$  Hz, 4H), 0,98

(d,  $J = 7,6$  Hz, 5H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,004$  мин,  $m/z$  обнаружено 1041,4  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

### Соединение 071

5



**1-(3-этоксифенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.**

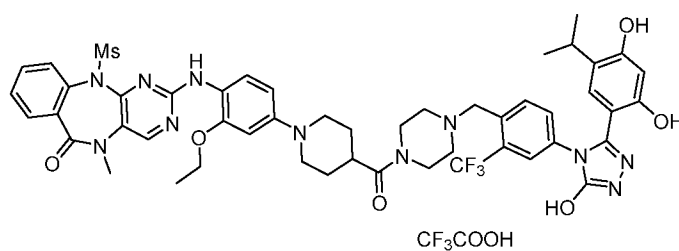
10

**1-(3-этоксифенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.**  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  11,89 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,35 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 3,6$  Hz, 2H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,22-7,10 (m, 4H), 6,90 (s, 1H), 7,84-6,70 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,27 (d,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 4,07-4,00 (m, 2H), 3,84-5,54 (m, 7H), 3,46 (s, 3H), 3,05-3,78 (m, 2H), 2,45-2,34 (m, 3H), 1,87-1,79 (m, 4H), 1,19 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H), 1,01 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,205$  мин,  $m/z$  обнаружено 875,2  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

15

### Соединение 072

20



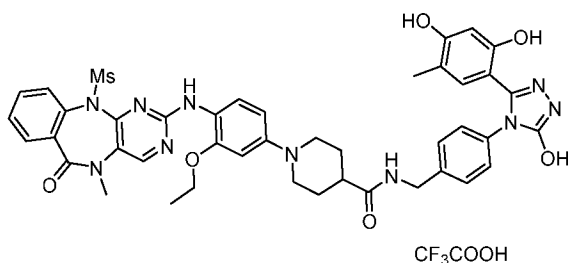
**2-((4-(4-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-2-**

25

**этоксифенил)амино)-5-метил-11-(метилсульфонил)-5,11-дигидро-6Н-бензо[е]пиримидо[5,4-б][1,4]дiazепин-6-он, трифторуксусная кислота.**  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  12,08 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,86-7,74 (m, 2H), 7,60-7,44 (s, 6H), 6,97 (s, 1H), 6,78-6,63 (m, 2H), 6,25 (s, 1H), 4,08-

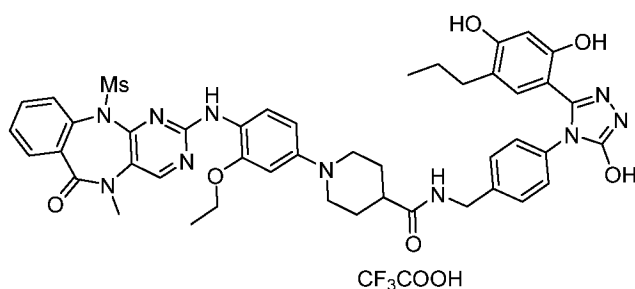
4,00 (m, 2H), 3,73-3,65 (m, 7H), 3,46-3,36 (m, 10H), 3,07-2,73 (m, 5H), 1,76 (s, 4H), 1,23-1,16 (m, 4H), 1,04 (d,  $J = 7,2$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,314$  мин,  $m/z$  обнаружено 1025,9  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

### 5 Соединение 073



10 **N-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)-1-(3-этоксифенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.**  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  11,87 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,48-8,40 (m, 1H), 7,75 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 4,0$  Hz, 2H), 7,52-7,39 (m, 2H), 7,23-7,09 (m, 4H), 6,94 (s, 1H), 6,85-6,60 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 4,30-4,24 (m, 2H), 4,10-3,99 (m, 2H), 3,75-3,64 (m, 6H), 3,46 (s, 3H), 3,02-2,82 (m, 2H), 2,44-2,38 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,92-1,74 (m, 4H), 1,22-1,15 (m, 3H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,063$  мин,  $m/z$  обнаружено 861,7  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

### 20 Соединение 074

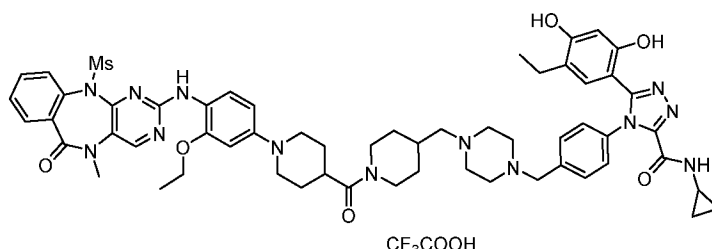


25 **N-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-пропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)-1-(3-этоксифенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.**  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  11,88 (s, 1H), 9,60-9,30 (m, 2H), 8,84 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,48-8,39 (m, 1H), 7,75 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 3,6$  Hz, 2H), 7,50-7,39 (m, 2H), 7,25-7,07 (m, 5H), 6,89-6,61 (m, 3H),

6,23 (s, 1H), 4,27 (d,  $J = 5,7$  Hz, 2H), 4,10-4,00 (m, 2H), 3,70 (s, 5H), 3,46 (s, 4H), 2,36-2,29 (m, 2H), 2,04-1,76 (m, 5H), 1,47-1,38 (m, 2H), 1,24-1,16 (m, 6H), 0,82-0,77 (m, 3H).

LCMS (ESI):  $R_T = 1,157$  мин,  $m/z$  обнаружено 889,6  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

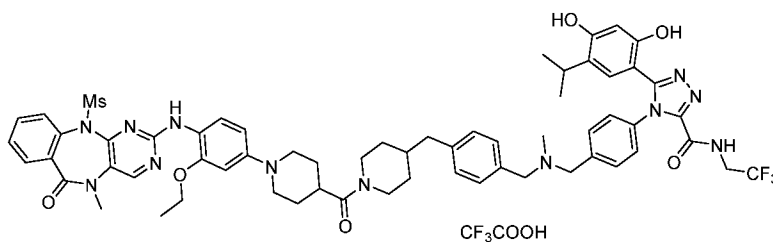
## 5 Соединение 075



**N-циклопропил-4-(4-((4-((1-(1-(3-этокси-4-((5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота.**  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,72 (s, 1H), 9,07 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,62-7,56 (m, 3H), 7,50-7,30 (m, 6H), 6,92-6,60 (m, 3H), 6,30 (s, 1H), 4,44-4,36 (m, 3H), 4,09-3,97 (m, 7H), 3,73-3,64 (m, 7H), 3,46 (s, 5H), 3,04-2,88 (m, 6H), 2,77-2,65 (m, 3H), 2,61-2,54 (m, 2H), 2,30-2,23 (m, 2H), 2,06-1,94 (m, 1H), 1,84-1,69 (m, 7H), 1,26-1,16 (m, 4H), 1,14-0,96 (m, 2H), 0,91-0,85 (m, 3H), 0,67-0,55 (m, 4H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,032$  мин,  $m/z$  обнаружено 1108,3  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

20

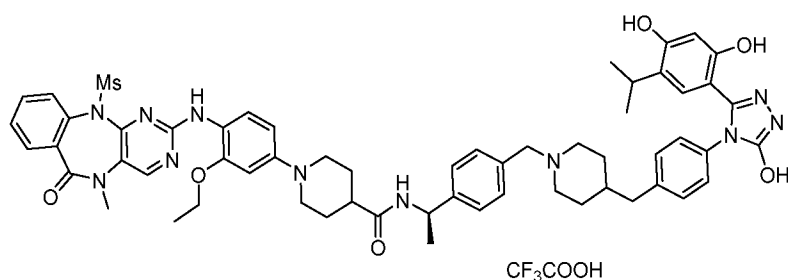
## Соединение 076



**5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-4-(4-(((4-((1-(1-(3-этокси-4-((5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)бензил)(метил)амино)метил)фенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота.**  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):

$\delta$  10,03-9,65 (m, 4H), 8,83 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,64-7,26 (m, 13H), 6,84-6,54 (m, 3H), 6,30 (s, 1H), 4,53-4,44 (m, 1H), 4,38 (d,  $J = 14,1$  Hz, 2H), 4,27-4,16 (m, 3H), 4,00-3,94 (m, 6H), 3,69 (s, 6H), 3,46 (s, 3H), 3,03-2,83 (m, 4H), 2,59-2,55 (m, 2H), 1,83-1,64 (m, 6H), 1,23-1,16 (m, 5H), 1,05-0,97 (m, 1H), 0,91 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,200$  мин,  $m/z$  обнаружено 600,5  $[M/2-CF_3COOH+H]^+$ .

### Соединение 077



10

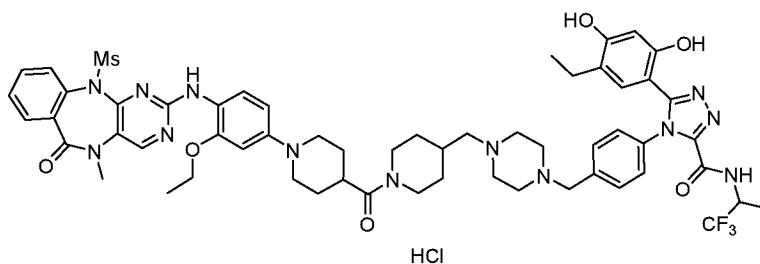
**(R)-N-(1-(4-((4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)этил)-1-(3-этокси-4-((5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.**

15

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  11,92 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,47-9,30 (m, 2H), 8,81 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,37 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 3,6$  Hz, 2H), 7,48-7,37 (m, 7H), 7,24-7,09 (m, 4H), 6,84-6,51 (m, 3H), 6,26 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 4,98-4,91 (m, 1H), 4,22 (d,  $J = 2,9$  Hz, 2H), 4,05-4,01 (m, 2H), 3,71-3,67 (m, 6H), 3,46 (s, 3H), 3,33 (d,  $J = 13,3$  Hz, 1H), 3,18-3,07 (m, 1H), 3,00 – 2,79 (m, 4H), 1,81-1,67 (m, 8H), 1,42-1,34 (m, 5H), 1,17 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 0,94 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,140$  мин,  $m/z$  обнаружено 1089,8  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

20

### Соединение 078



25

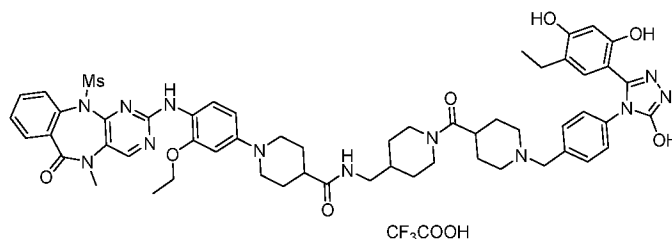
**4-(4-((4-((1-(1-(3-этокси-4-((5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-**

карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-

карбоксамид, гидрохлорид.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,73-9,61 (m, 2H), 8,85 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 3,6$  Hz, 2H), 7,49-7,32 (m, 6H), 6,84-6,63 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,68-4,60 (m, 1H), 4,44-4,36 (m, 2H), 4,33-4,14 (m, 6H), 4,08-,399 (m, 4H), 3,69 (s, 5H), 3,46 (s, 3H), 3,20-2,77 (m, 10H), 2,61-2,56 (m, 1H), 2,28 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,85-1,67 (m, 6H), 1,34 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 1,19 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,14-0,98 (m, 2H), 0,90 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,100$  мин,  $m/z$  обнаружено 1164,3  $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$ .

10

### Соединение 079

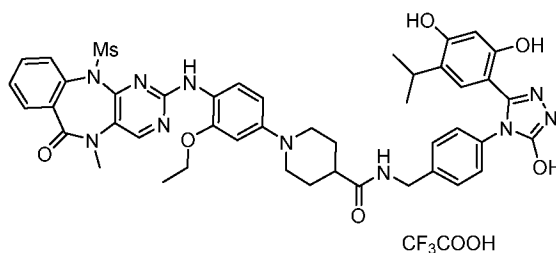


15 **1-(3-этоксипиперидин-4-((5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)-N-((1-(1-(4-(3-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперидин-4-**

**карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,97 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,60-7,44 (m, 4H), 7,38-7,16 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 6,67 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 4,30 (m, 3H), 4,07-4,00 (m, 2H), 3,70 (m, 7H), 3,46 (s, 3H), 3,28 (m, 4H), 2,93 (s, 7H), 2,37 (m, 7,3 Hz, 3H), 1,87-1,56 (m, 10H), 1,29-1,08 (m, 5H), 1,01 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,000$  мин,  $m/z$  обнаружено 1083,3  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

25

### Соединение 080

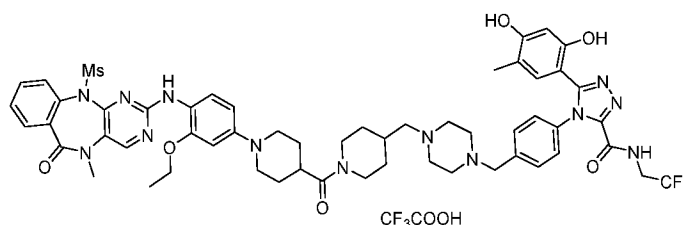




**N-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)-1-(3-этоксипиперидин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-**

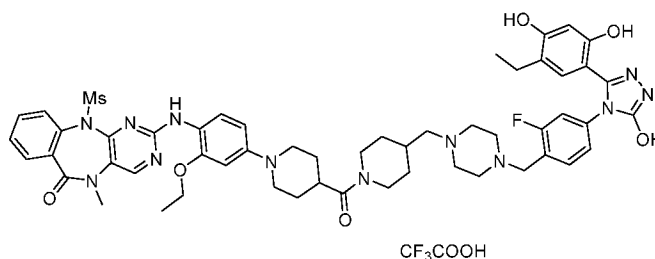
**5 карбоксамид, трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  11,90 (s, 1H), 9,58-9,36 (m, 2H), 8,86 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 3,6$  Hz, 2H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,24-7,11 (m, 4H), 6,88-6,69 (m, 3H), 6,24 (s, 1H), 4,28 (d,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 4,23-3,97 (m, 5H), 3,70 (s, 4H), 3,46 (s, 3H), 3,03-2,96 (m, 2H), 1,88 (s, 4H), 1,20 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,01 (d,  $J = 6,8$  Hz, 7H). LCMS (ESI):  $R_T =$   
 10 1,225 мин,  $m/z$  обнаружено 889,2  $[\text{M-CF}_3\text{COOH+H}]^+$ .

### Соединение 081



**15 5-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-4-(4-((1-(1-(3-этоксипиперидин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид,**  
 20 **трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  9,93-9,50 (m, 3H), 8,86 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,76 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 3,6$  Hz, 2H), 7,52-7,32 (m, 6H), 6,97-6,59 (m, 3H), 6,29 (s, 1H), 4,49-4,36 (m, 6H), 4,05-3,93 (m, 6H), 3,70 (s, 5H), 3,46 (s, 3H), 3,14-2,83 (m, 8H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,84-1,71 (m, 6H), 1,25-1,10 (m, 6H), 1,05-0,95 (m, 1H), 0,85-0,71 (m, 1H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,060$  мин,  $m/z$  обнаружено  
 25 1136,3  $[\text{M-CF}_3\text{COOH+H}]^+$ .

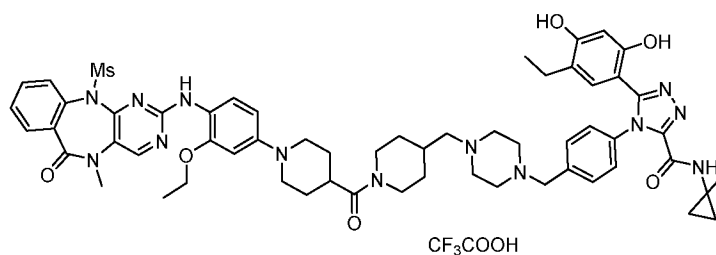
### Соединение 082



2-((2-этокси-4-(4-(4-((4-(4-(3-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-  
 триазол-4-ил)-2-фторбензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-  
 карбонил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)-5-метил-11-(метилсульфонил)-5,11-  
 5 дигидро-6Н-бензо[е]пиримидо[5,4-**b**][1,4]дiazепин-6-он, трифторуксусная  
 кислота. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,96 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,74  
 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 7,47-7,25 (s, 3H),  
 7,05-6,89 (m, 3H), 6,59-6,47 (m, 2H), 6,25 (s, 1H), 4,38-4,29 (m, 1H), 4,03-3,96 (m, 3H),  
 3,68-3,65 (m, 5H), 3,47-3,45 (m, 6H), 3,08-2,96 (m, 1H), 2,81-2,66 (m, 3H), 2,65-2,55 (m,  
 10 3H), 2,40-2,32 (m, 8H), 2,10 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,75-1,66 (m, 7H), 1,15 (t, *J* = 7,2 Hz,  
 3H), 1,01 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 0,96-0,85 (m, 1H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,000 мин, m/z  
 обнаружено 1059,3 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

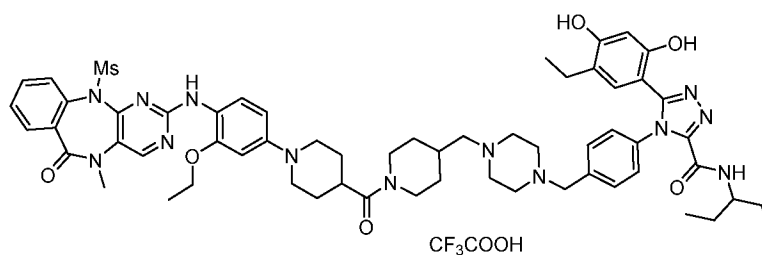
### Соединение 083

15



4-(4-((4-((1-(1-(3-этокси-4-((5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5Н-  
 бензо[е]пиримидо[5,4-**b**][1,4]diazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-  
 20 карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(5-этил-2,4-  
 дигидроксифенил)-N-(1-метилциклопропил)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид,  
 трифторуксусная кислота. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,72 (s, 1H), 9,14 (s, 1H),  
 8,83 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,62-7,30 (m, 10H), 6,81-6,62 (m, 3H),  
 6,30 (s, 1H), 4,47-4,45 (m, 2H), 4,13-4,01 (m, 5H), 3,69 (s, 7H), 3,50-3,42 (m, 7H), 3,14-  
 25 3,06 (m, 3H), 2,96-2,80 (m, 2H), 2,29-2,23 (s, 2H), 2,11-1,98 (m, 1H), 1,85-1,70 (m, 8H),  
 1,25-1,23 (m, 3H), 1,19-1,13 (m, 3H), 1,03-0,98 (m, 1H), 0,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 0,67 (s,  
 2H), 0,53 (s, 2H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,058 мин, m/z обнаружено 1122,3 [M-  
 CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

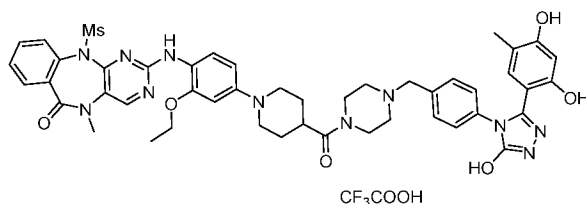
30 Соединение 084



4-(4-((4-((1-(1-(3-этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(5-этил-2,4-

5 карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-N-(пентан-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,72 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,66-8,63 (m, 2H), 7,75 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 3,6$  Hz, 2H), 7,48-7,31 (m, 6H), 6,81-6,55 (m, 3H), 6,31 (s, 1H), 4,42-4,40 (m, 2H), 4,33-4,25 (m, 4H), 4,17-4,00 (m, 6H), 10 3,69 (s, 5H), 3,57-3,55 (m, 1H), 3,46 (s, 5H), 3,06-2,87 (m, 9H), 2,30-2,24 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,88-1,76 (m, 6H), 1,46-1,40 (m, 4H), 1,21 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,15-0,97 (m, 2H), 0,90 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H), 0,79 (t,  $J = 6,8$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,099$  мин,  $m/z$  обнаружено 1138,4  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

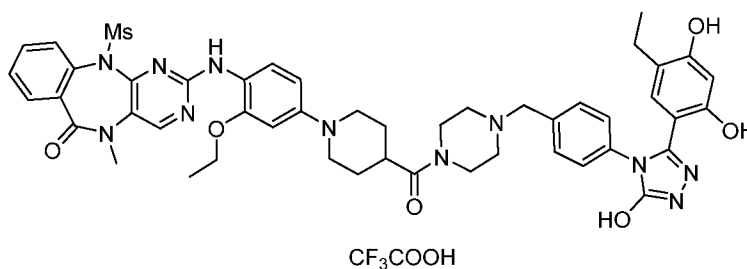
15 **Соединение 085**



2-((4-(4-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-2-этоксифенил)амино)-5-метил-11-(метилсульфонил)-5,11-дигидро-6H-бензо[e]пиримидо[5,4-

20 б][1,4]дiazепин-6-он, трифторуксусная кислота.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,96 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,61-7,43 (m, 5H), 7,37-7,25 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 6,71-6,51 (m, 2H), 6,23 (s, 25 1H), 4,54-4,19 (m, 4H), 4,10-3,97 (m, 4H), 3,74-3,66 (m, 7H), 3,46 (s, 4H), 3,37-3,26 (m, 2H), 3,12-2,78 (m, 5H), 1,98 (s, 3H), 1,80-1,65 (m, 4H), 1,17 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,000$  мин,  $m/z$  обнаружено 930,3  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

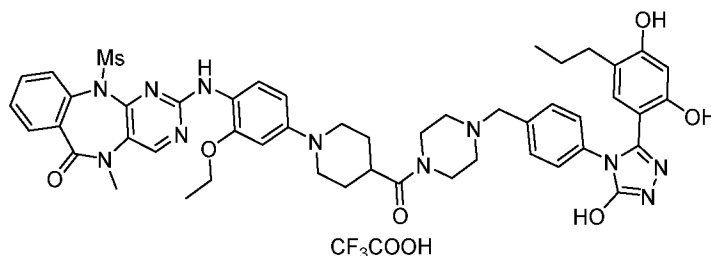
**Соединение 086**



2-((2-этокси-4-(4-(4-(4-(3-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-  
 5 триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)-5-  
 метил-11-(метилсульфонил)-5,11-дигидро-6H-бензо[e]пиримидо[5,4-  
 b][1,4]диазепин-6-он, трифторуксусная кислота. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ  
 11,90 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,74 (d, *J*=7,6 Hz, 1H),  
 7,62-7,54 (m, 2H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,33-7,11 (m, 5H), 6,83 (s, 1H), 6,62-6,45 (m, 2H),  
 10 6,25 (s, 1H), 4,08-3,95 (m, 2H), 3,74-3,62 (m, 5H), 3,56-3,44 (m, 9H), 2,82-2,68 (m, 3H),  
 2,41-2,27 (m, 6H), 1,72-1,63 (m, 4H), 1,17-1,12 (m, 3H), 1,00-0,94 (m, 3H). LCMS (ESI):  
 R<sub>T</sub> = 1,036 мин, m/z обнаружено 944,2 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

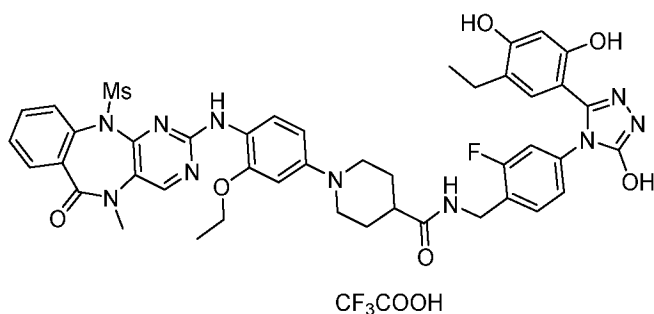
#### Соединение 087

15



2-((4-(4-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-пропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-  
 20 ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-2-этоксифенил)амино)-5-  
 метил-11-(метилсульфонил)-5,11-дигидро-6H-бензо[e]пиримидо[5,4-  
 b][1,4]диазепин-6-он, трифторуксусная кислота. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ  
 11,89 (s, 1H), 9,54-9,33 (m, 2H), 8,76-8,58 (m, 2H), 7,74 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,61-7,42 (m,  
 3H), 7,31-7,10 (m, 5H), 6,79 (s, 1H), 6,62-6,46 (m, 2H), 6,25 (s, 1H), 4,08-3,96 (m, 2H),  
 3,75-3,64 (m, 5H), 3,57-3,44 (m, 9H), 2,82-2,66 (m, 3H), 2,42-2,27 (m, 6H), 1,73-1,62 (m,  
 25 4H), 1,43-1,33 (m, 2H), 1,15 (t, *J*= 6,8 Hz, 3H), 0,77 (t, *J*= 7,2 Hz, 3H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub>  
 = 1,069 мин, m/z обнаружено 958,3 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

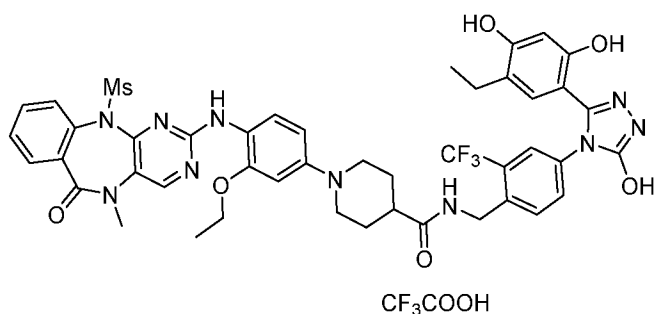
#### Соединение 088



**1-(3-этоксид-4-((5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5Н-**

**5 бензо[е]пиримидо[5,4-б][1,4]диазепин-2-ил)амино)фенил)-N-(4-(3-(5-этил-2,4-  
дигидроксифенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)-2-фторбензил)пиперидин-  
4-карбоксамид, трифторуксусная кислота. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,96  
(s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,6  
Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,25 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* =  
10,8, 1,5 Hz, 1H), 6,99-6,92 (m, 2H), 6,91-6,66 (m, 2H), 6,25 (s, 1H), 4,30 (d, *J* = 5,4 Hz,  
2H), 4,09-4,01 (m, 3H), 3,70 (s, 4H), 3,46 (s, 3H), 2,97 (s, 2H), 2,40 (q, *J* = 7,6 Hz, 3H),  
1,94-1,74 (m, 4H), 1,20 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,04 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> =  
1,290 мин, m/z обнаружено 892,8 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.**

**15 Соединение 089**



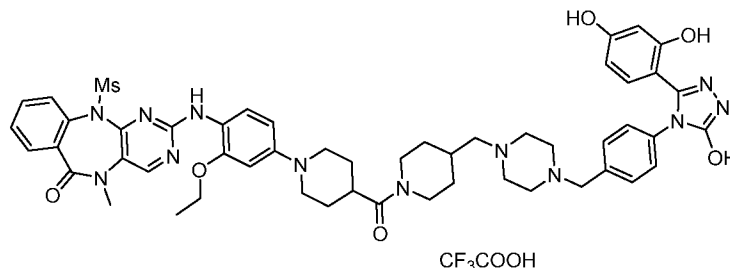
**1-(3-этоксид-4-((5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5Н-**

**20 бензо[е]пиримидо[5,4-б][1,4]диазепин-2-ил)амино)фенил)-N-(4-(3-(5-этил-2,4-  
дигидроксифенил)-5-гидрокси-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)-2-  
(трифторметил)бензил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота. <sup>1</sup>H  
NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12,02 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,64  
(s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,63-7,39 (m, 7H), 7,01 (s, 1H), 6,96-6,64  
25 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 4,44 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,08-4,03 (m, 3H), 3,70 (s, 5H), 3,47 (s,  
3H), 3,17-2,85 (m, 2H), 2,41 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,00-1,75 (m, 4H), 1,20 (t, *J* = 6,8 Hz,**

3H), 1,05 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,370$  мин,  $m/z$  обнаружено 942,7  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

**Соединение 090**

5



**2-((4-(4-(4-((4-(4-(3-(2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-2-**

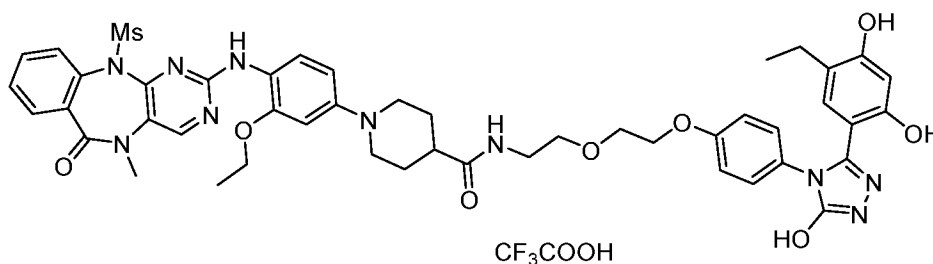
10

**этоксифенил)амино)-5-метил-11-(метилсульфонил)-5,11-дигидро-6H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-6-он, трифторуксусная кислота.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  11,89 (s, 1H), 9,59 (d,  $J = 24,4$  Hz, 2H), 8,67 (d,  $J = 56,0$  Hz, 2H), 7,74 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,63-7,54 (m, 2H), 7,50-7,41 (m, 1H), 7,32-7,18 (m, 3H), 7,15-6,97 (m, 3H), 6,64-6,43 (m, 2H), 6,30-6,11 (m, 2H), 4,37 (d,  $J = 12,7$  Hz, 1H), 4,08-3,92 (m, 3H), 3,80-3,59 (m, 5H), 3,43 (d,  $J = 14,0$  Hz, 5H), 3,37-3,34 (m, 2H), 3,11-2,94 (m, 1H), 2,84-2,64 (m, 3H), 2,44-2,24 (m, 7H), 2,11 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 1,82-1,57 (m, 7H), 1,15 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,06-0,79 (m, 2H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,040$  мин,  $m/z$  обнаружено 1012,8  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .**

15

20

**Соединение 091**



**1-(3-этоксифенил)-N-(2-(2-(4-(3-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)фенокси)этокси)этил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.**

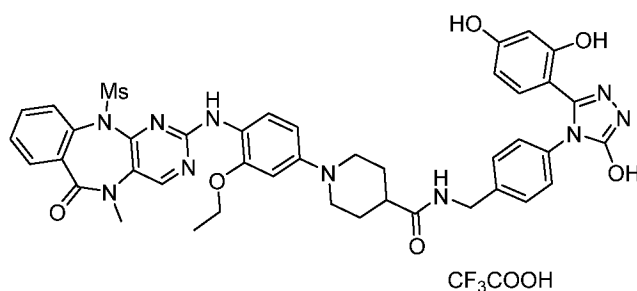
25

$^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  11,84 (s, 1H), 9,57-9,33 (m, 2H), 8,85 (s, 1H), 8,64 (s,

1H), 7,98 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 3,6$  Hz, 2H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,08 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 6,93-6,68 (m, 5H), 6,25 (s, 1H), 4,16-3,99 (m, 5H), 3,77-3,66 (m, 7H), 3,50-3,41 (m, 5H), 3,25-3,22 (m, 2H), 3,04-2,88 (m, 2H), 2,38-2,32 (m, 3H), 1,78 (s, 4H), 1,24-1,17 (m, 3H), 1,00 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,223$  мин,  $m/z$

5 обнаружено 948,8  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

### Соединение 092



10

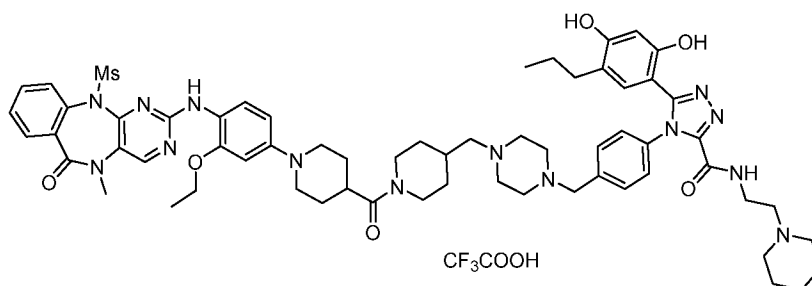
**N-(4-(3-(2,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)-1-(3-этоксифенил)-5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.**

15

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,89 (s, 1H), 9,62-9,58 (m, 2H), 8,83 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,42 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 4,0$  Hz, 2H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,21-7,03 (m, 5H), 6,87-6,55 (m, 1H), 6,24-6,16 (m, 2H), 4,27 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 4,08-4,00 (m, 2H), 3,95-3,55 (m, 8H), 3,46 (s, 3H), 3,12-2,64 (m, 2H), 1,86-1,77 (m, 4H), 1,19 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,108$  мин,  $m/z$  обнаружено 847,2  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

20

### Соединение 093

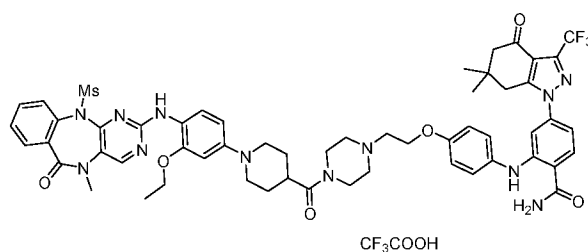


25

**5-(2,4-дигидрокси-5-пропилфенил)-4-(4-(((1-(1-(3-этоксифенил)-5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-**

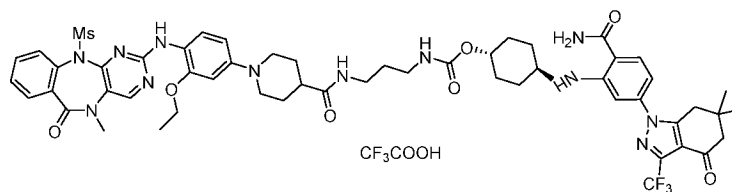
ил)метил)фенил)-N-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,25 (s, 1H), 9,28-9,21 (m, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 4,0$  Hz, 2H), 7,47-7,30 (m, 6H), 6,72-6,65 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,44-4,33 (m, 3H), 4,07-4,02 (m, 4H), 3,69 (s, 6H), 3,56-3,49 (m, 5H), 3,46 (s, 4H), 3,20 (d,  $J = 5,2$  Hz, 2H), 3,06-2,83 (m, 12H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,24 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,11-1,92 (m, 1H), 1,83-1,55 (m, 12H), 1,35-1,29 (m, 1H), 1,20-0,99 (m, 5H), 0,74 (t,  $J = 7,2$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 0,936$  мин,  $m/z$  обнаружено 597,6  $[\text{M}/2\text{-CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

10 **Соединение 094**



4-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)-2-((4-(2-(4-(1-(3-этокси-4-((5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)этокси)фенил)амино)бензамид, трифторуксусная кислота.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,16 (s, 2H), 8,82 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,91 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,65-7,56 (m, 3H), 7,51-7,36 (m, 2H), 7,29 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,09-7,02 (m, 3H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,80-6,56 (m, 2H), 4,58-4,43 (m, 1H), 4,41-4,34 (m, 2H), 4,09-4,02 (m, 5H), 3,75-3,67 (m, 6H), 3,64-3,56 (m, 4H), 3,46 (s, 4H), 2,98-2,86 (m, 5H), 2,43 (s, 2H), 1,84-1,70 (m, 4H), 1,19 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,04 (s, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,276$  мин,  $m/z$  обнаружено 1118,8  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

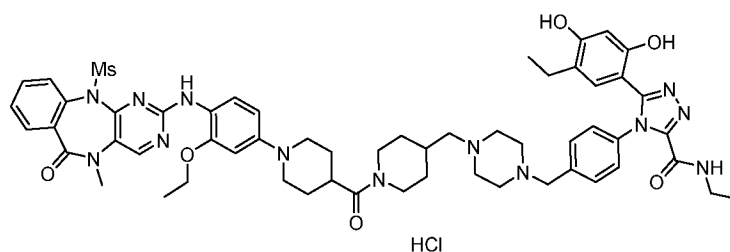
25 **Соединение 095**





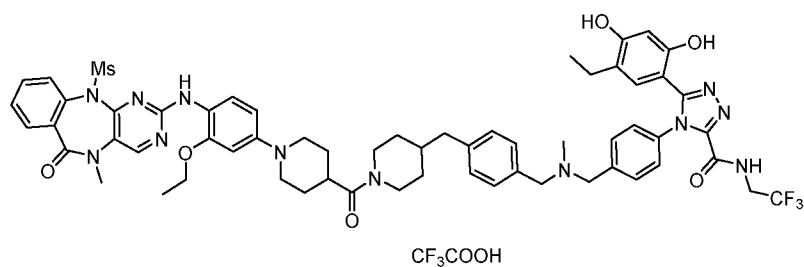
(1R,4R)-4-((2-карбамоил-5-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)фенил)амино)циклогексил-(3-(1-(3-этокси-4-((5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбоксамидо)пропил)карбамат, трифторуксусная кислота. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,85 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81-7,73 (m, 2H), 7,59 (d, *J*=4,0 Hz, 2H), 7,50-7,35 (m, 2H), 7,10-6,70 (m, 5H), 4,57-4,48 (m, 1H), 4,09-4,02 (m, 3H), 3,73-3,63 (m, 7H), 3,49-3,42 (m, 4H), 3,09-3,03 (m, 2H), 3,00-2,95 (m, 4H), 2,45 (s, 2H), 2,36-2,31 (m, 1H), 2,06-1,78 (m, 8H), 1,54-1,19 (m, 9H), 1,03 (s, 6H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,509 мин, *m/z* обнаружено 1112,9 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

### Соединение 096



4-(4-((4-((1-(1-(3-этокси-4-((5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-N-этил-5-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, гидрохлорид. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,39 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,99-8,93 (m, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 7,45-7,25 (m, 8H), 6,60-6,47 (m, 3H), 6,32 (s, 1H), 5,05-5,01 (m, 1H), 4,42-4,33 (m, 1H), 4,05-3,96 (m, 3H), 3,71-3,60 (m, 6H), 3,49 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,19-3,15 (m, 2H), 3,05-2,99 (m, 1H), 2,79-2,71 (m, 3H), 2,42-2,31 (m, 7H), 2,24-2,11 (m, 4H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,77-1,66 (m, 6H), 1,28-1,14 (m, 8H), 1,07-1,01 (m, 4H), 0,86-0,81 (m, 4H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,134 мин, *m/z* обнаружено 1095,8 [M-HCl+H]<sup>+</sup>.

### Соединение 097

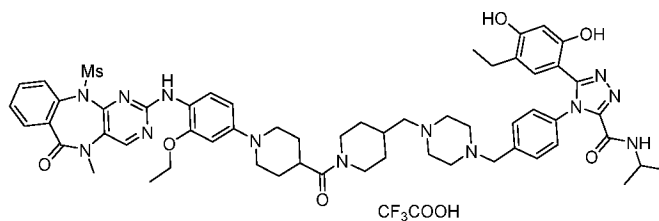


4-(4-(((4-(((1-(1-(3-этоксипиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)бензил)(метил)амино)метил)фенил)-5-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид,

5 карбонил)пиперидин-4-ил)метил)бензил)(метил)амино)метил)фенил)-5-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  10,03-9,65 (m, 3H), 8,88 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,76 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,76-7,29 (m, 12H), 6,96-6,72 (m, 3H), 6,29 (s, 1H), 4,52-4,18 (m, 5H), 4,11-3,92 (m, 5H), 3,76-3,67 (m, 5H), 3,47 (s, 4H), 3,16-2,79 (m, 10 4H), 2,61-2,55 (m, 4H), 2,29 (q,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 1,91-1,71 (m, 5H), 1,70-1,53 (m, 2H), 1,32-1,08 (m, 5H), 1,04-0,90 (m, 4H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,255$  мин,  $m/z$  обнаружено 1184,7  $[\text{M-CF}_3\text{COOH+H}]^+$ .

#### Соединение 098

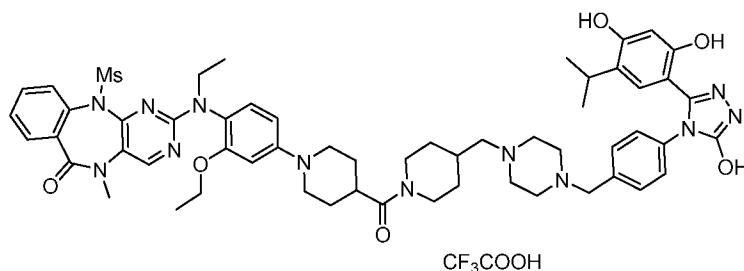
15



4-(4-(((4-(((1-(1-(3-этоксипиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-N-изопропил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид,

20 карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-N-изопропил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  10,34 (d,  $J = 20,0$  Hz, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,77 (d,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 8,60 (s, 1H), 7,74 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,59-7,24 (m, 8H), 6,59-6,47 (m, 3H), 6,32 (s, 1H), 4,38 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 4,19 (q,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 4,07-25 3,87 (m, 4H), 3,69 (d,  $J = 10,0$  Hz, 5H), 3,53-3,47 (m, 2H), 3,45 (s, 4H), 3,10-2,95 (m, 1H), 2,81-2,68 (m, 3H), 2,43-2,28 (m, 6H), 2,22 (q,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 2,12 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,81-1,62 (m, 7H), 1,23-1,07 (m, 10H), 0,89-0,80 (m, 4H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,155$  мин,  $m/z$  обнаружено 1109,8  $[\text{M-CF}_3\text{COOH+H}]^+$ .

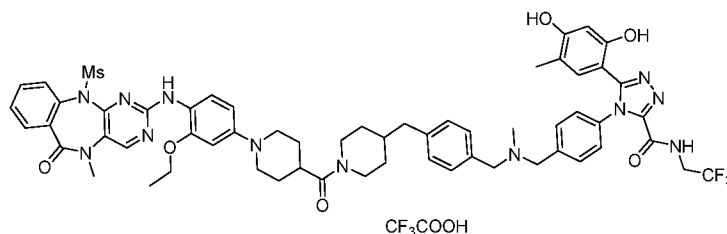
Соединение 099



- 5 **2-((4-(4-(4-((4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-2-этоксифенил)(этил)амино)-5-метил-11-(метилсульфонил)-5,11-дигидро-6H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-6-он, трифторуксусная кислота.** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,95 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,79-8,37 (m, 1H), 10 7,20 (s, 1H), 7,56-7,35 (m, 4H), 7,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,13-6,97 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,73-6,47 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 4,09-3,93 (m, 12H), 3,68-3,64 (m, 3H), 3,44 (s, 4H), 3,21 (s, 3H), 3,09-2,83 (m, 9H), 2,63-2,54 (m, 2H), 2,06-1,89 (m, 1H), 1,82-1,61 (m, 6H), 1,19-1,04 (m, 6H), 0,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 7H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 5,067 мин, *m/z* обнаружено 1083,3 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

15

Соединение 100

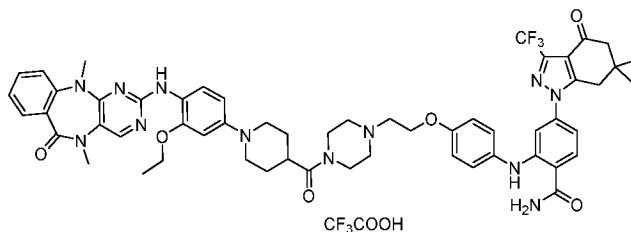


- 20 **5-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)-4-(4-(((4-((1-(1-(3-этоксифенил)-5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)бензил)(метил)амино)метил)фенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота.** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,04 (s, 1H), 9,70-9,58 (m, 2H), 8,74 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,59-7,13 (m, 13H), 6,65-6,46 (m, 3H), 6,30 (s, 1H), 5,45-5,11 (m, 1H), 4,46-4,36 (m, 1H), 4,00-3,93 (m, 5H), 3,71-3,61 (m, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,51-3,45 (m, 4H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,75-
- 25

2,67 (m, 3H), 2,07-1,97 (m, 4H), 1,80-1,52 (m, 10H), 1,24 (s, 3H), 1,19-1,13 (m, 3H), 0,97-0,83 (m, 2H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,245 мин, m/z обнаружено 1172,1 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

### Соединение 101

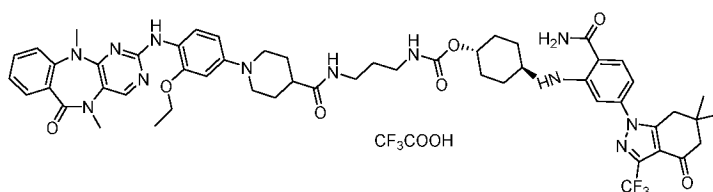
5



**4-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)-2-((4-(2-(4-(1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-**

10 **b][1,4] diazepин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)этокси)фенил)амино)бензамид, трифторуксусная кислота.** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,16 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,27-8,20 (m, 2H), 8,12-8,04 (m, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,71-7,50 (m, 3H), 7,31-6,96 (m, 10H), 4,37 (s, 2H), 4,17-4,11 (m, 3H), 3,86-3,76 (m, 7H), 3,65-3,55 (m, 6H), 3,40 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,22-3,11 (m, 2H), 3,00-2,94 (m, 15 3H), 2,43 (s, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,35 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,04 (s, 6H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,302 мин, m/z обнаружено 1154,8 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

### Соединение 102

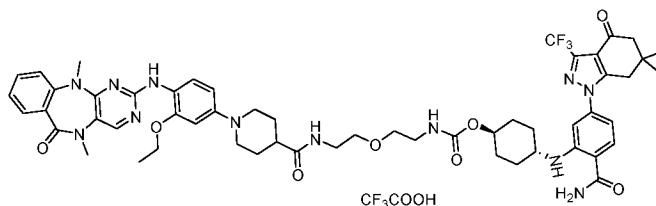


20

**(1R,4R)-4-((2-карбамоил-5-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)фенил)амино)циклогексил-(3-(1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4] diazepин-2-ил)амино)-3-**

25 **этоксифенил)пиперидин-4-карбоксамидо)пропил)карбамат, трифторуксусная кислота.** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,39 (s, 2H), 8,22-7,96 (m, 4H), 7,81-7,68 (m, 2H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,37-7,07 (m, 6H), 6,90 (s, 1H), 6,75-6,72 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,18-4,12 (m, 2H), 3,69-3,65 (m, 3H), 3,58-3,40 (m, 5H), 3,34-3,24 (m, 5H), 3,11-2,98 (m, 6H), 2,45 (s, 3H), 2,06-1,93 (m, 7H), 1,57-1,48 (m, 4H), 1,38-1,23 (m, 5H), 1,04 (s, 6H).  
30 LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,519 мин, m/z обнаружено 1048,9 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

### Соединение 103

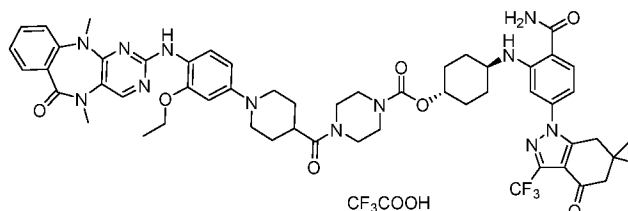


5

**(1R,4R)-4-((2-карбамоил-5-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)фенил)амино)циклогексил (2-(2-(1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбоксамидо)этокси)этил)карбамат, трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  8,54-8,33 (m, 2H), 8,24-7,96 (m, 4H), 7,83-7,67 (m, 2H), 7,55-6,87 (m, 8H), 6,76-6,69 (m, 1H), 4,59-4,49 (m, 1H), 4,18-4,09 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,44-3,38 (m, 8H), 3,32 (s, 3H), 3,27-3,20 (m, 3H), 3,17-3,09 (m, 3H), 2,97 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,08-1,87 (m, 8H), 1,56-1,43 (m, 2H), 1,38-1,21 (m, 7H), 1,03 (s, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,506$  мин,  $m/z$  обнаружено 1078,8  $[\text{M-CF}_3\text{COOH+H}]^+$ .

15

### Соединение 104

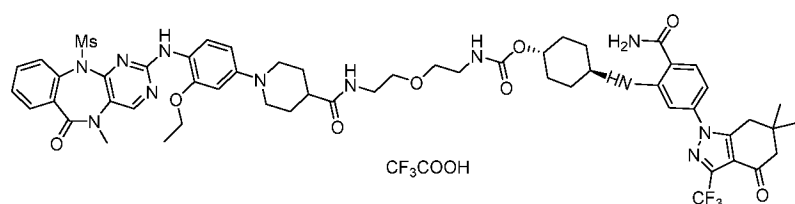


20

**(1R,4R)-4-((2-карбамоил-5-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)фенил)амино)циклогексил 4-(1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-карбоксилат, трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  8,36-8,34 (m, 2H), 8,29-7,96 (m, 3H), 7,85-7,67 (m, 2H), 7,56-7,48 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,29-7,17 (m, 2H), 7,15-6,95 (m, 2H), 6,89 (d,  $J = 2,0$  Hz 1H), 6,74 (dd,  $J = 8,4, 1,6$  Hz, 1H), 4,68-4,58 (m, 1H), 4,20-4,12 (m, 2H), 3,68 (s, 4H), 3,52-3,48 (m, 5H), 3,46-3,43 (m, 2H), 3,41-3,37 (m, 5H), 3,33 (s, 4H), 2,99 (s, 3H), 2,45 (s, 2H), 2,06-1,88 (m, 8H), 1,61-1,51 (m, 2H), 1,42-1,33 (m, 5H), 1,04 (s, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,594$  мин,  $m/z$  обнаружено 1060,9  $[\text{M-CF}_3\text{COOH+H}]^+$ .

30

### Соединение 105

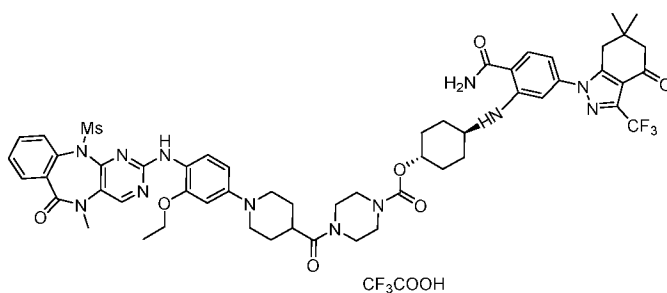


5

**(1R,4R)-4-((2-карбамоил-5-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)фенил)амино)циклогексил-(2-(2-(1-(3-этокси-4-((5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-  
b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-**

10 **карбоксамидо)этокси)этил)карбамат, трифторуксусная кислота.** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8,83 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,05-7,89 (m, 2H), 7,82-7,72 (m, 2H), 7,59 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 7,52-7,31 (m, 3H), 7,11-7,04 (m, 1H), 6,95-6,67 (m, 4H), 4,58-4,49 (m, 1H), 4,10-4,01 (m, 3H), 3,72-3,65 (m, 6H), 3,48-3,37 (m, 9H), 3,25-3,09 (m, 4H), 3,03-2,85 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,08-1,79 (m, 8H), 1,55-1,17 (m, 8H), 1,03 (s, 6H). LCMS  
15 (ESI):  $R_T = 1,508$  мин, *m/z* обнаружено 1142,9 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

### Соединение 106



20

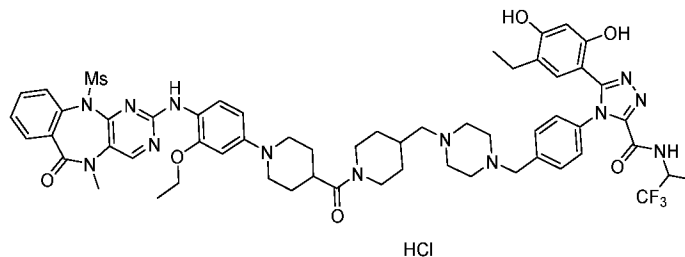
**(1R,4R)-4-((2-карбамоил-5-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)фенил)амино)циклогексил-4-(1-(3-этокси-4-((5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-  
b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-**

25 **карбоксилат, трифторуксусная кислота.** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8,89 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,81-7,75 (m, 2H), 7,60-7,31 (m, 5H), 6,95-6,73 (m, 4H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,10-4,04 (m, 3H), 3,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 4H), 3,60-3,33 (m, 13H), 3,25-3,09 (m, 1H), 3,02-2,87 (m, 3H), 2,45 (s, 2H), 2,07-1,78 (m, 8H), 1,56 (dd, *J* = 20,6,

10,3 Hz, 2H), 1,37 (dd,  $J = 21,2, 10,7$  Hz, 2H), 1,22 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,04 (s, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,590$  мин,  $m/z$  обнаружено 1124,9  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

### Соединение 107

5



4-(4-((4-((1-(1-(3-этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(5-этил-2,4-

10

дигидроксифенил)-*N*-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-

карбоксамид, гидрохлорид.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,58 (s, 1H), 9,80 (s, 1H),

9,66 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,99-7,27 (m, 12H), 6,80 (s, 1H), 6,37 (s,

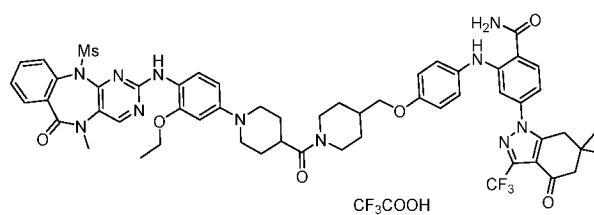
15

3,11 (s, 4H), 2,61 (t,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 2,20 (m, 10H), 1,40-1,24 (m, 6H), 1,22-1,03 (m, 2H),

0,95 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,140$  мин,  $m/z$  обнаружено 1164,3  $[M-HCl+H]^+$ .

### Соединение 108

20



4-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индазол-1-ил)-2-

((4-((1-(1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5*H*-бензо[*e*]пиримидо[5,4-

*b*][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-

25

4-ил)метокси)фенил)амино)бензамид, трифторуксусная кислота.  $^1H$  NMR (400

MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,10 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,30-8,11 (m, 3H), 7,91 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H),

7,71-7,50 (m, 3H), 7,27-6,93 (m, 10H), 4,47 (d,  $J = 12,4$  Hz, 1H), 4,17 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2H),

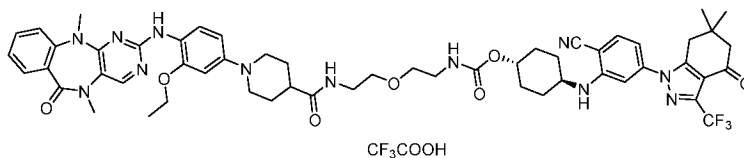
4,04 (d,  $J = 12,4$  Hz, 1H), 3,86 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,70-3,64 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,34 (s,

3H), 3,16-2,02 (m, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,69-2,56 (m, 1H), 2,52-2,43 (m, 4H), 2,08-1,79 (m,

7H), 1,38 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,29-1,14 (m, 2H), 1,04 (s, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,493$  мин,  $m/z$  обнаружено 1040,5  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

### Соединение 109

5



**(1R,4R)-4-((2-циано-5-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)фенил)амино)циклогексил (2-(2-(1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b])[1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбоксамидо)этокси)этил)карбамат,**

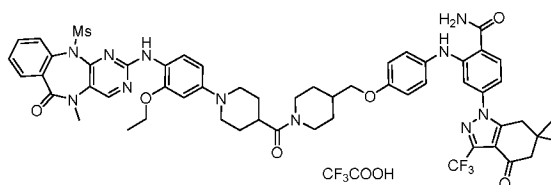
10

**трифторуксусная кислота.**  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  8,37 (s, 1H), 8,17-8,01 (m, 3H), 7,69 (dd,  $J = 7,9, 2,0$  Hz, 2H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,26-6,86 (m, 7H), 6,18 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,52-4,43 (m, 1H), 4,14 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,67-3,64 (m, 3H), 3,42-3,39 (m, 6H), 3,33 (s, 3H), 3,23 (dd,  $J = 11,2, 5,6$  Hz, 3H), 3,14 (dd,  $J = 11,6, 6,0$  Hz, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,55-2,38 (m, 5H), 2,08-1,80 (m, 8H), 1,59-1,41 (m, 4H), 1,35 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,03 (s, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,458$  мин,  $m/z$  обнаружено 1061,5  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

15

### Соединение 110

20



**4-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)-2-((4-((1-(1-(3-этокси-4-((5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b])[1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-**

25

**карбонил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)амино)бензамид, трифторуксусная кислота.**  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  10,09 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,90 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,61-7,45 (m, 5H), 7,23 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,03-6,83 (m, 6H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,12-4,01 (m, 3H), 3,86 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,71-3,64 (m, 5H), 3,30-3,08 (m, 2H), 2,96-2,90 (m, 3H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,51-2,43(m,

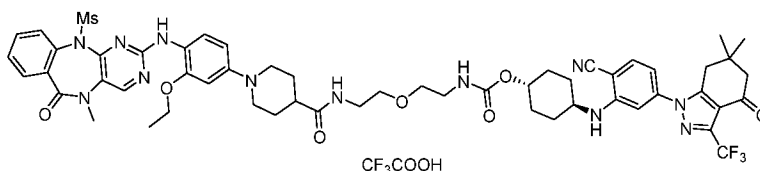
30



5H), 2,08-1,84 (m, 8H), 1,27-1,15 (m, 6H), 1,03 (s, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,497$  мин,  $m/z$  обнаружено 1104,4  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

### Соединение 111

5



**(1R,4R)-4-((2-((12-азанилиден)-13-метил)-5-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)фенил)амино)циклогексил(2-(2-(1-(3-этокси-4-((5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-**

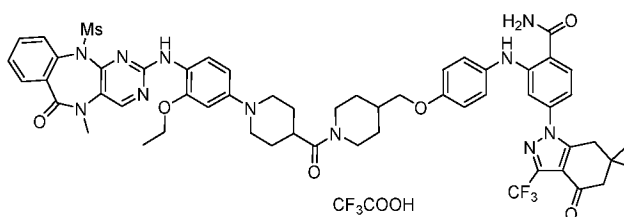
10

**карбоксамидо)этокси)этил)карбамат, трифторуксусная кислота.**  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  8,86 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,97 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,77-7,44 (m, 6H), 7,10-6,86 (m, 5H), 6,18 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,08-4,01 (m, 2H), 3,70-3,63 (m, 6H), 3,41-3,40 (m, 4H), 3,29-3,20 (m, 2H), 3,15-3,11 (m, 2H), 3,02-2,98 (m, 4H), 2,51-2,34 (m, 6H), 2,08-1,83 (m, 8H), 1,52-1,43 (m, 4H), 1,24-1,18 (m, 4H), 1,03 (s, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,492$  мин,  $m/z$  обнаружено 1125,5  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

15

### Соединение 112

20



**4-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)-2-((4-((1-(1-(3-этокси-4-(этил(5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)амино)бензамид, трифторуксусная**

25

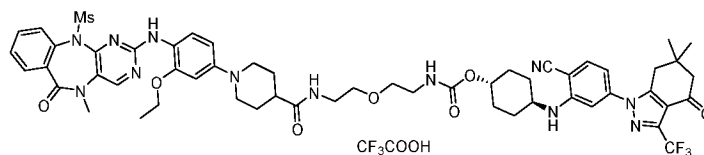
**кислота.**  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  10,10 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,90 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,71-7,41 (m, 5H), 7,23 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,03-6,93 (m, 5H), 6,62-6,45 (m, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,06-3,74 (m, 11H), 3,45-3,40 (m, 3H), 3,22 (s, 2H), 3,12-3,00 (m, 1H), 2,90-2,73 (m, 5H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,43 (s, 2H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,86-1,68

30

(m, 6H), 1,23-1,10 (m, 8H), 1,08 (s, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,907$  мин, m/z обнаружено 1132,3  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

### Соединение 113

5



**(1R,4R)-4-((2-((12-азанилиден)-13-метил)-5-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)фенил)амино)циклогексил (2-(2-(1-(3-этокси-4-(этил)(5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-**

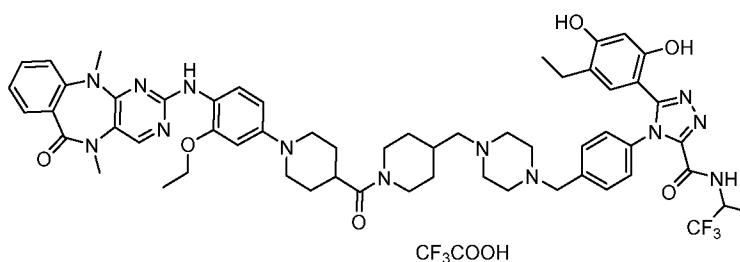
10

**карбоксамидо)этокси)этил)карбамат, трифторуксусная кислота. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,65 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,88-7,87 (m, 1H), 7,71-7,68 (m, 3H), 7,48-7,42 (m, 3H), 7,08-6,87 (m, 4H), 6,62-6,60 (m, 2H), 6,19-6,17 (m, 1H), 4,48-4,46 (m, 1H), 4,00-3,71 (m, 6H), 3,53-3,38 (m, 8H), 3,22-2,98 (m, 8H), 2,72-2,70 (m, 2H), 2,44 (s, 2H), 2,33-2,32(m, 1H), 1,96-1,95 (m, 4H), 1,71-1,44 (m, 9H), 1,23-1,08 (m, 5H), 1,02 (s, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,860$  мин, m/z обнаружено 1153,3  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .**

15

### Соединение 114

20



**4-(4-((4-((1-(1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-N-**

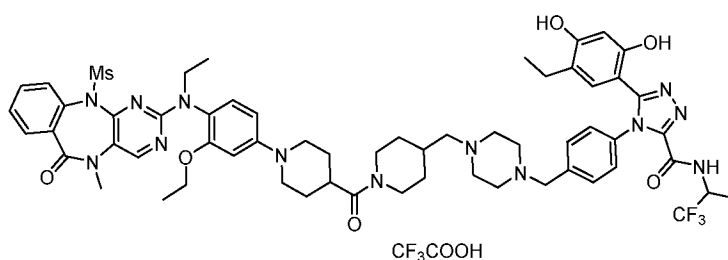
25

**(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,21 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,58-9,56 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,34-7,14 (m, 6H), 6,61 (s, 2H), 6,51-6,48 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,39-4,36 (m,**

1H), 4,10-3,95 (m, 3H), 3,67-3,64 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,30-3,28 (m, 5H), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,87-2,68 (m, 3H), 2,38-2,33 (m, 6H), 2,25-2,21 (m, 2H), 2,12-2,11 (m, 2H), 1,77-1,68 (m, 7H), 1,33-1,28 (m, 7H), 0,88-0,84 (m, 5H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,140 мин, m/z обнаружено 1100,3 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

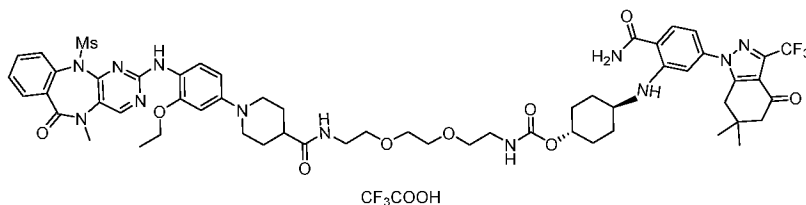
5

### Соединение 115



10 **4-(4-((4-((1-(1-(3-этокси-4-(этил(5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-**  
**дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-**  
**4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)- 5-(5-этил-2,4-**  
**дигидроксифенил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-**  
**карбоксамид, трифторуксусная кислота.** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,20 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,58-9,56 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,49-7,41 (m, 3H), 7,32-7,25 (m, 4H), 7,05-6,98 (m, 1H), 6,62-6,59 (m, 3H), 6,31 (s, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,37-4,36 (m, 1H), 3,97-3,75 (m, 9H), 3,48-3,41 (m, 6H), 3,30-3,22 (m, 2H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,82-2,76 (m, 3H), 2,45-2,38 (m, 5H), 2,27-2,21 (m, 5H), 1,77-1,71 (m, 8H), 1,14-1,07 (m, 5H), 0,88-0,73 (m, 5H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,229 мин, m/z обнаружено 1190,1 [M-  
 20 CF<sub>3</sub>COOH-H]<sup>-</sup>.

### Соединение 116



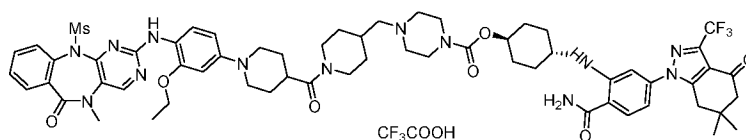
25

**(1R,4R)-4-((2-карбамоил-5-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-**  
**тетрагидро-1H-индазол-1-ил)фенил)амино)циклогексил-(2-(2-(2-(1-(3-этокси-4-**  
**((5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-**  
**b][1,4]diazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-**

карбоксамидо)этокси)этокси)этил)карбамат, трифторуксусная кислота.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,76 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,43 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 8,07-7,70 (m, 4H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,48-7,22 (m, 3H), 7,13-7,06 (m, 1H), 6,89 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 6,73 (dd,  $J = 8,4, 1,6$  Hz, 1H), 6,59 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 6,51-6,45 (m, 1H), 4,58-4,48 (m, 1H), 4,07-3,94 (m, 2H), 3,75-3,63 (m, 5H), 3,50 (s, 4H), 3,45 (s, 3H), 3,42-3,38 (m, 4H), 3,32-3,30 (m, 1H), 3,25-3,17 (m, 2H), 3,14-3,08 (m, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,69-2,59 (m, 2H), 2,44 (s, 2H), 2,34-2,22 (m, 1H), 2,07-1,87 (m, 4H), 1,78-1,60 (m, 4H), 1,54-1,43 (m, 2H), 1,38-1,25 (m, 2H), 1,15 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,03 (s, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,415$  мин,  $m/z$  обнаружено 1187,0  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

10

### Соединение 117

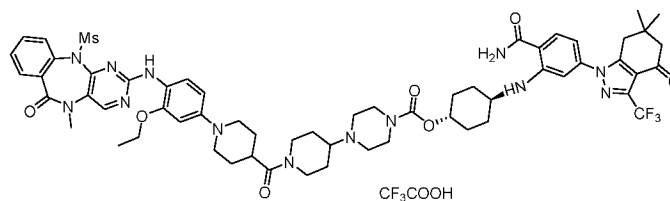


15 (1R,4R)-4-((2-карбамоил-5-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)фенил)амино)циклогексил 4-(((1-(1-(3-этокси-4-((5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат, трифторуксусная кислота.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,47 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,83-7,73 (m, 2H), 7,59 (d,  $J = 3,6$  Hz, 2H), 7,51-7,30 (m, 3H), 6,89 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 6,78-6,62 (m, 2H), 4,68-4,60 (m, 1H), 4,45-4,37 (m, 1H), 4,07-4,00 (m, 6H), 3,74-3,66 (m, 6H), 3,54-3,44 (m, 7H), 3,30-3,18 (m, 2H), 3,06-2,97 (m, 6H), 2,93-2,81 (m, 2H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,45 (s, 2H), 2,08-1,91 (m, 5H), 1,82-1,68 (m, 6H), 1,61-1,51 (m, 2H), 1,44-1,33 (m, 2H), 1,21-1,15 (m, 3H), 1,04 (s, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,345$  мин,  $m/z$  обнаружено 1222,6  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

20

25

### Соединение 118



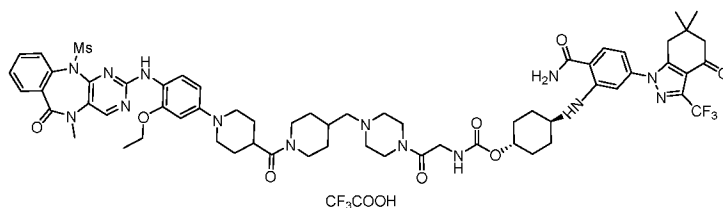
30

**(1R,4R)-4-((2-карбамоил-5-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)фенил)амино)циклогексил 4-(1-(1-(3-этокси-4-((5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-**

5 **ил)пиперазин-1-карбоксилат, трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,76 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,48 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82-7,72 (m, 2H), 7,617-54 (m, 2H), 7,50-7,23 (m, 3H), 6,88 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 6,73 (dd,  $J = 8,4, 1,6$  Hz, 1H), 6,59 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 6,48 (dd,  $J = 8,8, 2,0$  Hz, 1H), 4,63-4,53 (m, 1H), 4,46-4,37 (m, 1H), 4,09-3,96 (m, 3H), 3,75-3,63 (m, 5H), 3,45 (s, 4H), 3,33-3,31 (m, 6H), 3,08-2,92 (m, 10 3H), 2,84-2,68 (m, 3H), 2,45 (s, 7H), 2,06-1,88 (m, 4H), 1,84-1,62 (m, 6H), 1,57-1,47 (m, 2H), 1,40-1,28 (m, 3H), 1,15 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,03 (s, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,318$  мин,  $m/z$  обнаружено 1208,6  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

### Соединение 119

15

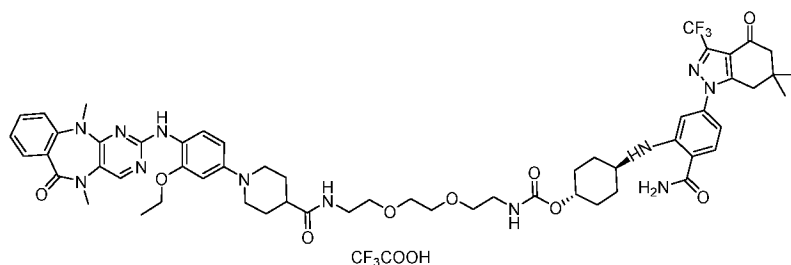


**(1R,4R)-4-((2-карбамоил-5-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)фенил)амино)циклогексил-(2-(4-((1-(1-(3-этокси-4-**

20

**((5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]diazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамат, трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,70 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,42 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,82-7,72 (m, 2H), 7,58 (d,  $J = 4,0$  Hz, 2H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,36-7,22 (m, 2H), 7,03-25 6,96 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,72 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,49 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 4,58-4,50 (m, 1H), 4,43-4,33 (m, 1H), 4,07-3,94 (m, 3H), 3,85-3,78 (m, 2H), 3,73-3,62 (m, 5H), 3,50-3,36 (m, 8H), 3,08-2,94 (m, 3H), 2,82-2,68 (m, 3H), 2,59-2,52 (m, 1H), 2,45 (s, 2H), 2,38-2,26 (m, 4H), 2,17-1,90 (m, 6H), 1,81-1,64 (m, 7H), 1,56-1,46 (m, 2H), 1,39-1,29 (m, 2H), 1,18-1,13 (m, 3H), 1,04 (s, 6H), 0,98-0,80 (m, 2H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,298$  мин, 30  $m/z$  обнаружено 1279,6  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

### Соединение 120

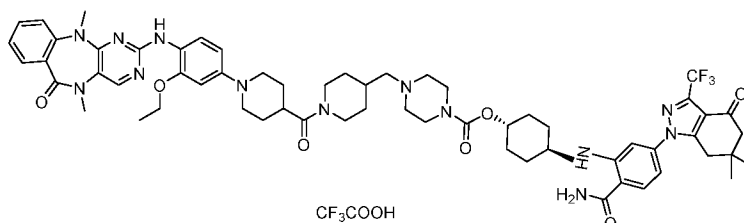


5 **(1R,4R)-4-((2-карбамоил-5-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)фенил)амино)циклогексил(2-(2-(2-(1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбоксамидо)этоксид)этил)карбамат, трифторуксусная кислота.** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,42 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,85-7,66 (m, 4H), 7,67 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,23-7,13 (m, 2H), 7,04 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,75-6,69 (m, 1H), 6,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,53-6,46 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,07 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,69-3,60 (m, 2H), 3,50 (s, 4H), 3,44-3,36 (m, 8H), 3,28 (s, 3H), 3,23-3,18 (m, 2H), 3,15-3,09 (m, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,68-2,57 (m, 2H), 2,44 (s, 2H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,09-1,88 (m, 4H), 1,80-1,62 (m, 4H), 1,54-1,42 (m, 2H), 1,36-1,27 (m, 5H), 1,03 (s, 6H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,450 мин, m/z обнаружено 1123,4 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

10

15

### Соединение 121



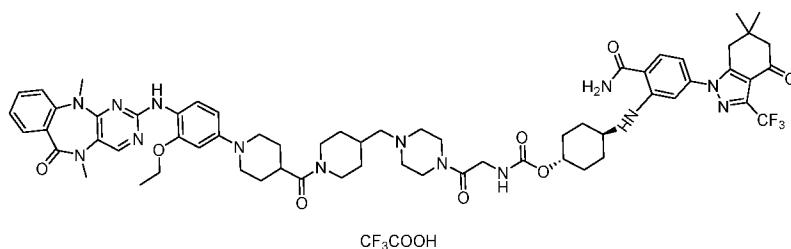
20 **(1R,4R)-4-((2-карбамоил-5-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)фенил)амино)циклогексил 4-((1-(1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат, трифторуксусная кислота.** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,44 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 30,8 Hz, 3H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,25-7,16 (m, 2H), 6,92-6,71 (m, 3H), 4,64 (s, 1H), 4,41 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,14-4,09 (m, 2H), 4,05-4,00 (m,

25

2H), 3,70-3,67 (m, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,31-3,20 (m, 6H), 3,15-2,88 (m, 10H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,45 (s, 2H), 2,16-1,93 (m, 6H), 1,79 (s, 6H), 1,62-1,53 (m, 2H), 1,43-1,24 (m, 5H), 1,04 (s, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,250$  мин,  $m/z$  обнаружено 1158,3  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

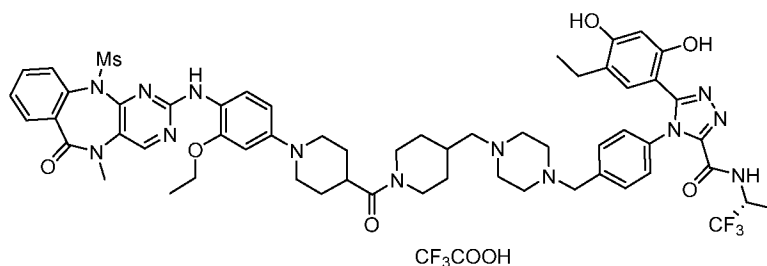
5

### Соединение 122



- 10 **(1R,4R)-4-((2-карбамоил-5-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)фенил)амино)циклогексил-(2-(4-((1-(1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамат, трифторуксусная кислота.**  $^1H$
- 15 NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  8,43 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,67 (dd,  $J = 7,7, 1,6$  Hz, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,24-7,14 (m, 2H), 7,04 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,73 (dd,  $J = 9,2, 1,6$  Hz, 1H), 6,61 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 6,50 (dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz, 1H), 4,59-4,48 (m, 1H), 4,39 (d,  $J = 13,6$  Hz, 1H), 4,10-3,94 (m, 3H), 3,81 (d,  $J = 5,2$  Hz, 2H), 3,66 (d,  $J = 12,0$  Hz, 2H), 3,47-3,38 (m, 8H), 3,28 (s, 4H), 3,07-2,96 (m, 3H), 2,79-2,67 (m, 3H), 2,45 (s, 2H), 2,31 (d,  $J = 16,4$  Hz, 4H), 2,17-1,90 (m, 6H), 1,82-1,63 (m, 8H), 1,57-1,47 (m, 2H), 1,37-1,28 (m, 5H), 1,04 (s, 7H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,330$  мин,  $m/z$  обнаружено 1215,7  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

### Соединение 123



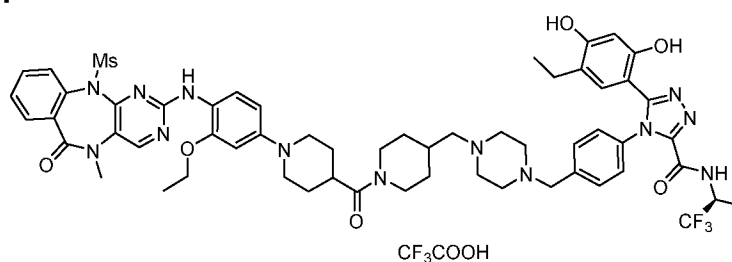
25

**(R)-4-(4-((4-((1-(1-(3-этоксифенил)-4-((5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(5-этил-2,4-**

**дигидроксифенил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-**

**карбоксамид, трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  9,73-9,61 (m, 2H), 8,85 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 3,6$  Hz, 2H), 7,49-7,32 (m, 6H), 6,84-6,63 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,68-4,60 (m, 1H), 4,44-4,36 (m, 2H), 4,33-4,14 (m, 6H), 4,08-,399 (m, 4H), 3,69 (s, 5H), 3,46 (s, 3H), 3,20-2,77 (m, 10H), 2,61-2,56 (m, 1H), 2,28 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,85-1,67 (m, 6H), 1,34 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 1,19 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,14-0,98 (m, 2H), 0,90 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,100$  мин,  $m/z$  обнаружено 1164,3  $[\text{M-CF}_3\text{COOH+H}]^+$ .

10 **Соединение 124**

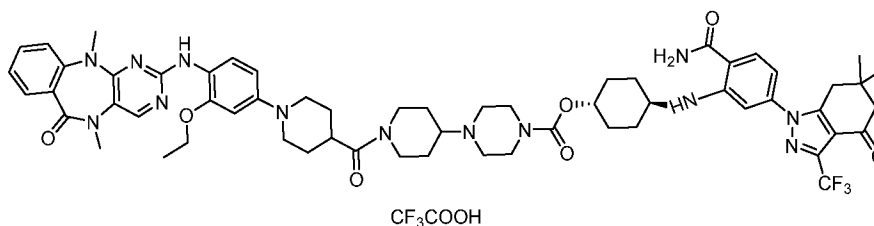


**(S)-4-(4-((4-((1-(1-(3-этоксифенил)-5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)амино)фенил)пиперидин-4-**

15 **карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(5-этил-2,4-**

**дигидроксифенил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-**  
**карбоксамид, трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  9,73-9,61 (m, 2H), 8,85 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 3,6$  Hz, 2H), 7,49-7,32 (m, 6H), 6,84-6,63 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,68-4,60 (m, 1H), 4,44-4,36 (m, 2H), 4,33-4,14 (m, 6H), 4,08-,399 (m, 4H), 3,69 (s, 5H), 3,46 (s, 3H), 3,20-2,77 (m, 10H), 2,61-2,56 (m, 1H), 2,28 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,85-1,67 (m, 6H), 1,34 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 1,19 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,14-0,98 (m, 2H), 0,90 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,100$  мин,  $m/z$  обнаружено 1164,3  $[\text{M-CF}_3\text{COOH+H}]^+$ .

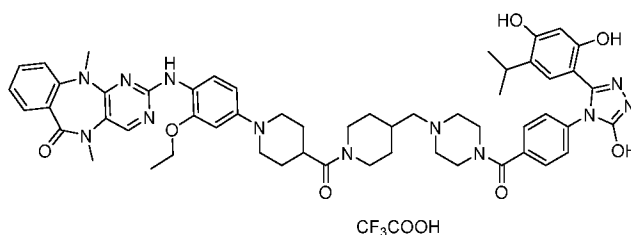
25 **Соединение 125**





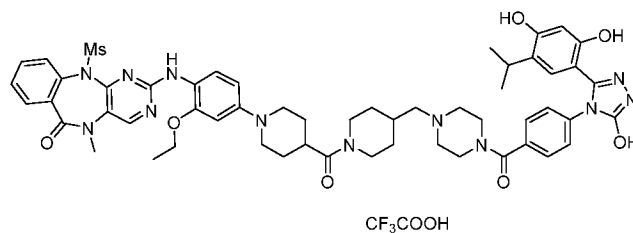
(1R,4R)-4-((2-карбамоил-5-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)фенил)амино)циклогексил 4-(1-(1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат, трифторуксусная кислота. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,87-7,77 (m, 3H), 7,67 (dd, *J* = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,24-7,14 (m, 2H), 6,88 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,42 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 4,13-3,99 (m, 3H), 3,66 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,52-3,43 (m, 1H), 3,38 (s, 4H), 3,30 (s, 2H), 3,28 (s, 4H), 3,03-2,93 (m, 3H), 2,81-2,65 (m, 3H), 2,45 (s, 7H), 2,02-1,87 (m, 4H), 1,84-1,62 (m, 6H), 1,58-1,47 (m, 2H), 1,38-1,18 (m, 7H), 1,03 (s, 6H), 0,98 -0,91 (m, 1H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,180 мин, m/z обнаружено 1144,4 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

15 **Соединение 126**



2-((4-(4-(4-((4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензоил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-2-этоксифенил)амино)-5,11-диметил-5,11-дигидро-6H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-6-он, трифторуксусная кислота. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,97 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,86-7,78 (m, 2H), 7,78-7,66 (m, 1H), 7,49-7,38 (m, 3H), 7,24-7,14 (m, 4H), 6,88 (s, 1H), 6,61-6,60 (m, 1H), 6,50-6,48 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,40-4,37 (m, 1H), 4,08-4,05 (m, 3H), 3,67-3,61 (m, 4H), 3,28 (m, 4H), 3,02-2,99 (m, 2H), 2,74-2,70 (m, 3H), 2,51-2,31 (m, 4H), 2,16 (m, 2H), 1,79-1,64 (m, 7H), 1,31-1,24 (m, 4H), 1,01-1,00 (m, 7H), 0,98-0,85 (m, 1H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,040 мин, m/z обнаружено 1005,3 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

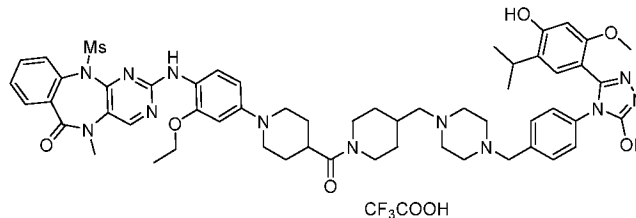
30 **Соединение 127**



2-((4-(4-(4-((4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-  
 5 триазол-4-ил)бензоил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-  
 1-ил)-2-этоксифенил)амино)-5-метил-11-(метилсульфонил)-5,11-дигидро-6H-  
 бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-6-он, трифторуксусная кислота. <sup>1</sup>H NMR  
 (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,97 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,60 (s, 1H),  
 7,74 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 7,49-7,33 (m, 3H), 7,24 (m, 8,7 Hz, 3H),  
 6,87 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,48 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,07-3,92 (m,  
 10 3H), 3,68 (s, 7H), 3,45 (s, 3H), 3,31-3,23 (m, 3H), 3,07-2,96 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,33 (s,  
 4H), 2,16 (s, 2H), 1,71 (m, 7H), 1,15 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,00 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 0,96-0,78  
 (m, 2H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,020 мин, m/z обнаружено 1069,3 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

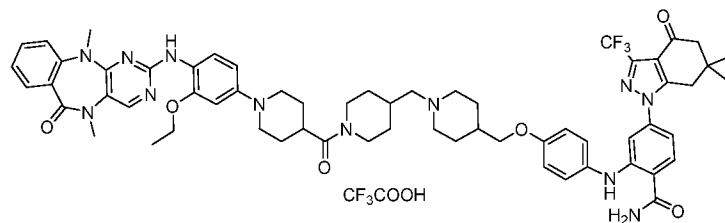
### Соединение 128

15



2-((2-этоксифенил)-4-(4-(4-((4-(4-(3-гидрокси-5-(4-гидрокси-5-изопропил-2-  
 20 метоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-  
 1-карбонил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)-5-метил-11-(метилсульфонил)-5,11-  
 дигидро-6H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-6-он, трифторуксусная  
 кислота. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,95 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,63  
 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 3,7 Hz, 2H), 7,51-7,31 (m, 4H), 7,11 (d, *J* =  
 6,1 Hz, 3H), 6,69 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,39 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,10-4,00 (m, 8H), 3,69  
 25 (s, 7H), 3,46 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,12-2,84 (m, 10H), 1,95 (s, 1H), 1,74 (d, *J* = 8,7 Hz,  
 6H), 1,28-1,03 (m, 12H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,040 мин, m/z обнаружено 1069,3 [M-  
 CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

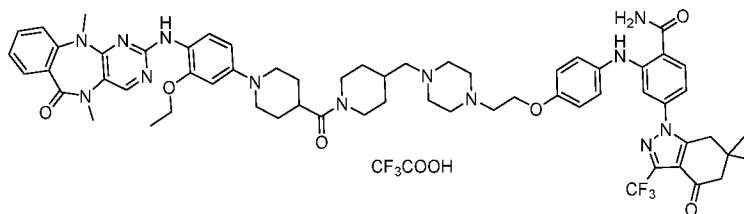
### Соединение 129



4-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)-2-  
 5 ((4-((1-((1-((1-4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-  
 б)[1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-  
 4-ил)метил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)амино)бензамид, трифторуксусная  
 кислота.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  10,11 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,21-  
 8,02 (m, 3H), 7,91 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,70-7,49 (m, 3H), 7,26-7,16 (m, 4H), 7,03-6,93 (m,  
 10 5H), 4,52-4,36 (m, 2H), 4,16-4,10 (m, 3H), 4,05-3,97 (m, 2H), 3,87 (d,  $J = 5,2$  Hz, 2H), 3,69-  
 3,56 (m, 4H), 3,39-3,32 (m, 7H), 3,15-3,03 (m, 2H), 3,01-2,87 (m, 6H), 2,61-2,53 (m, 1H),  
 2,43 (s, 2H), 2,17-1,95 (m, 3H), 1,94-1,70 (m, 6H), 1,68-1,57 (m, 2H), 1,35 (t,  $J = 6,8$  Hz,  
 3H), 1,03 (s, 8H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,176$  мин,  $m/z$  обнаружено 1137,3  $[\text{M-}$   
 $\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

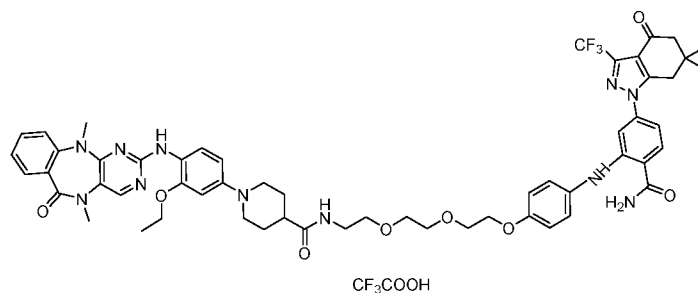
15

### Соединение 130



20 4-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)-2-  
 ((4-(2-(4-((1-((1-4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-  
 б)[1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-  
 4-ил)метил)пиперазин-1-ил)этоксифенил)амино)бензамид, трифторуксусная  
 кислота.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  10,14 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,25-8,00 (m, 3H),  
 25 7,91 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,70-7,49 (m, 3H), 7,28-7,16 (m, 4H), 7,06-6,94 (m, 7H), 4,82-4,51  
 (m, 5H), 4,42-4,39 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,16-4,11 (m, 2H), 3,99 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 3,68-  
 3,64 (m, 2H), 3,40-3,32 (m, 10H), 3,24-3,03 (m, 3H), 2,97-2,89 (m, 4H), 2,61-2,54 (m, 1H),  
 2,43 (s, 3H), 2,02-1,63 (m, 8H), 1,35 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,04 (s, 7H). LCMS (ESI):  $R_T =$   
 1,151 мин,  $m/z$  обнаружено 1152,3  $[\text{M-}\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

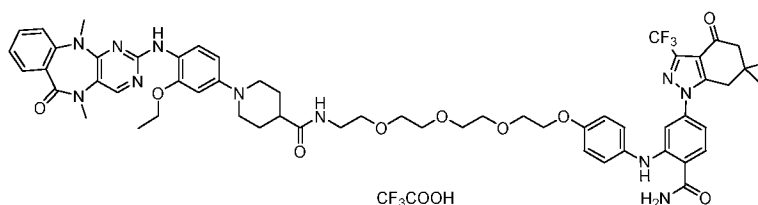
### Соединение 131



- 5 **N-(2-(2-(2-(4-((2-карбамоил-5-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)фенил)амино)фенокси)этоксид)этоксид)этил)-1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,12 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,20-8,06 (m, 4H), 7,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,70-7,49 (m, 3H), 7,26-6,93 (m, 10H), 4,16-4,07 (m, 4H), 3,76-3,55 (m, 8H), 3,46-3,22 (m, 12H), 2,90 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,91 (s, 4H), 1,35(t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,03 (s, 7H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,443 мин, m/z обнаружено 1074,3 [[M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.
- 10

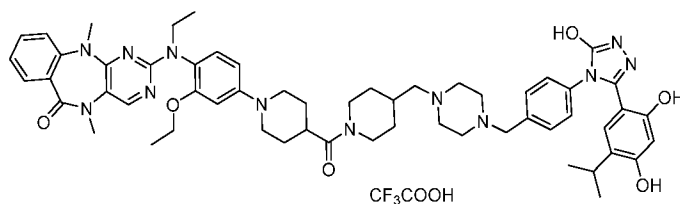
### Соединение 132

15



- 20 **N-(2-(2-(2-(2-(4-((2-карбамоил-5-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)фенил)амино)фенокси)этоксид)этоксид)этоксид)этил)-1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,12 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,20-8,05 (m, 4H), 7,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,70-7,49 (m, 3H), 7,26-6,93 (m, 10H), 4,16-4,08 (m, 4H), 3,75-3,53 (m, 12H), 3,44-3,21 (m, 12H), 2,90 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,91 (s, 4H), 1,35(t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,03 (s, 7H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,443 мин, m/z обнаружено 1118,3 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.
- 25

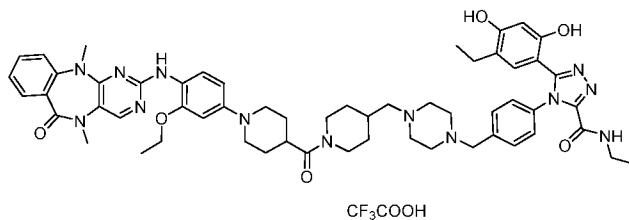
### Соединение 133



2-((4-(4-(4-((4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-  
 триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-  
 5  
 1-ил)-2-этоксифенил)(этил)амино)-5,11-диметил-5,11-дигидро-6H-бензо  
 [e]пиримидо[5,4-b][1,4] diazepин-6-он, трифторуксусная кислота.  $^1\text{H NMR}$  (400  
 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,12 (s, 1H), 7,65 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,36-7,24 (m, 3H),  
 7,19-7,09 (m, 4H), 6,93 (s, 1H), 6,69-6,55 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,42-4,34 (m,  
 1H), 4,05-3,86 (m, 5H), 3,78-3,68 (m, 3H), 3,48-3,39 (m, 7H), 3,08-2,88 (m, 2H), 2,82-2,70  
 10 (m, 4H), 2,44-2,25 (m, 7H), 2,16-2,07 (m, 2H), 1,82-1,60 (m, 8H), 1,23-0,96 (m, 8H), 0,87  
 (d,  $J = 6,8$  Hz, 8H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,266$  мин,  $m/z$  обнаружено 1019,9 [M-  
 CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

#### Соединение 134

15

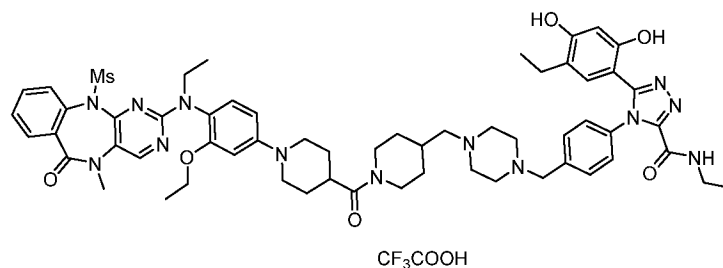


4-(4-((4-((1-(1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-  
 b][1,4] diazepин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-  
 20 4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-N-этил-5-(5-этил-2,4-  
 дигидроксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота.  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,38 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,99-8,92 (m, 1H), 8,31 (s,  
 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,67 (dd,  $J = 8,0, 1,6$  Hz, 1H), 7,53-7,46 (m,  
 1H), 7,34 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,29-7,21 (m, 3H), 7,19-7,12 (m, 1H), 6,61 (d,  $J = 2,4$  Hz,  
 25 1H), 6,54 (s, 1H), 6,52-6,47 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,42-4,34 (m, 1H), 4,11-4,04 (m, 2H),  
 4,01-3,93 (m, 1H), 3,70-3,61 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,30-3,25 (m, 5H), 3,21-  
 3,13 (m, 2H), 3,08-2,95 (m, 1H), 2,78-2,65 (m, 3H), 2,59-2,51 (m, 2H), 2,44-2,29 (m, 7H),  
 2,24-2,18 (m, 2H), 2,16-2,09 (m, 2H), 1,80-1,64 (m, 7H), 1,32-1,27 (m, 3H), 1,04 (t,  $J = 7,2$

H<sub>z</sub>, 3H), 0,85-0,81 (m, 3H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,051 мин, m/z обнаружено 1032,3 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

### Соединение 135

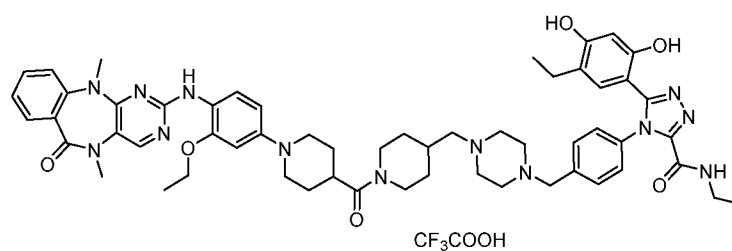
5



4-(4-((4-((1-(1-(3-этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-N-этил-5-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,71 (s, 1H), 9,04-8,96 (m, 1H), 8,74-8,44 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,65-7,20 (m, 8H), 7,16-6,94 (m, 1H), 6,72-6,52 (m, 3H), 6,31 (s, 1H), 4,42-4,38 (m, 1H), 4,02-3,74 (m, 10H), 3,44 (s, 5H), 3,24-3,13 (m, 5H), 3,12-2,76 (m, 11H), 2,63-2,53 (m, 2H), 2,29-2,22 (m, 2H), 2,11-1,91 (m, 1H), 1,82-1,62 (m, 7H), 1,14-1,03 (m, 9H), 0,90-0,84 (m, 3H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,138 мин, m/z обнаружено 1124,3 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

### Соединение 136

20

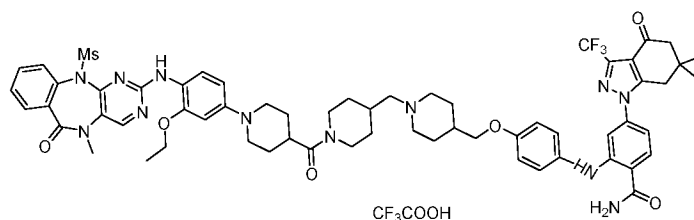


4-(4-((4-((1-(1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)(этил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-N-этил-5-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,73 (s, 1H), 9,00 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,59-7,33 (m, 6H), 7,27-7,13 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 7,2 Hz,

1H), 6,74 (s, 1H), 6,63 (s, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,40 (d,  $J = 13,6$  Hz, 1H), 4,13-3,66 (m, 11H), 3,34 (s, 5H), 3,21-3,14 (m, 3H), 3,12-2,80 (m, 12H), 2,63-2,54 (m, 2H), 2,26 (q,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 2,00 (s, 1H), 1,85-1,68 (m, 7H), 1,18-1,04 (m, 9H), 0,87 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,160$  мин,  $m/z$  обнаружено 1060,4  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

5

### Соединение 137

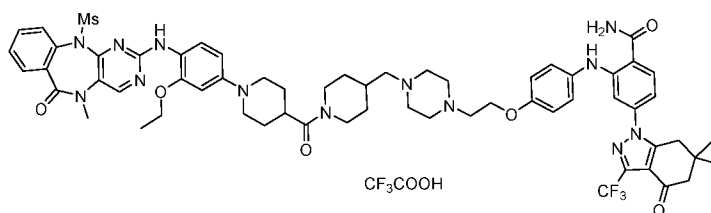


10 **4-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)-2-((4-((1-((1-((1-3-этоксид-4-((5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)метокси)фенил)амино)бензамид, трифторуксусная кислота.**  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,12 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,91 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,65-7,53 (m, 3H), 7,51-7,38 (m, 2H), 7,25 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,05-6,93 (m, 4H), 6,83-6,59 (m, 2H), 4,42 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1H), 4,09-3,99 (m, 4H), 3,87 (d,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 3,70 (s, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,32-3,21 (m, 1H), 3,16-3,03 (m, 2H), 3,04-2,96 (m, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,68-2,55 (m, 1H), 2,43 (s, 4H), 2,15-1,94 (m, 4H), 1,86-1,70 (m, 5H), 1,67-1,56 (m, 2H), 1,23-1,13 (m, 4H), 1,03 (s, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,300$  мин,  $m/z$  обнаружено 1201,6  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

15

20

### Соединение 138



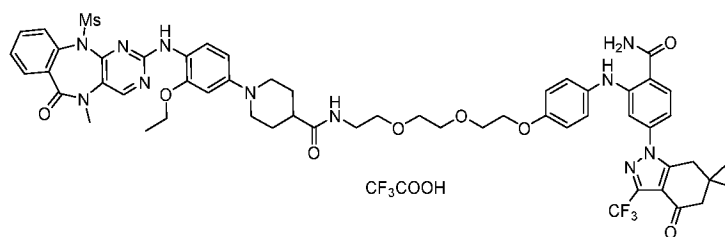
25

**4-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)-2-((4-(2-(4-((1-((1-3-этоксид-4-((5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)этоксид)фенил)амино)бензамид,**

30

**трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  10,15 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,91 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,69-7,39 (m, 5H), 7,27 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,08-6,72 (m, 6H), 4,41 (d,  $J = 12,6$  Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,05 (m, 4H), 3,70 (s, 5H), 3,47 (s, 3H), 3,34 (s, 5H), 3,09 (m, 5H), 2,93 (s, 7H), 2,57 (t,  $J = 12,3$  Hz, 1H), 2,43 (s, 2H), 1,99 (s, 1H), 1,79 (s, 6H), 1,26-1,09 (m, 4H), 1,04 (s, 7H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,270$  мин,  $m/z$  обнаружено 1216,6  $[\text{M-CF}_3\text{COOH+H}]^+$ .

### Соединение 139



10

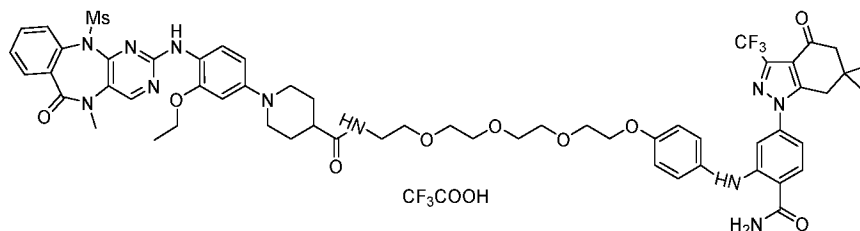
**N-(2-(2-(2-(4-((2-карбамоил-5-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)фенил)амино)фенокси)этоксид)этоксид)этил)-1-(3-этоксид)-4-((5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро**

15

**-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  10,11 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,90 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 3,8$  Hz, 3H), 7,47 (m, 1H), 7,23 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,05-6,92 (m, 4H), 6,86-6,71 (m, 1H), 4,11-4,00 (m, 7H), 3,79-3,63 (m, 8H), 3,62-3,53 (m, 4H), 3,48-3,40 (m, 5H), 3,26-3,20 (m, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,83 (s, 4H), 1,21 (m, 3H), 1,03 (s, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,555$  мин,  $m/z$  обнаружено 1138,6  $[\text{M-CF}_3\text{COOH+H}]^+$ .

20

### Соединение 140



25

**N-(2-(2-(2-(2-(4-((2-карбамоил-5-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-1-ил)фенил)амино)фенокси)этоксид)этоксид)этоксид)этил)-**

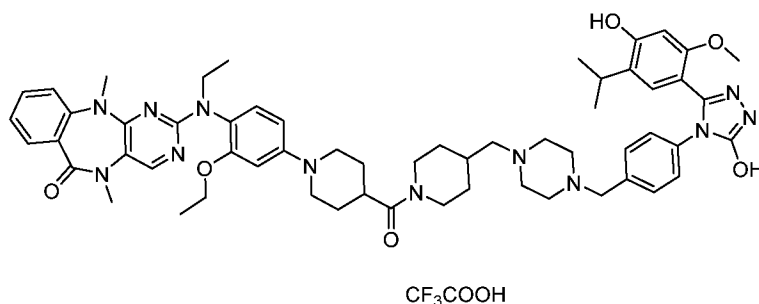


**1-(3-этокси-4-((5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-**

**карбоксамид, трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,11 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,90 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,68-7,40 (m, 5H), 7,23 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,05-6,69 (m, 6H), 4,11-4,03 (m, 4H), 3,79-3,64 (m, 7H), 3,62-3,37 (m, 14H), 3,29-3,19 (m, 2H), 3,02 (s, 1H), 2,91 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,83 (s, 4H), 1,20 (t,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 1,03 (s, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,555$  мин,  $m/z$  обнаружено 1182,5  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

10

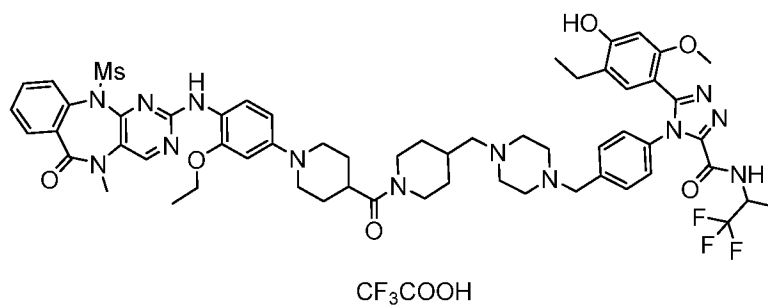
**Соединение 141**



15 **2-((2-этокси-4-(4-(4-((4-(4-(3-гидрокси-5-(4-гидрокси-5-изопропил-2-метоксифенил)-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)фенил)(этил)амино)-5,11-диметил-5,11-дигидро-6H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-6-он, трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,90 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,65 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,52-7,39 (m, 1H), 7,26-6,89 (m, 8H), 6,57-6,46 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,39-4,35 (m, 1H), 4,01-3,71 (m, 6H), 3,41 (s, 2H), 3,32-3,23 (m, 5H), 3,17 (s, 3H), 3,11-2,97 (m, 2H), 2,82-2,76 (m, 4H), 2,67-2,51 (m, 4H), 2,33 (s, 7H), 2,25-2,10 (m, 2H), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,75-1,67 (m, 7H), 1,09-1,00 (m, 10H), 0,98-0,87 (m, 3H). LCMS (ESI):  $R_T = 5,062$  мин,  $m/z$  обнаружено 1033,3  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

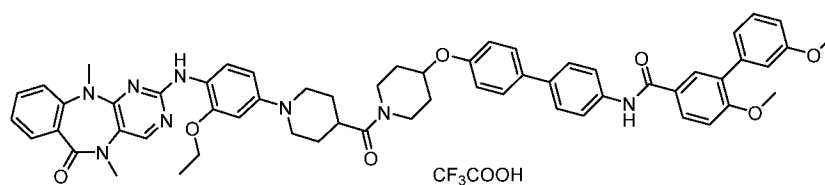
25

**Соединение 142**



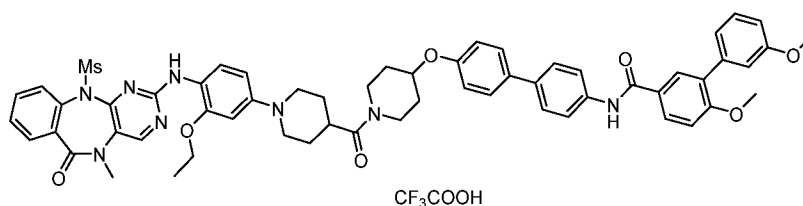
4-(4-((4-((1-(1-(3-этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(5-этил-4-гидрокси-2-метоксифенил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,87 (s, 1H), 9,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,35 (s, 2H), 7,20-7,00 (m, 4H), 6,82-6,68 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,62-4,55 (m, 2H), 4,38-4,26 (m, 2H), 4,06-3,96 (m, 3H), 3,70 (s, 6H), 3,46 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,21-2,58 (m, 11H), 2,45-2,41 (m, 5H), 2,11-1,52 (m, 8H), 1,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,21-1,17 (m, 5H), 1,08-1,04 (m, 3H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,085 мин, m/z обнаружено 1178,3 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

#### 15 Соединение 143



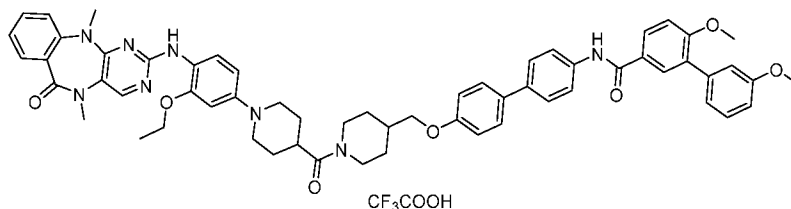
N-(4'-((1-(1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-3',6-диметокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,22 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,25-7,95 (m, 4H), 7,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,73-7,49 (m, 6H), 7,40-6,95 (m, 11H), 4,75-4,66 (m, 2H), 4,19-4,11 (m, 2H), 3,94-3,78 (m, 8H), 3,71-3,63 (m, 2H), 3,54-3,45 (m, 1H), 3,40 (s, 4H), 3,33 (s, 4H), 3,09-2,95 (m, 1H), 2,10-1,85 (m, 6H), 1,74-1,50 (m, 2H), 1,37 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,27-1,21 (m, 1H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,778 мин, m/z обнаружено 993,1 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

**Соединение 144**



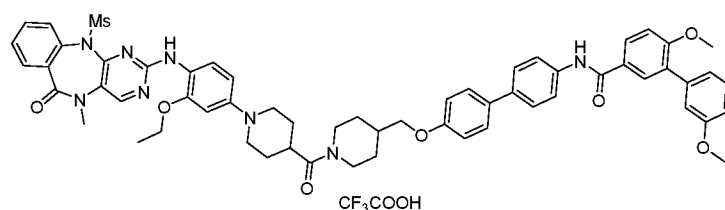
- 5 **N-(4'-((1-(1-(3-этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-3',6-диметокси-[1,1'-**  
**бифенил]-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  
 10  $\delta$  10,21 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,05-7,96 (m, 2H), 7,88-7,73 (m, 3H), 7,65-7,58  
 (m, 6H), 7,49-6,94 (m, 9H), 4,74-4,66 (m, 1H), 4,08-4,03 (m, 2H), 3,91-3,78 (m, 14H), 3,73-  
 3,67 (m, 5H), 3,52-3,43 (m, 4H), 3,34-3,26 (m, 1H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,10-1,51 (m, 8H),  
 1,25-1,15 (m, 3H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,752$  мин,  $m/z$  обнаружено 1057,1  $[\text{M-}$   
 $\text{CF}_3\text{COOH+H}]^+$ .

15 **Соединение 145**



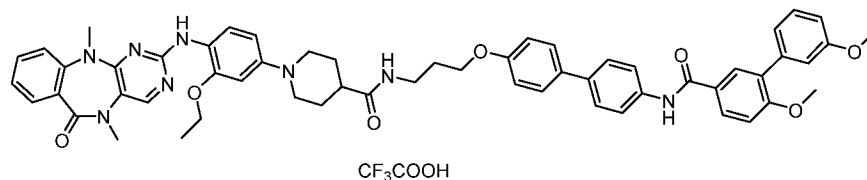
- N-(4'-((1-(1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-**  
 20 **b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-**  
**4-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-3',6-диметокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид,**  
**трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  10,21 (s, 1H), 8,37 (s, 1H),  
 8,14 (s, 1H), 8,04-7,97 (m, 2H), 7,84 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,70-7,49 (m, 6H), 7,42-6,90 (m,  
 11H), 4,51-4,43 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 4H), 4,10-4,00 (m, 3H), 3,94-3,89 (m, 3H), 3,87 (s,  
 25 3H), 3,80 (s, 3H), 3,71-3,63 (m, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,16-2,95 (m, 2H), 2,68-2,57  
 (m, 1H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,96-1,76 (m, 5H), 1,40-1,32 (m, 3H), 1,27-1,13 (m, 2H). LCMS  
 (ESI):  $R_T = 1,858$  мин,  $m/z$  обнаружено 1008,1  $[\text{M-CF}_3\text{COOH+H}]^+$ .

**Соединение 146**



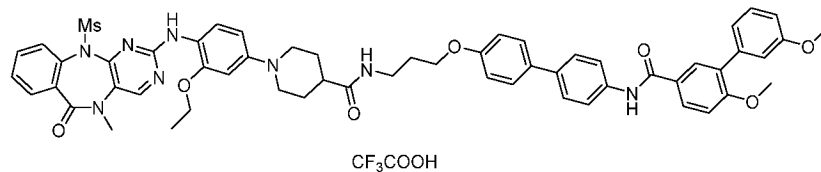
- 5 **N-(4'-((1-(1-(3-этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-3',6-диметокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  10,21 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,06-7,97 (m, 2H), 7,87-7,74 (m, 3H), 7,64-7,57 (m, 6H), 7,53-6,88 (m, 10H), 4,52-4,44 (m, 1H), 4,11-4,03 (m, 3H), 3,93-3,89 (m, 2H), 3,87 (s, 4H), 3,80 (s, 5H), 3,71 (s, 5H), 3,47 (s, 3H), 3,17-3,07 (m, 1H), 2,96-2,89 (m, 1H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H), 1,93-1,74 (m, 6H), 1,27-1,14 (m, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,763$  мин,  $m/z$  обнаружено 1071,2  $[\text{M-CF}_3\text{COOH+H}]^+$ .

15 **Соединение 147**



- 20 **N-(3-((4'-((3',6-диметокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)пропил)-1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,21 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,23-7,92 (m, 5H), 7,84 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,68 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 8,6$  Hz, 4H), 7,51 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,37 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,26 (dd,  $J = 8,6, 5,0$  Hz, 2H), 7,21-7,05 (m, 4H), 7,04-6,91 (m, 4H), 5,17-4,24 (m, 3H), 4,18-4,07 (m, 2H), 4,07-3,98 (m, 2H), 3,83 (d,  $J = 24,8$  Hz, 6H), 3,67 (d,  $J = 11,7$  Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,29-3,20 (m, 3H), 1,98-1,77 (m, 6H), 1,35 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,637$  мин,  $m/z$  обнаружено 967,2  $[\text{M-CF}_3\text{COOH+H}]^+$ .

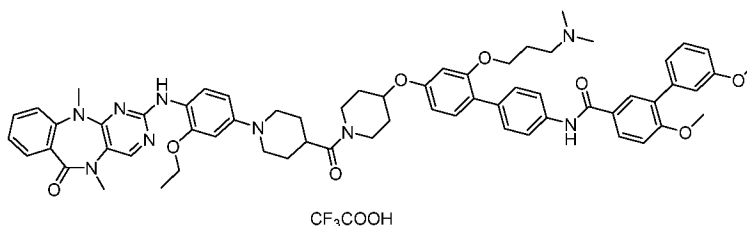
30 **Соединение 148**



5 **N-(3-((4'-(3',6-диметокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)пропил)-1-(3-этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота**. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,21 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,11-7,96 (m, 3H), 7,84 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,76 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 7H), 7,54-7,41 (m, 2H), 7,37 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,16-6,92 (m, 6H), 4,18-4,01 (m, 9H), 3,83 (d, *J* = 24,8 Hz, 6H), 3,73-3,66 (m, 4H), 3,47 (s, 3H), 3,29-3,23 (m, 2H), 1,99-1,77 (m, 6H), 1,27-1,17 (m, 3H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,750 мин, m/z обнаружено 1032,0 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

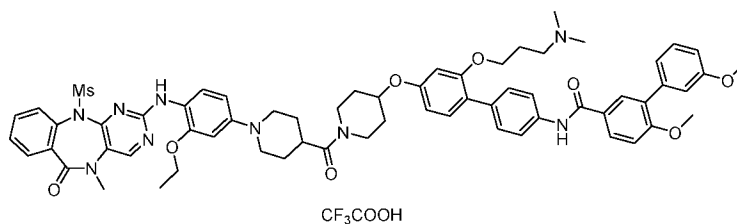
#### Соединение 149

15



20 **N-(4'-((1-(1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)окси)-2'-(3-(диметиламино)пропокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-3',6-диметокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота**. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,21 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,17-7,94 (m, 4H), 7,80 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,69 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,55-7,09 (m, 11H), 6,97 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,78-6,67 (m, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,16-4,03 (m, 7H), 3,84 (d, *J* = 25,2 Hz, 9H), 3,71-3,65 (m, 2H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,31 (s, 4H), 3,15-3,09 (m, 2H), 2,99-2,90 (m, 1H), 2,77 (d, *J* = 4,1 Hz, 6H), 2,11-2,01 (m, 3H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,83 (s, 3H), 1,72-1,63 (m, 1H), 1,56 (s, 1H), 1,39-1,31 (m, 3H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,390 мин, m/z обнаружено 1095,1 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.

30 **Соединение 150**

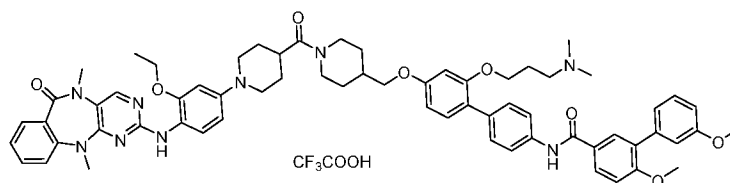


**N-(2'-(3-(диметиламино)пропокси)-4'-((1-(1-(3-этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-**

5 **(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-3',6-диметокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамида, трифторуксусная кислота. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,21 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,05-7,94 (m, 2H), 7,78 (dd, *J* = 18,6, 7,7 Hz, 3H), 7,60 (s, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,2 Hz, 3H), 7,38 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,14-7,08 (m, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,80-6,59 (m, 4H), 4,71 (s, 1H), 4,09-3,99 (m, 5H), 3,84 (d, *J* = 25,2 Hz, 8H), 3,75-3,64 (m, 6H), 3,46 (s, 4H), 3,31 (s, 1H), 3,16-3,07 (m, 2H), 2,91 (s, 1H), 2,77 (d, *J* = 4,3 Hz, 6H), 2,09-1,91 (m, 5H), 1,78 (s, 4H), 1,70-1,63 (m, 1H), 1,56 (s, 1H), 1,22-1,15 (m, 3H). LCMS (ESI): *R*<sub>T</sub> = 1,390 мин, *m/z* обнаружено 1158,8 [M-CF<sub>3</sub>COOH+H]<sup>+</sup>.**

15

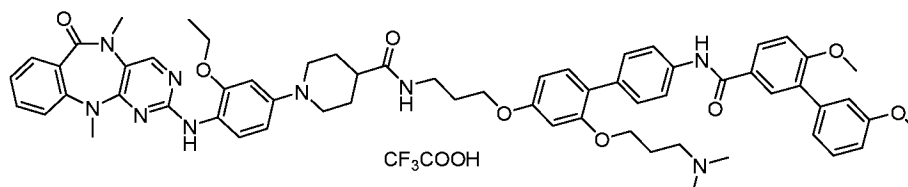
### Соединение 151



20 **N-(4'-((1-(1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метокси)-2'-(3-(диметиламино)пропокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-3',6-диметокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамида, трифторуксусная кислота. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,21 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,02 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,69 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,38 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,29-7,23 (m, 3H), 7,19 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,15-7,06 (m, 3H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,69-6,62 (m, 2H), 4,48 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 4,15 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,05 (t, *J* = 5,8 Hz, 3H), 3,91 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,67 (d, *J* = 10,7 Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,16-3,07 (m, 3H),**

3,00 (s, 1H), 2,77 (d,  $J = 4,9$  Hz, 6H), 2,63 (t,  $J = 12,8$  Hz, 1H), 2,11-2,01 (m, 3H), 1,95-1,78 (m, 6H), 1,42-1,05 (m, 7H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,280$  мин,  $m/z$  обнаружено 1108,4  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

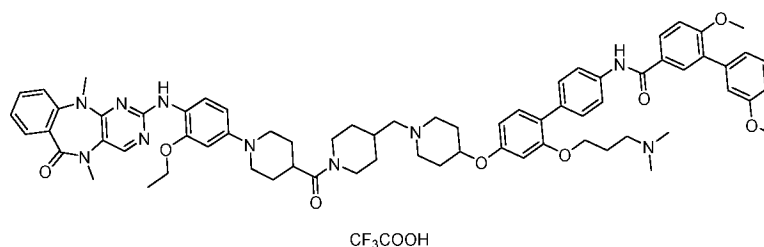
5 Соединение 152



**N-(3-((4'-(3',6-диметокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)-2-(3-**

10 **(диметиламино)пропокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)пропил)-1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10,21 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,21-7,93 (m, 5H), 7,80 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,69 (dd,  $J = 7,7, 1,6$  Hz, 1H), 7,54-7,08 (m, 11H), 7,02-6,82 (m, 2H), 6,69-6,61 (m, 2H), 4,17-4,00 (m, 6H), 3,84 (d,  $J = 25,1$  Hz, 6H), 3,67 (d,  $J = 11,7$  Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,28-3,24 (m, 2H), 3,17-3,03 (m, 3H), 2,76 (d,  $J = 4,8$  Hz, 6H), 2,43-2,35 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 2H), 1,95-1,79 (m, 6H), 1,38-1,21 (m, 4H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,240$  мин,  $m/z$  обнаружено 1068,4  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .**

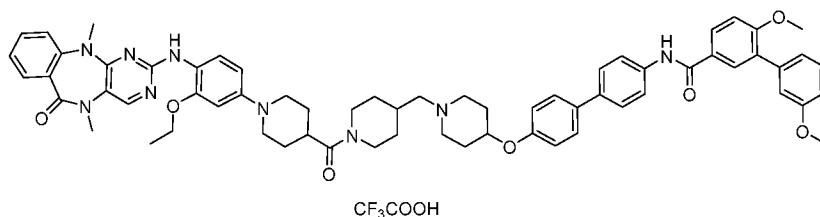
20 Соединение 153



25 **N-(4'-((1-(((1-(1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)окси)-2'-(3-(диметиламино)пропокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-3',6-диметокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10,74 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,92**

(s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,07-7,95 (m, 3H), 7,82 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,68 (dd,  $J = 7,7, 1,6$  Hz, 1H), 7,54- 7,34 (m, 5H), 7,29-7,07 (m, 5H), 6,96 (dd,  $J = 8,2, 2,0$  Hz, 1H), 6,85-6,64 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 5,21-5,12 (m, 2H), 4,43-4,26 (m, 5H), 4,13-4,00 (m, 7H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,70-3,60 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,19-3,02 (m, 7H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,78 (d,  $J = 4,7$  Hz, 6H), 2,66-2,50 (m, 2H), 2,22-2,02 (m, 3H), 1,94-1,68 (m, 6H), 1,32 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,330$  мин,  $m/z$  обнаружено 1192,2  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

### Соединение 154



10

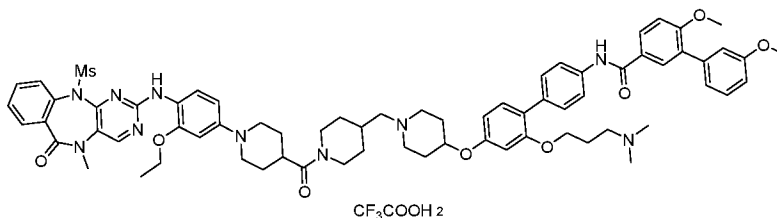
**N-(4'-((1-(((1-(1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-3',6-диметокси-[1,1'-**

15

**бифенил]-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота.**  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,56 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,03-7,91 (m, 2H), 7,76 (d,  $J = 8,1$  Hz, 3H), 7,63-7,48 (m, 6H), 7,37-7,04 (m, 12H), 6,91 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 4,62 (d,  $J = 12,9$  Hz, 1H), 4,30-4,16 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,83 (s, 4H), 3,78-3,66 (m, 5H), 3,52-3,31 (m, 8H), 3,25-3,09 (m, 6H), 2,80-2,69 (m, 1H), 2,31-1,90 (m, 13H), 1,52 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,340$  мин,  $m/z$  обнаружено 1090,4  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

20

### Соединение 155



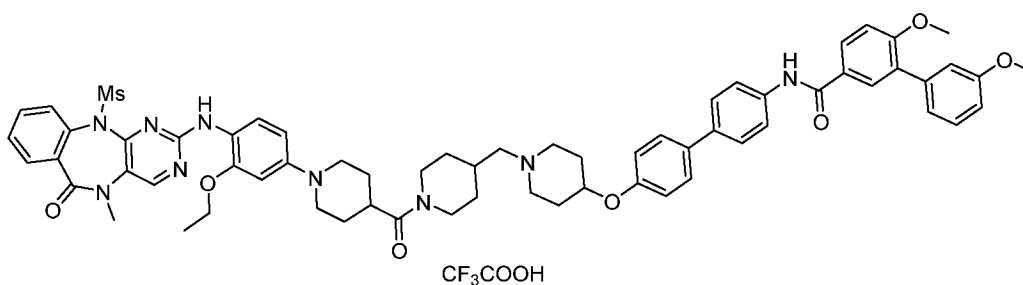
25

**N-(2'-(3-(диметиламино)пропокси)-4'-((1-(((1-(1-(3-этоксифенил)-4-((5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-3',6-диметокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид,**



**трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,56 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,03-7,91 (m, 2H), 7,76 (d,  $J = 8,1$  Hz, 3H), 7,63-7,48 (m, 6H), 7,37-7,04 (m, 12H), 6,91 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 4,62 (d,  $J = 12,9$  Hz, 1H), 4,30-4,16 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,83 (s, 4H), 3,78-3,66 (m, 5H), 3,52-3,31 (m, 8H), 3,25-3,09 (m, 6H), 2,80-2,69 (m, 1H), 2,31-1,90 (m, 13H), 1,52 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,304$  мин,  $m/z$  обнаружено 1254,0  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

### Соединение 156



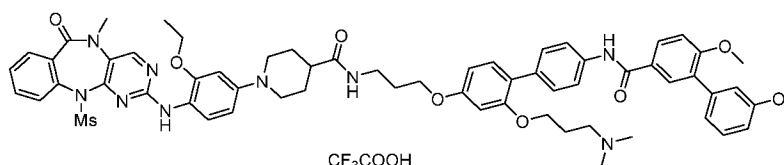
10

**N-(4'-((1-((1-(1-(3-этоксипиперидин-4-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-3',6-диметокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,72 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,86 (d,  $J = 40,0$  Hz, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,05-7,95 (m, 2H), 7,83-7,74 (m, 3H), 7,60-7,24 (m, 9H), 7,15-7,07 (m, 2H), 6,97-6,05 (m, 1H), 6,71-6,56 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 5,21-5,12 (m, 2H), 4,45-4,29 (m, 4H), 4,06-3,99 (m, 7H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,69 (s, 4H), 3,46 (s, 3H), 3,19-3,01 (m, 7H), 2,88-2,74 (m, 9H), 2,62-2,50 (m, 2H), 2,20-2,04 (m, 3H), 1,95-1,67 (m, 6H), 1,17 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,285$  мин,  $m/z$  обнаружено 1256,5  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

15

20

### Соединение 157



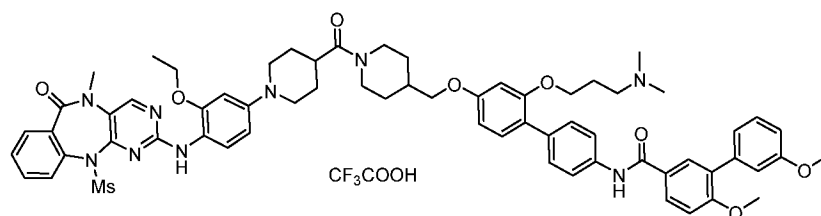
25

**N-(3-((4'-((3',6-диметокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамидо)-2-(3-(диметиламино)пропокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)пропил)-1-(3-этоксипиперидин-4-ил)-3-карбоксамидо)-2-(3-(диметиламино)пропокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)пропил)-1-(3-этоксипиперидин-4-ил)-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота.**

метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,20 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,04-7,94 (m, 3H), 7,83-7,72 (m, 3H), 7,58 (d,  $J = 3,4$  Hz, 2H), 7,45 (d,  $J = 8,8$  Hz, 3H), 7,25 (t,  $J = 7,6$  Hz, 7H), 7,19-7,15 (m, 6H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,70-6,63 (m, 3H), 4,09-3,99 (m, 6H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,72-3,66 (m, 5H), 3,27-3,22 (m, 2H), 3,14-3,06 (m, 2H), 2,76 (d,  $J = 4,7$  Hz, 6H), 2,30 (s, 6H), 2,12-2,04 (m, 2H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,81-1,75 (m, 2H), 1,23 (s, 1H), 1,20-1,12 (m, 3H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,350$  мин,  $m/z$  обнаружено 1132,7  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

10

### Соединение 158

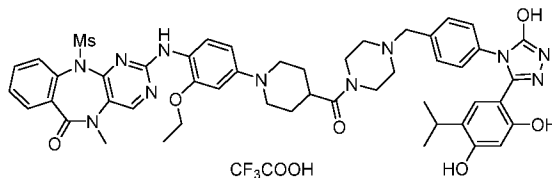


15 **N-(2'-(3-(диметиламино)пропокси)-4'-((1-(1-(3-этокси-4-((5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)-3',6-диметокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,68 (s, 1H), 8,37 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,98 (dd,  $J = 8,6, 2,3$  Hz, 1H), 7,93 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,85 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,66-7,55 (m, 6H), 7,50 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,35-7,02 (m, 8H), 6,92 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 4,61 (d,  $J = 13,8$  Hz, 1H), 4,27-4,13 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,80-3,62 (m, 5H), 3,61-3,50 (m, 7H), 3,44-3,33 (m, 2H), 3,25-3,10 (m, 4H), 2,74 (t,  $J = 11,9$  Hz, 1H), 2,45-1,84 (m, 12H), 1,47 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 1,38-1,18 (m, 4H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,420$  мин,  $m/z$  обнаружено 1171,2  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

20

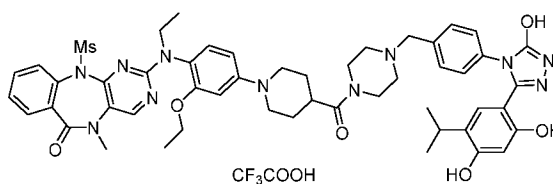
25

### Соединение 159



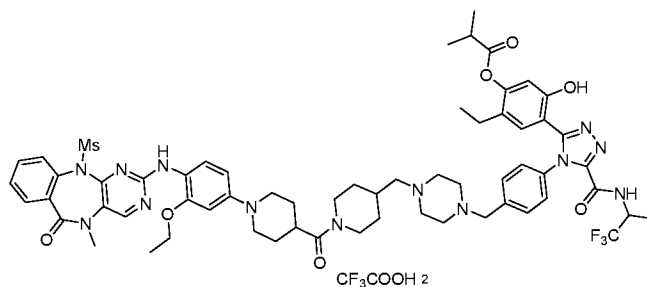
2-((4-(4-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-2-этоксифенил)амино)-5-метил-11-(метилсульфонил)-5,11-дигидро-6H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]диазепин-6-он, трифторуксусная кислота.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,53 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,67-7,56 (m, 2H), 7,54-7,37 (m, 4H), 7,25 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,65 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 6,58 (dd,  $J = 8,7, 2,4$  Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,13-3,97 (m, 2H), 3,73-3,54 (m, 13H), 3,09-2,98 (m, 1H), 2,86-2,74 (m, 3H), 2,58-2,39 (m, 4H), 2,25-2,12 (m, 1H), 1,92-1,74 (m, 4H), 1,33-1,28 (m, 7H), 0,98-0,89 (m, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,160$  мин,  $m/z$  обнаружено 958,5  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

#### Соединение 160



2-((4-(4-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)-2-этоксифенил)(этил)амино)-5-метил-11-(метилсульфонил)-5,11-дигидро-6H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]диазепин-6-он, трифторуксусная кислота.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,53 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,67-7,56 (m, 2H), 7,54-7,37 (m, 4H), 7,25 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,65 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 6,58 (dd,  $J = 8,7, 2,4$  Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,13-3,97 (m, 2H), 3,73-3,54 (m, 13H), 3,09-2,98 (m, 1H), 2,86-2,74 (m, 3H), 2,58-2,39 (m, 4H), 2,25-2,12 (m, 1H), 1,92-1,74 (m, 4H), 1,33-1,28 (m, 7H), 0,98-0,89 (m, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,160$  мин,  $m/z$  обнаружено 985,5  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

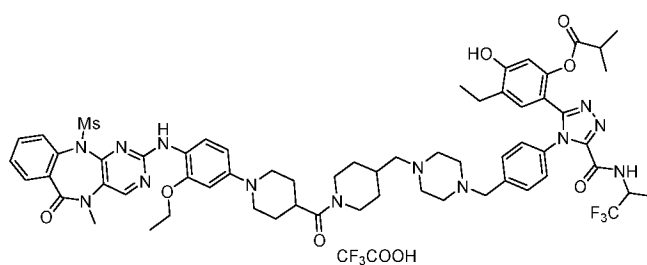
#### Соединение 161



4-(4-(4-((4-((1-(1-(3-этоксипиперидин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-этил-5-гидроксифенилизобутират, трифторуксусная кислота.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  8,68 (s, 1H), 8,34 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,86 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,56 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,52-7,45 (m, 3H), 7,36 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,14 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,73-4,63 (m, 1H), 4,58 (d,  $J = 12,4$  Hz, 1H), 4,32-4,03 (m, 4H), 3,92 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,59 (d,  $J = 13,9$  Hz, 9H), 3,20 (d,  $J = 14,0$  Hz, 5H), 2,96 (s, 4H), 2,86-2,80 (m, 3H), 2,71 (t,  $J = 11,8$  Hz, 2H), 2,34 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,14-2,10 (m, 6H), 2,01-1,80 (m, 3H), 1,47-1,41 (m, 6H), 1,28 (d,  $J = 7,0$  Hz, 6H), 0,99 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,360$  мин,  $m/z$  обнаружено 618,3  $[\text{M}/2\text{-CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

15

### Соединение 162



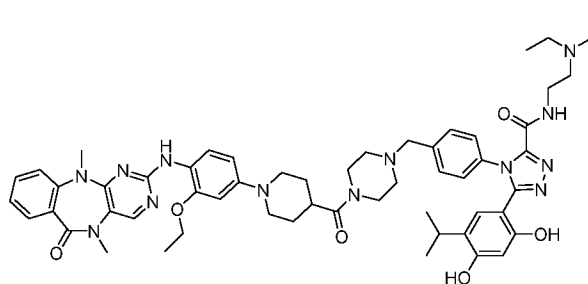
20 2-(4-(4-((4-((1-(1-(3-этоксипиперидин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-4-этил-5-гидроксифенилизобутират, трифторуксусная кислота.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  8,68 (s, 1H), 8,34 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,86 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,56 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,52-7,45 (m, 3H), 7,36 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,14 (d,  $J = 8,5$

25

Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,73-4,63 (m, 1H), 4,58 (d,  $J = 12,4$  Hz, 1H), 4,32-4,03 (m, 4H), 3,92 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,59 (d,  $J = 13,9$  Hz, 9H), 3,20 (d,  $J = 14,0$  Hz, 5H), 2,96 (s, 4H), 2,86-2,80 (m, 3H), 2,71 (t,  $J = 11,8$  Hz, 2H), 2,34 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,14-2,10 (M, 6H), 2,01-1,80 (m, 3H), 1,47-1,41 (m, 6H), 1,28 (d,  $J = 7,0$  Hz, 6H), 0,99 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).

5 LCMS (ESI):  $R_T = 1,360$  мин,  $m/z$  обнаружено 618,3  $[M/2-CF_3COOH+H]^+$ .

### Соединение 163



$CF_3COOH$

10

**N-(2-(диэтиламино)этил)-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-4-(4-((4-(1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота.**  $^1H$  NMR (400 MHz,

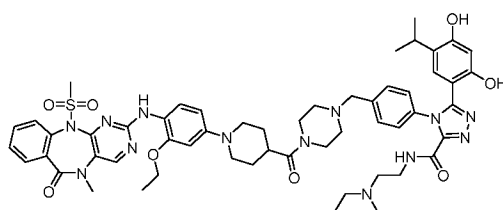
15

DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,77 (s, 1H), 9,24 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92-7,90 (m, 1H), 7,68 (dd,  $J = 8,0, 4,0$  Hz, 1H), 7,54-7,47 (m, 3H), 7,44 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,24 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,18 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,10 (q,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 3,70-3,67 (m, 8H), 3,56-3,52 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,22-3,17 (m, 8H), 3,00-2,85 (m, 5H), 1,79 (s, 4H), 1,32 (t,  $J = 6,0$  Hz, 3H), 1,19 (t,  $J = 6,0$

20

Hz, 6H), 0,92 (d,  $J = 8,0$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,120$  мин,  $m/z$  обнаружено 1021,2  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

### Соединение 164



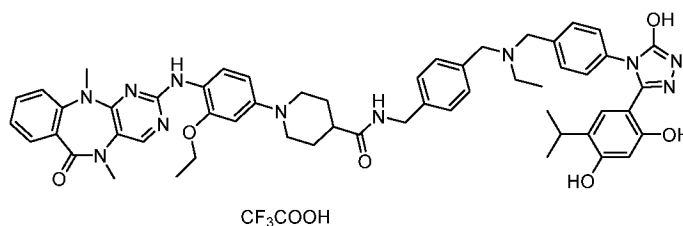
$CF_3COOH$

25

**N-(2-(диэтиламино)этил)-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-4-(4-((4-(1-(3-этоксифенил)-4-((5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид,**

5 **трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  9,78 (s, 1H), 9,24 (t,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 8,78 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 4,0$  Hz, 2H), 7,52 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,33 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,56 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,73-3,68 (m, 6H), 3,54 (s, 6H), 3,49 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,24-3,16 (m, 8H), 3,00-2,93 (m, 1H), 2,84 (s, 4H),  
10 1,74 (s, 4H), 1,22-1,14 (m, 9H), 0,92 (d,  $J = 8,0$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,090$  мин,  $m/z$  обнаружено 1085,3  $[\text{M-CF}_3\text{COOH+H}]^+$ .

### Соединение 165



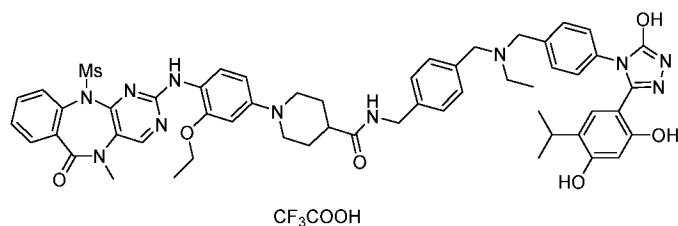
15

**N-(4-(((4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)(этил)амино)метил)бензил)-1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]diazепин-2-ил)амино)-3-**

20 **этоксифенил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,56 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,69 (dd,  $J = 7,7, 1,6$  Hz, 1H), 7,53-7,49 (m, 3H), 7,45 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,34 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,27-7,24 (m, 3H), 7,18 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,03-6,96 (m, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,25 (s, 1H), 4,31 (dd,  $J = 20,5, 8,4$  Hz, 6H), 4,14-4,12 (m,  
25 3H), 3,68 (d,  $J = 12,0$  Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,13 (s, 1H), 3,04-2,91 (m, 3H), 1,94 (s, 4H), 1,35 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,25 (t,  $J = 7,1$  Hz, 4H), 1,01 (d,  $J = 6,9$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,250$  мин,  $m/z$  обнаружено 972,5  $[\text{M-CF}_3\text{COOH+H}]^+$ .

### Соединение 166

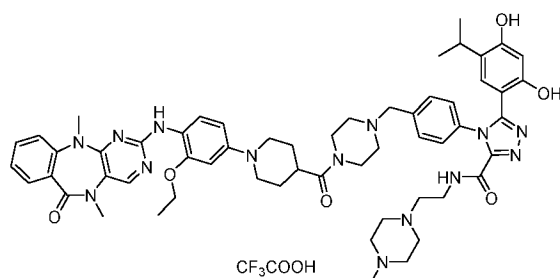
30



5 **N-(4-(((4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)(этил)амино)метил)бензил)-1-(3-этокси-4-((5-метил-11-**  
**(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-**  
**2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H NMR}$   
 (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 9,70 (d,  $J = 39,7$  Hz, 2H), 9,36 (s, 1H), 8,84 (s, 1H),  
 8,63 (s, 1H), 8,50 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 3,7$  Hz, 2H), 7,52-  
 10 7,42 (m, 5H), 7,33 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,26 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,83-6,57 (m,  
 2H), 6,24 (s, 1H), 4,34-4,26 (m, 5H), 4,06-4,02 (m, 2H), 3,74-3,68 (m, 5H), 3,46 (s, 3H),  
 3,03-2,84 (m, 5H), 2,45-2,39 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 4H), 1,26-1,23 (m, 4H), 1,18 (t,  $J = 6,7$   
 Hz, 3H), 1,01 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,240$  мин, m/z обнаружено 1036,4  
 [M- $\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}$ ] $^+$ .

15

### Соединение 167

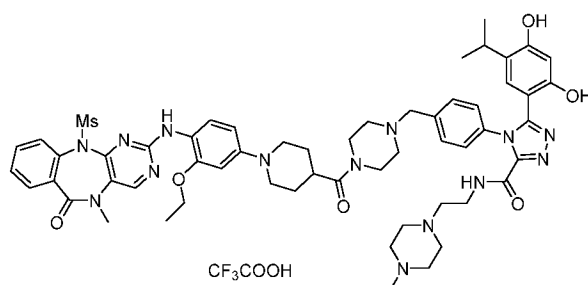


20

**5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-4-(4-((4-(1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-**  
**дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-**  
**этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-N-(2-(4-**  
**метилпиперазин-1-ил)этил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная**  
 25 **кислота.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9,79 (s, 1H), 8,99-8,96 (m, 1H), 8,34 (s, 1H),  
 8,06 (s, 1H), 7,93 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,69 (dd,  $J = 7,8, 1,6$  Hz, 1H), 7,59-7,47 (m, 4H), 7,44  
 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,24 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,18 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,76-6,71  
 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,14-4,08 (m, 3H), 3,70-3,67 (m, 8H), 3,40-

3,34 (m, 11H), 3,31 (s, 5H), 2,99-2,92 (m, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,75-2,67 (m, 3H), 1,81 (s, 4H), 1,33 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 0,90 (d,  $J = 6,9$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,240$  мин,  $m/z$  обнаружено 1048,2  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

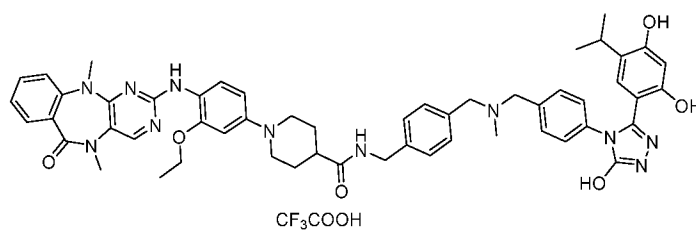
## 5 Соединение 168



10 **2-((4-(4-(2-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси)пиперидин-1-ил)-2-этоксифенил)амино)-5,11-диметил-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-6(11H)-он, трифторуксусная кислота.**  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,86 (s, 1H), 9,07-9,04 (m, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,82 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,66-7,60 (m, 4H), 7,55-7,49 (m, 3H), 7,44 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 6,79-6,76 (m, 2H), 6,68 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,13-4,08 (m, 2H), 3,80-3,75 (m, 8H), 3,52 (s, 3H), 3,46-3,42 (m, 4H), 3,30-3,21 (m, 4H), 3,05-3,01 (m, 1H), 3,00-2,92 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,80-2,72 (m, 3H), 1,83-1,80 (m, 4H), 1,25 (t,  $J = 6,0$  Hz, 3H), 0,97 (d,  $J = 8,0$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,135$  мин,  $m/z$  обнаружено 1112,2  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

20

## Соединение 169



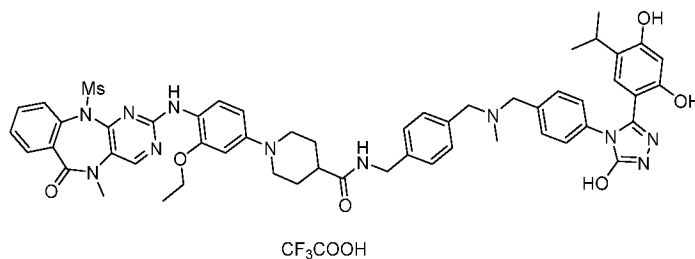
25 **2-((4-(4-(2-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтокси)пиперидин-1-ил)-2-этоксифенил)амино)-5,11-диметил-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-6(11H)-он, трифторуксусная кислота.**  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,98 (s, 1H),



9,93 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,05 (d,  $J = 45,0$  Hz, 2H), 7,68 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,48 (dd,  $J = 22,0, 8,1$  Hz, 5H), 7,34 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,26 (t,  $J = 8,8$  Hz, 3H), 7,18 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,24 (s, 1H), 4,73-4,52 (m, 3H), 4,37 (dd,  $J = 23,7, 9,2$  Hz, 6H), 4,15 (dd,  $J = 19,2, 12,3$  Hz, 5H), 3,68 (d,  $J = 11,8$  Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,01 (dd,  $J = 13,8, 6,9$  Hz, 1H), 1,91 (s, 4H), 1,34 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,01 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,420$  мин,  $m/z$  обнаружено 958,6  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

### Соединение 170

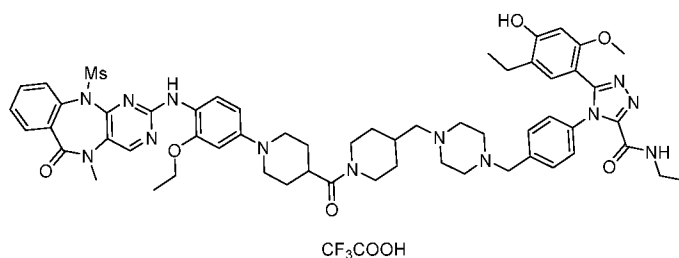
10



**N-(4-(((4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)(метил)амино)метил)бензил)-1-(3-этокси-4-((5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбоксамид, трифторуксусная кислота.** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11,98 (s, 1H), 9,88-9,73 (m, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,54-8,38 (m, 1H), 7,75 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J = 3,9$  Hz, 2H), 7,52-7,43 (m, 5H), 7,30 (dd,  $J = 27,8, 8,2$  Hz, 5H), 6,90 (s, 1H), 6,72-6,53 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 4,46-4,30 (m, 5H), 4,26-4,13 (m, 4H), 4,07-3,98 (m, 3H), 3,71 (d,  $J = 17,5$  Hz, 5H), 3,46 (s, 3H), 3,06-2,95 (m, 1H), 2,84-2,71 (m, 1H), 2,43-2,35 (m, 1H), 1,88-1,72 (m, 4H), 1,17 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,01 (d,  $J = 6,9$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,040$  мин,  $m/z$  обнаружено 1022,3  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

25

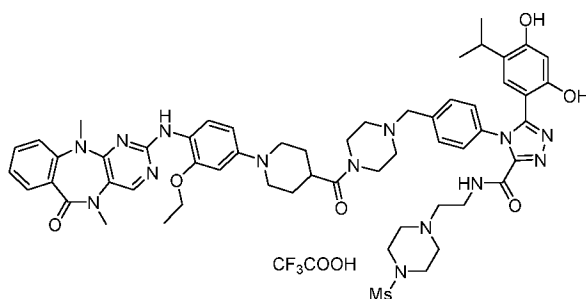
### Соединение 171



4-(4-((4-((1-(1-(3-этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-N-этил-5-(5-этил-4-гидрокси-2-метоксифенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9,80 (s, 1H), 9,07-9,00 (m, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 4,0$  Hz, 2H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,33 (s, 3H), 7,22-7,06 (m, 3H), 6,77-6,51 m, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,44-4,37 (m, 2H), 4,10-3,97 (m, 6H), 3,74-3,64 (m, 6H), 3,46 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,23-3,14 (m, 3H), 3,11-2,77 (m, 9H), 2,44-2,33 (m, 4H), 1,82-1,63 (m, 7H), 1,21-1,14 (m, 3H), 1,08-1,03 (m, 8H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,040$  мин,  $m/z$  обнаружено 1110,3  $[\text{M-CF}_3\text{COOH+H}]^+$ .

### Соединение 172

15

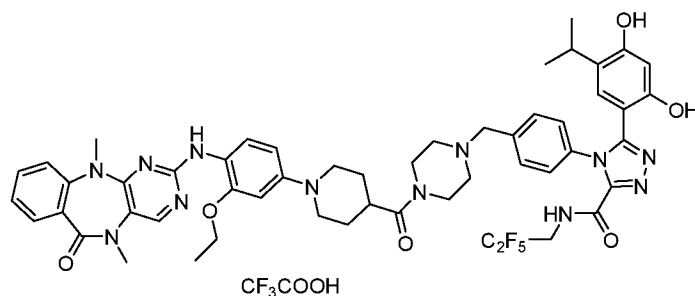


5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-4-(4-((4-((1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-N-(2-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)этил)-4Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,72-10,22 (m, 1H), 9,79 (s, 1H), 9,37-9,23 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03-7,90 (m, 1H), 7,69 (dd,  $J = 7,7, 1,7$  Hz, 1H), 7,57-7,42 (m, 5H), 7,28-7,14 (m, 2H), 7,00-6,74 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,53-4,28 (m, 3H), 4,12 (q,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 3,85-3,44 (m, 9H), 3,39 (s, 4H), 3,36-3,07

(m, 13H), 3,06-2,88 (m, 8H), 1,83 (s, 4H), 1,34 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 0,92 (d,  $J = 6,9$  Hz, 6H).  
 LCMS (ESI):  $R_T = 1,000$  мин,  $m/z$  обнаружено 1111,2  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

### Соединение 173

5



**5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-4-(4-((4-(1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-**

**дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-**

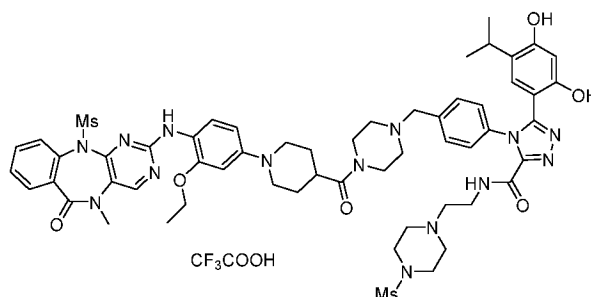
10 **этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-N-(2,2,3,3,3-**

**пентафторпропил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота.**

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,43-9,99 (m, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,66 (t,  $J = 6,5$  Hz, 1H),  
 8,36 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,69 (dd,  $J = 7,7, 1,6$  Hz, 1H), 7,59-7,43 (m, 5H),  
 7,28-7,14 (m, 2H), 7,04-6,68 (m, 3H), 6,31 (s, 1H), 4,57-4,32 (m, 3H), 4,29-3,94 (m, 5H),  
 15 3,69 (d,  $J = 11,7$  Hz, 2H), 3,55-3,43 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,31 (s, 5H), 3,20-2,85 (m, 7H),  
 1,83 (s, 4H), 1,34 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 0,92 (d,  $J = 6,9$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,260$  мин,  
 $m/z$  обнаружено 1053,2  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

### Соединение 174

20



**5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-4-(4-((4-(1-(3-этоксифенил)-4-((5-метил-11-**

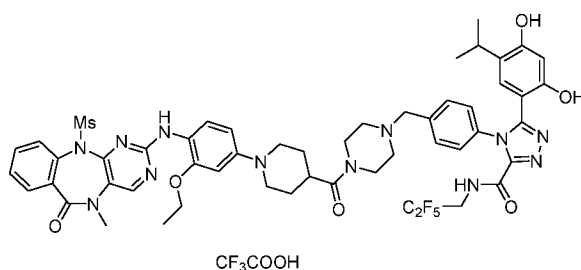
**(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-**

25 **2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-N-(2-(4-**

**(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)этил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид,**

трифторуксусная кислота.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  9,77 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,51 (m, 8H), 7,36 (s, 1H), 6,65-6,63 (m, 3H), 6,31 (s, 1H), 4,38 (s, 4H), 4,11-3,95 (m, 3H), 3,69 (s, 7H), 3,55 (s, 3H), 3,46 (s, 4H), 3,20 (d,  $J = 66,1$  Hz, 8H), 3,03 (s, 4H), 2,98-2,87 (m, 6H), 1,75 (s, 4H), 1,18 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 0,92 (d,  $J = 6,9$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,033$  мин,  $m/z$  обнаружено 1175,2  $[\text{M-CF}_3\text{COOH+H}]^+$ .

### Соединение 175



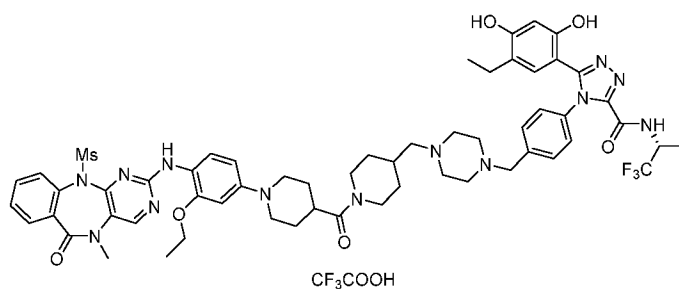
10

**5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-4-(4-((4-(1-(3-этокси-4-((5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-N-**

**(2,2,3,3,3-пентафторпропил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида, трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  10,13 (s, 1H), 9,76-9,65 (m, 2H), 8,83 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,57 (dd,  $J = 17,9, 6,0$  Hz, 4H), 7,44 (dd,  $J = 19,4, 14,1$  Hz, 4H), 6,69-6,66 (m, 3H), 6,31 (s, 1H), 4,39 (s, 3H), 4,31-4,17 (m, 1H), 4,02-3,98 (m, 4H), 3,69 (s, 5H), 3,39 (d,  $J = 56,6$  Hz, 6H), 3,13 (s, 1H), 3,06-2,79 (m, 6H), 1,77 (s, 4H), 1,19 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 0,92 (d,  $J = 6,9$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,260$  мин,  $m/z$  обнаружено 1117,1  $[\text{M-CF}_3\text{COOH+H}]^+$ .

20

### Соединение 176

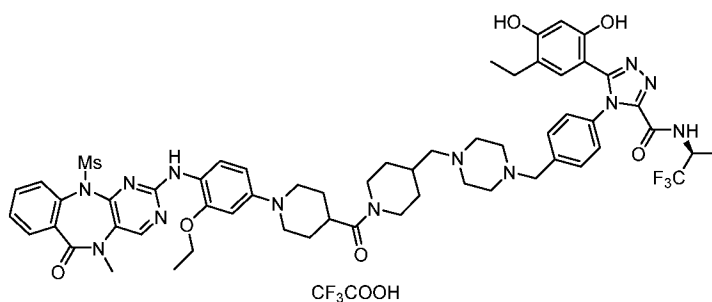


25

**(R)-4-(4-((4-((1-(1-(3-этоксипиперидин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-**

5 **карбоксамид, трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,83-9,54 (m, 2H), 8,86 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,76 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 3,6$  Hz, 2H), 7,55-7,38 (m, 4H), 7,34 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,69-4,59 (m, 2H), 4,40 (d,  $J = 13,2$  Hz, 1H), 4,13-3,80 (m, 5H), 3,69 (s, 5H), 3,47 (s, 3H), 3,23-2,74 (m, 11H), 2,63-2,50 (m, 4H), 2,28 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,01 (s, 1H), 1,90-1,71 (m, 10  
6H), 1,34 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 1,21 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,17-0,97 (m, 2H), 0,90 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,180$  мин,  $m/z$  обнаружено 1164,3  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

#### Соединение 177

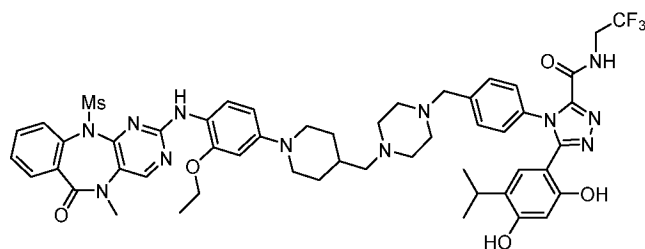


15

**(S)-4-(4-((4-((1-(1-(3-этоксипиперидин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-**

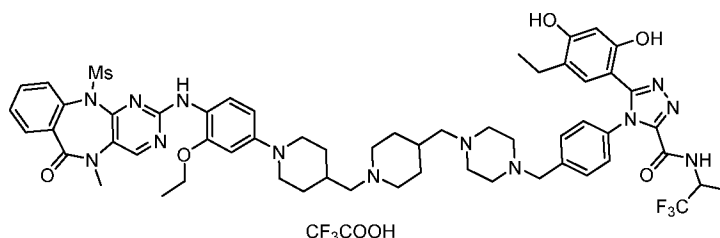
20 **карбоксамид, трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,93 (s, 1H), 9,60 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,74-7,29 (m, 10H), 6,77 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,71-4,61 (m, 2H), 4,38 (d,  $J = 12,0$  Hz, 2H), 4,14-4,07 (m, 4H), 3,71 (s, 5H), 3,65-3,55 (m, 4H), 3,48 (s, 4H), 3,45-3,25 (m, 5H), 3,16-3,02 (m, 3H), 2,71-25  
2,55 (m, 2H), 2,32 (q,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 2,17-1,98 (m, 3H), 1,95-1,79 (m, 3H), 1,39-1,19 (m, 10H), 1,11-1,01 (m, 1H), 0,95 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,180$  мин,  $m/z$  обнаружено 1164,3  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

#### Соединение 178



5-**(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-4-(4-((4-((1-(3-этоксифенил)пиперидин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,57 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,61-7,53 (m, 2H), 7,49-7,17 (m, 7H), 6,63-6,44 (m, 3H), 6,24 (s, 1H), 4,04-3,91 (m, 4H), 3,66 (d, *J* = 19,0 Hz, 4H), 3,48 (d, *J* = 19,5 Hz, 6H), 2,95-2,89 (m, 1H), 2,68-2,60 (m, 2H), 2,41 (s, 5H), 2,17 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,78 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 1,65 (s, 1H), 1,24 (s, 4H), 1,15 (t, *J* = 6,9 Hz, 4H), 0,93 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 0,79 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,210 мин, *m/z* обнаружено 1053,5 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **Соединение 179**

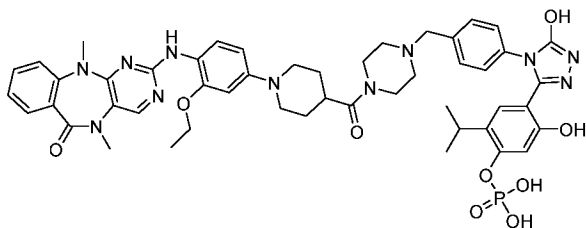


4-**(4-((4-((1-((1-(3-этоксифенил)пиперидин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(5-этил-2,4-дигидроксифенил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, 2,2,2-трифторацетат, трифторуксусная кислота.** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,80-9,56 (m, 2H), 9,19 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,64-7,28 (m, 9H), 6,64 (d, *J* = 32,5 Hz, 3H), 6,31 (s, 1H), 4,63 (dd, *J* = 15,6, 7,5 Hz, 1H), 4,11-3,94 (m, 3H), 3,69 (s, 6H), 3,57 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,17 (s, 2H), 3,02 (s, 4H), 2,94-2,62 (m, 8H), 2,28 (q, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,89 (dd, *J* = 27,5, 12,1 Hz, 7H), 1,40-1,31 (m,

8H), 1,18 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 0,89 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,090$  мин,  $m/z$  обнаружено 1150,6  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

### Соединение 180

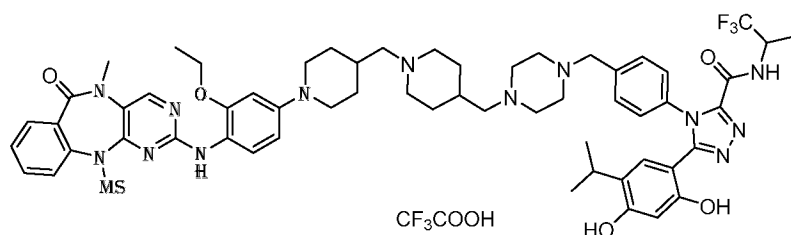
5



10 **4-(4-(4-((4-(1-(4-((5,11-диметил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-гидрокси-2-изопропилфенил дигидрофосфат.**  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  8,53 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,55-7,41 (m, 3H), 7,31-7,24 (m, 3H), 7,22-7,13 (m, 4H), 6,86 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,26 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,63-3,56 (m, 2H), 3,52-3,44 (m, 8H), 3,21-3,16 (m, 2H), 3,13-3,11 (m, 1H), 2,98 (s, 2H), 2,05 (s, 5H), 1,52 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,16 (d,  $J = 6,9$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,040$  мин,  $m/z$  обнаружено 974,2  $[M+H]^+$ .

### Соединение 181

20

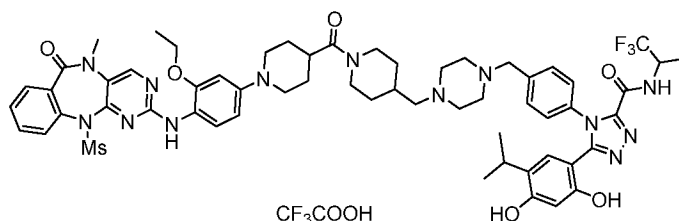


25

**5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-4-(4-((4-((1-(3-этоксифенил)-5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота.**  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,77 (s, 1H), 9,61 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 9,20-9,05 (m, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,48-7,32 (m, 5H), 6,66 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 6,56 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,32 (t,  $J = 4,6$  Hz, 1H), 4,70-4,59 (m, 1H), 4,11-3,98 (m, 4H), 3,68 (s, 8H), 3,46 (s, 4H), 3,07-2,73 (m,

12H), 2,02-1,81 (m, 7H), 1,34 (d,  $J = 7,0$  Hz, 4H), 1,24 (s, 5H), 1,18 (t,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 0,87 (d,  $J = 6,0$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,105$  мин,  $m/z$  обнаружено 1164,7  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

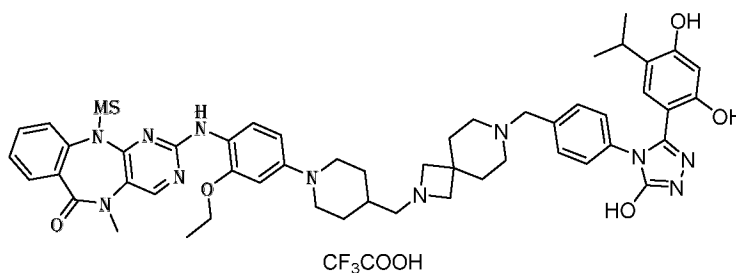
## 5 Соединение 182



5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-4-(4-((4-((1-(1-(3-этоксифенил)-5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)фенил)пиперидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,77 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 3,7$  Hz, 3H), 7,54-7,32 (m, 8H), 6,83-6,60 (m, 3H), 6,33 (s, 1H), 4,68-4,59 (m, 1H), 4,40 (d,  $J = 11,9$  Hz, 1H), 4,11-3,93 (m, 4H), 3,69 (s, 7H), 3,46 (s, 5H), 2,96-2,88 (m, 4H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,75 (s, 8H), 1,34 (d,  $J = 7,0$  Hz, 4H), 1,24 (s, 3H), 1,19 (t,  $J = 6,7$  Hz, 5H), 0,87 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,210$  мин,  $m/z$  обнаружено 1178,7  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

## Соединение 183

20

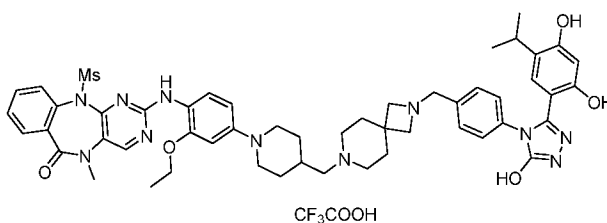


2-((4-(4-((7-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-этоксифенил)амино)-5-метил-11-(метилсульфонил)-5,11-дигидро-6H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]diazепин-6-он, трифторуксусная кислота.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,98 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 9,80-9,60 (m, 2H), 9,37 (s, 1H), 8,74



(s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,47 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,29 (t,  $J = 9,6$  Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,52 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,09–3,89 (m, 5H), 3,68 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,29–3,17 (m, 4H), 3,07–2,85 (m, 3H), 2,65 (d,  $J = 11,1$  Hz, 2H), 2,35–2,16 (m, 3H), 2,09–1,94 (m, 1H), 1,80 (dd,  $J = 42,0, 11,6$  Hz, 4H), 1,37–1,21 (m, 4H), 1,17 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,00 (dd,  $J = 6,6, 3,6$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 0,940$  мин,  $m/z$  обнаружено 984,3  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

### Соединение 184



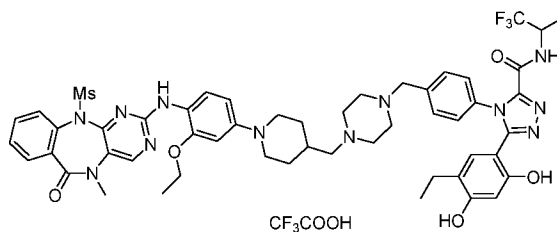
10

**2-((4-(4-((2-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-этоксифенил)амино)-5-метил-11-(метилсульфонил)-5,11-дигидро-6H-**

15 **бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-6-он, трифторуксусная кислота.**  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,61 (s, 1H), 7,96 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,84 (dd,  $J = 7,7, 1,5$  Hz, 1H), 7,64–7,45 (m, 6H), 7,38 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,89 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 6,83 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,17–4,07 (m, 5H), 3,74–3,67 (m, 2H), 3,56 (d,  $J = 4,3$  Hz, 6H), 3,14–3,06 (m, 5H), 2,24–2,14 (m, 3H), 2,06–1,98 (m, 3H), 1,67–1,57 (m, 2H), 1,40–1,27 (m, 20 9H), 1,03 (d,  $J = 6,9$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,150$  мин,  $m/z$  обнаружено 984,5  $[M-CF_3COOH+H]^+$ .

### Соединение 185

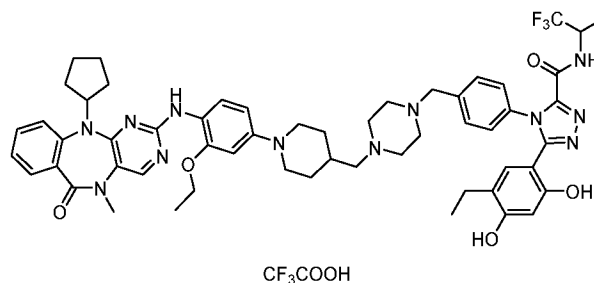
25



**4-(4-((4-((1-(3-этоксифенил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-этоксифенил)амино)-5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)фенил)пиперидин-4-**

ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(5-этил-2,4)-дигидроксифенил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,70 (s, 1H), 9,60 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,60-7,57 (m, 2H), 7,49-7,29 (m, 7H), 6,68 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,67-4,61 (m, 1H), 4,07-3,99 (m, 4H), 3,68 (s, 5H), 3,46 (s, 3H), 2,99 (s, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,34-2,24 (m, 3H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,84 (d,  $J = 12,5$  Hz, 2H), 1,34 (d,  $J = 7,0$  Hz, 5H), 1,24 (s, 3H), 1,18 (t,  $J = 6,9$  Hz, 4H), 0,92-0,84 (m, 4H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,210$  мин,  $m/z$  обнаружено 1053,3  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

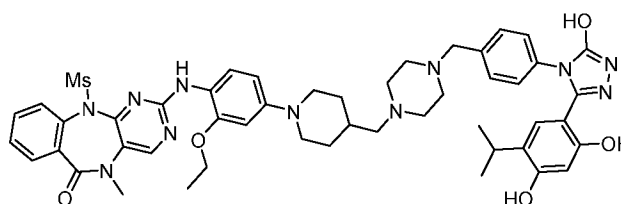
10 Соединение 186



4-(4-((1-(4-((11-циклопентил-5-метил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-

15 бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(5-этил-2,4)-дигидроксифенил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, трифторуксусная кислота.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,69 (s, 1H), 9,60 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,87-7,73 (m, 1H), 7,57 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,48-7,24 (m, 7H), 7,16 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 6,68 (s, 3H), 6,31 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,07 (d,  $J = 7,5$  Hz, 3H), 3,41 (s, 6H), 3,07 (s, 8H), 2,28 (d,  $J = 7,6$  Hz, 5H), 2,06 (s, 2H), 1,84 (s, 2H), 1,57 (s, 6H), 1,36-1,26 (m, 9H), 0,89 (t,  $J = 7,5$  Hz, 4H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,330$  мин,  $m/z$  обнаружено 1043,3  $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ .

25 Соединение 187

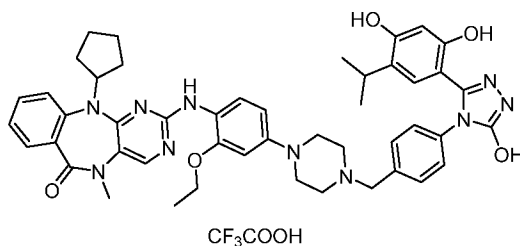


2-((4-(4-((4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-  
триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-  
этоксифенил)амино)-5-метил-11-(метилсульфонил)-5,11-дигидро-6H-

5 бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-6-он.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  11,92 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,74 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J = 3,7$  Hz, 2H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,27 (dd,  $J = 16,9, 8,5$  Hz, 3H), 7,13 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,47 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,07-3,91 (m, 3H), 3,65 (d,  $J = 20,0$  Hz, 5H), 3,45 (d,  $J = 4,4$  Hz, 6H), 3,03-2,90 (m, 1H), 2,63 (t,  $J = 11,4$  Hz, 2H), 2,37  
10 (s, 6H), 2,16 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,76 (d,  $J = 11,0$  Hz, 2H), 1,62 (s, 1H), 1,32 (d,  $J = 15,0$  Hz, 2H), 1,15 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 0,94 (d,  $J = 6,9$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,150$  мин,  $m/z$  обнаружено 944,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Соединение 188

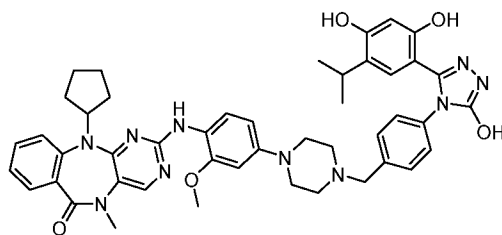
15



11-циклопентил-2-((4-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-  
4H-1,2,4-триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)-2-этоксифенил)амино)-5-метил-

20 5,11-дигидро-6H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-6-он, трифторуксусная  
кислота.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  11,93 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,56 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,26 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,15 (d,  $J = 7,8$  Hz, 3H), 6,78 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,05 (d,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,33 (s,  
25 1H), 2,08 (s, 4H), 1,56 (s, 5H), 1,29-1,23 (m, 8H), 1,17-1,09 (m, 3H), 0,96 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,117$  мин,  $m/z$  обнаружено 837,5  $[\text{M}-\text{CF}_3 \text{COOH}+\text{H}]^+$ .

### Соединение 189

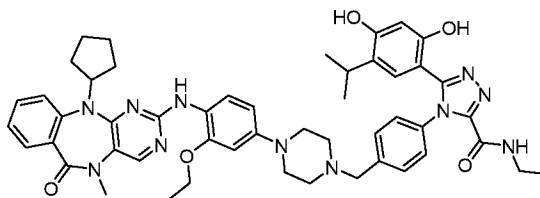


**2-((4-(4-(2-(4-(4-(3-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-5-гидрокси-4H-1,2,4-**

5 **триазол-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтоксипиперидин-1-ил)-2-этоксифенил)амино)-5,11-диметил-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]диазепин-6(11H)-он, трифторуксусная кислота.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11,92 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,69 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,55 (dd,  $J = 7,7, 1,6$  Hz, 1H), 7,43 (ddd,  $J = 12,2, 4,9$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,26 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,15 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H), 6,78 (s, 1H), 6,61 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 6,51-6,45 (m, 1H), 10 6,28 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,12 (s, 4H), 2,99-2,95 (m, 1H), 1,56 (s, 5H), 1,28-1,17 (m, 8H), 0,96 (d,  $J = 6,9$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,097$  мин,  $m/z$  обнаружено 823,4  $[\text{M-CF}_3\text{COOH+H}]^+$ .

### Соединение 190

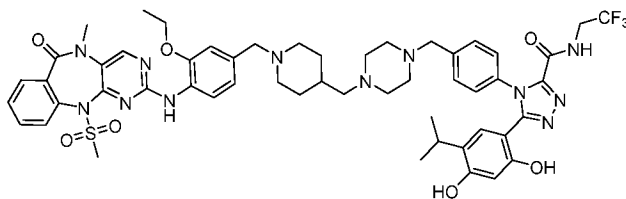
15



**4-(4-((4-(4-((11-циклопентил-5-метил-6-оксо-6,11-дигидро-5H-**

20 **бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]диазепин-2-ил)амино)-3-этоксифенил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-N-этил-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,95 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,76 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,56 (dd,  $J = 7,7, 1,6$  Hz, 1H), 7,44 (dd,  $J = 13,4, 5,0$  Hz, 3H), 7,29 (dd,  $J = 24,1, 8,3$  Hz, 3H), 7,15 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 6,65-6,57 (m, 2H), 6,50 (dd,  $J = 8,8, 2,2$  Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,65-4,54 (m, 1H), 4,12-4,00 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,40 25 (s, 4H), 3,23-3,08 (m, 7H), 3,00-2,87 (m, 1H), 2,56 (s, 4H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,65-1,46 (m, 5H), 1,44-1,33 (m, 1H), 1,27 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,05 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 0,83 (d,  $J = 6,9$  Hz, 6H). LCMS (ESI):  $R_T = 1,437$  мин,  $m/z$  обнаружено 892,5  $[\text{M+H}]^+$ .

## Соединение 191



- 5 **5-(2,4-дигидрокси-5-изопропилфенил)-4-(4-((4-((1-(3-этокси-4-((5-метил-11-(метилсульфонил)-6-оксо-6,11-дигидро-5H-бензо[e]пиримидо[5,4-b][1,4]дiazепин-2-ил)амино)бензил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  
10 δ 10,45 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 9,68-9,54 (m, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,5  
Hz, 2H), 7,70-7,55 (m, 3H), 7,53-7,25 (m, 6H), 6,61 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,22-3,89 (m, 6H),  
3,70 (s, 4H), 3,48 (s, 7H), 2,98-2,81 (m, 2H), 2,45-2,06 (m, 9H), 1,24 (s, 8H), 0,82 (d, *J* = 6,8  
Hz, 7H). LCMS (ESI): R<sub>T</sub> = 1,367 мин, *m/z* обнаружено 1067,5 [M+H]<sup>+</sup>.

## 15 **Пример 2: Тестирование различных молекул СНАМР** **Материалы и методы**

### *Клеточные линии*

- Использовали следующие линии раковых клеток: карцинома легкого человека  
20 A549 (ATCC, #CCL-185); карцинома молочной железы человека BT-474 (ATCC,  
#НТВ-20); аденокарцинома молочной железы человека MDA-MB-231 (ATCC, #CRM-  
НТВ-26); аденокарцинома молочной железы человека MDA-MB-468 (ATCC, #НТВ-  
132); MV-4-11 острый миелоидный лейкоз человека (ATCC, #CRL-9591); а также  
глиобластома человека U-87 MG (ATCC, #НТВ-14). Линии клеток культивировали в  
25 основном в соответствии с рекомендациями ATCC.

### *Анализ связывания HSP90α с помощью флуоресцентной поляризации (FP)*

- Связывание тестируемых соединений с белком HSP90α измеряли с помощью  
флуоресцентной поляризации (FP) с применением набора для анализа HSP90α (N-  
30 концевой) (BPS Bioscience, #50298) в соответствии с инструкциями производителя,  
если не указано иное. Применяли флуоресцентно меченные HSP90-связывающие

соединения, либо предоставленный FITC-гельданамицин (конечная концентрация 5 нМ), либо RNK04010, небольшую молекулу на основе триазолон, связывающую HSP90, меченную BODIPY через пиперизин-фенильный линкер (конечная концентрация 5 нМ). 2,5-кратное серийное разведение каждого тестируемого соединения в пределах от 20 мкМ до 5,2 нМ анализировали на связывание с HSP90 $\alpha$ . После заключительного этапа добавления белка HSP90 $\alpha$  в каждую лунку для анализа, планшеты перемешивали кратковременным встряхиванием, инкубировали при 25 °С в течение 120 мин для FITC-гельданамицина или 300 мин для RNK04010 и измеряли флуоресценцию с применением планшет-ридера PerkinElmer EnVision. Значения mP за вычетом фона рассчитывали из необработанных данных и строили четырехпараметрическую кривую логарифм [ингибитор] относительно ответа, а значения IC50 (концентрация, при которой происходит 50% максимального ингибирования) рассчитывали с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 7.

15

#### *Анализ киназы MAPK7*

Ингибирование активности киназы MAPK7 тестируемыми соединениями измеряли с помощью анализа киназы ADP-Glo (Promega, #V6930) в соответствии с инструкциями производителя, если не указано иное. Изготавливали 3-кратные серийные разведения каждого тестируемого соединения в пределах от 50 мкМ до 2,54 нМ. Кроме того, в качестве положительного контроля готовили 4-кратное серийное разведение ингибитора MAPK7, XMD17-109 (MedChemExpress, #HY-15665), в пределах от 10 мкМ до 0,04 нМ. Вкратце, в 384-луночных планшетах тестируемые соединения добавляли к реакционной смеси киназы, содержащей рекомбинантный белок MAPK7 (Carna Biosciences, #04-146; конечная концентрация 20 нМ), основной белок миелина (SignalChem Biotech, #M42-54G; конечная концентрация 0,1 мг/мл) и АТР (конечная концентрация 340 мкМ), затем смешивали встряхиванием и инкубировали с реагентом ADP-Glo и реагентом для обнаружения киназы. Люминесценцию измеряли на планшет-ридере BioTek. % ингибирования рассчитывали с применением следующего уравнения и наносили на график, а значения IC50 (концентрация, при которой происходит 50% максимального ингибирования) рассчитывали с применением программного обеспечения GraphPad Prism 7:

$$\% \text{ ингибирования} = \left[ \frac{\overline{Lum}_{\text{носитель}} - Lum_{\text{соед}}}{\overline{Lum}_{\text{носитель}} - \overline{Lum}_{\text{полож}}} \right] * 100$$

$\overline{Lum}_{\text{полож}}$ : Среднее соотношение для 10 лунок положительного контроля (10 мкМ XMD17-109) по всему планшету.

5  $\overline{Lum}_{\text{носитель}}$ : Среднее соотношение для 10 лунок отрицательного контроля (0,5% DMSO) по всему планшету.

#### *Вестерн-блот анализ деградации белка MAPK7*

Клетки глиобластомы человека U-87 MG высевали в 6- или 12-луночные планшеты для тканевых культур, и через 1 час добавляли тестируемые соединения в различных концентрациях и инкубировали при 37°C/5% CO<sub>2</sub> в течение 48 часов. Затем клетки промывали холодным PBS, аспирировали и добавляли холодный буфер RIPA для лизиса клеток д, содержащий смесь ингибиторов протеазы/фосфатазы. После центрифугирования определяли концентрацию общего белка в клеточных лизатах с применением анализа белка BCA. Образцы нормализовали по эквивалентным концентрациям белка, добавляли загрузочный буфер 5X SDS-PAGE и денатурировали при 100 °C в течение 10 мин. 20 µл каждого из образца/лунки загружали в гель SDS-PAGE и подвергали электрофорезу в течение 20 минут при 80 В, затем при 120 В в течение 1,5 часов. Затем гели электроблоттировали на нитроцеллюлозные мембраны методом влажного переноса при 250 мА в течение 2,5 часов. Мембраны инкубировали с блокирующим буфером в течение 1 часа и промывали 3 раза TBST по 5 минут. Затем мембраны инкубировали с моноклональными антителами анти-MAPK7 (анти-ERK5; Cell Signaling Technology, #12950) и анти-β-Актин (Cell Signaling Technology, #3700), разведенными в блокирующем буфере при 4 °C в течение ночи в соответствии с рекомендациями производителя. После 3-кратной промывки блоты инкубировали с соответствующим образом мечеными вторичными антителами в течение 1 часа при комнатной температуре и снова промывали. Визуализацию флуоресценции и количественный анализ проводили с помощью LI-COR Odyssey. Результаты анализировали с применением программного обеспечения GraphPad Prism 7.

30

#### *Анализ деградации белка ERBB2 (HER2) методом проточной цитометрии*

Клетки карциномы молочной железы человека BT-474 высевали в 24-луночные планшеты для тканевых культур по 250 000 клеток на лунку и

инкубировали при 37 °C/5% CO<sub>2</sub> в течение 24 часов. Затем клетки обрабатывали тестируемыми соединениями в различных концентрациях и инкубировали при 37 °C/5% CO<sub>2</sub> в течение 24 часов. Для анализа общей экспрессии ERBB2 с помощью проточной цитометрии клетки отделяли трипсином, промывали, подсчитывали и обрабатывали 10 мкл/10<sup>6</sup> клеток PE-конъюгированным моноклональным антителом анти-ERBB2 (R&D Systems, #FAB1129P) в течение 30 мин при 25 °C в темноте. Затем клетки промывали, ресуспендировали в 200 мкл 1% параформальдегида и анализировали с помощью проточной цитометрии. Ингибирование соединением определяли по следующему уравнению и значениям DC50 (концентрация, при которой происходит 50% максимальной деградации ERBB2), рассчитанным с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 7:

$$\% \text{ Ингибирования} = 100 - (D - B) / (S - B) * 100\%.$$

S: Интенсивность флуоресценции клеток с антителом

D: Интенсивность флуоресценции обработанных соединением клеток с антителом

B: Интенсивность флуоресценции клеток без антител

#### *Анализы пролиферации линии раковых клеток (ССК-8)*

Клетки высевали в 96-луночные планшеты для тканевых культур в количестве 4000 клеток на лунку и инкубировали при 37 °C/5% CO<sub>2</sub> в течение 24 часов. Изготавливали 3-кратные серийные разведения каждого тестируемого соединения в пределах от 20 мкМ до 1,02 нМ. Затем клетки обрабатывали тестируемыми соединениями в различных концентрациях с конечной концентрацией 0,5% DMSO/лунку, а затем инкубировали при 37 °C/5% CO<sub>2</sub> в течение 72 часов. 10 мкл реагента для обнаружения клеточной пролиферации ССК-8 (Dojindo Molecular Technologies, #СК04) добавляли в каждую лунку и инкубировали при 37 °C/5% CO<sub>2</sub> в течение 3-4 часов и измеряли оптическую плотность при 450 нм с помощью планшет-ридера Perkin Elmer EnVision. Ингибирование соединением определяли по следующему уравнению и значениям EC50 (концентрация, при которой происходит 50% максимального ингибирования), рассчитанным с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 7:

$$\% \text{ Ингибирования} = 100 - (D - B) / (S - B) * 100\%.$$

S: Поглощение клеток, обработанных DMSO



D: Поглощение клеток, обработанных соединением

B: Поглощение среды с DMSO без клеток

### Полученные результаты

5 Был разработан ряд синтетических схем для конструирования различных молекул CHAMP, предназначенных для деградации MAPK7, которые называются молекулами MAPK7-CHAMP. Продемонстрированы репрезентативные примеры, каждый из которых состоит из вещества, связывающего HSP90, связанного с  
10 веществом, связывающим MAPK7. Аналогичная химия может быть применена к другим молекулам CHAMP, не ограничиваясь этими специфическими фрагментами, связывающими HSP90 и MAPK7.

Анализы связывания HSP90 $\alpha$  с помощью флуоресцентной поляризации (FP), измеряющие конкуренцию с флуоресцентно мечеными веществами, связывающими HSP90, FITC-гелданамицином или RNK04010 (меченый BODIPY), применяли для  
15 оценки способности связывания молекул CHAMP с HSP90. Как продемонстрировано в Таблице 1, молекулы CHAMP, содержащие фрагменты, связывающие HSP90, задокументированные в литературе, в целом согласуются с опубликованным соотношением структуры и активности (SAR).

Включение вещества, связывающего MAPK7, с аналогичной молекулярной  
20 массой в вещество, связывающее HSP90, в CHAMP обычно оказывало лишь минимальное влияние на связывание молекул CHAMP с HSP90 $\alpha$  в этом анализе (Таблица 1). На это есть ряд причин: во-первых, доступны сокристаллические структуры этих фрагментов с соответствующими им белками, что позволяет создавать молекулярные конструкции на основе точной структуры; и, во-вторых,  
25 линкер сконструирован для обеспечения жесткости при подходящей длине.

Связывание различных молекул CHAMP с MAPK7 оценивали путем измерения ингибирования активности фосфорилирования MAPK7 в биохимическом анализе киназы, как продемонстрировано в Таблице 1. Молекулы CHAMP,  
30 содержащие фрагменты, связывающие MAPK7, задокументированные в литературе, в целом соответствовали опубликованным SAR.

Включение шаперонового связывающего фрагмента, такого как вещество, связывающее HSP90, обычно оказывало лишь минимальное влияние на связывание молекул CHAMP с MAPK7, как было измерено с помощью этого анализа. На это есть

ряд причин: во-первых, доступны сокристаллические структуры этих фрагментов с соответствующими им белками, что позволяет создавать молекулярные конструкции на основе точной структуры; и, во-вторых, линкер сконструирован для обеспечения жесткости при подходящей длине.

5 Гетеробифункциональные молекулы CHAMP, содержащие как фрагмент, связывающий MAPK7, так и фрагмент, связывающий HSP90, предназначены для индукции направленной деградации белка (TPD) MAPK7. Как продемонстрировано в Таблице 2, клетки глиобластомы человека U-87 MG, которые экспрессируют MAPK7, обрабатывали в течение 48 часов различными концентрациями соединений CHAMP, и с помощью вестерн-блоттинга наблюдали деградацию MAPK7.

10 Молекулы CHAMP могут включать шапероны или шапероновые комплексные связывающие вещества, которые имеют различный диапазон аффинности связывания. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения желательно применять связывающие вещества с высокой аффинностью, связывающие вещества со средней аффинностью или связывающие вещества с низкой аффинностью. Поскольку HSP90-связывающий фрагмент, который взаимодействует с N-концевым АТФ-связывающим карманом HSP90, может ингибировать активность HSP90 и индуцировать деградацию белков-клиентов HSP90, некоторые молекулы CHAMP могут не только индуцировать деградацию желаемого белка или белков-мишеней (которые могут быть или не быть

15 белками-клиентами HSP90), но также одновременно индуцируют деградацию белков-клиентов HSP90. Как приведено в Таблице 1, соединения CHAMP также демонстрировали различные уровни деградации белка-клиента HSP90 ERBB2, что оценивалось с помощью проточной цитометрии в клетках карциномы молочной железы человека BT-474, экспрессирующих ERBB2.

20 Как продемонстрировано в Таблице 1, различные молекулы MAPK7 CHAMP также ингибировали рост и/или выживание группы линий раковых клеток, что измеряли с помощью анализа пролиферации клеточной линии ССК-8.

**Таблица 1:** Биохимические и клеточные анализы соединений

Соедин #	Связывание с HSP90 $\alpha$ (BODIPY) <sup>1</sup>	Связывание с HSP90 $\alpha$ (FITC) <sup>2</sup>	МАРК7 киназа <sup>3</sup>	Дегрегация ERBB2 <sup>4</sup>	A549 ССК-8 <sup>5</sup>	MDA-MB-231 ССК-8 <sup>6</sup>	MDA-MB-468 ССК-8 <sup>7</sup>	MV-4-11 ССК-8 <sup>8</sup>	U87MG ССК-8 <sup>9</sup>
001		A		C				B	C
002		A		B				A	B
003		B		B				A	B
004	B	B		B	B	A	A	A	A
005		B		B				A	A
006		B		C				B	C
007		B		B				A	B
008		B						A	B
009		B						A	B
010		B		C		C	C	A	B
011		B						B	C
012		B						B	C
013		B		B		B	B	A	B
014		B						B	B
015		B						A	B
016		B						A	B
017		B						A	C
018	B			B				A	B
019	B							A	B
020	B							B	B
021	B							B	C
022	B			B				A	B
023	B							A	B
024	B		C	B				A	A
025	B			B				A	B

Соедин #	Связывание с HSP90 $\alpha$ (BODIPY) <sup>1</sup>	Связывание с HSP90 $\alpha$ (FITC) <sup>2</sup>	МАРК7 киназа <sup>3</sup>	Дегградация ERBB2 <sup>4</sup>	A549 ССК-8 <sup>5</sup>	MDA-MB-231 ССК-8 <sup>6</sup>	MDA-MB-468 ССК-8 <sup>7</sup>	MV-4-11 ССК-8 <sup>8</sup>	U87MG ССК-8 <sup>9</sup>
026	С			С				С	С
027	В			С				В	С
028	В			В				В	С
029	С			В				В	С
030	В			В				В	С
031	С			С				С	С
032	А		С	В				А	В
033									В
034	В							А	В
035	В			В				А	В
036	В			В				А	С
037	С			В				В	В
038	В			В				А	С
039	С			В				В	В
040	В				В	А	А	А	В
041	А							А	А
042	А		С	В				А	А
043	В		С	В				А	А
044	А							А	А
045	В							А	В
046	В							А	В
047	В		С	В				А	В
048	В							А	В
049	В					А	А	А	В
050	В							А	В

Соедин #	Связывание с HSP90 $\alpha$ (BODIPY) <sup>1</sup>	Связывание с HSP90 $\alpha$ (FITC) <sup>2</sup>	МАРК7 киназа <sup>3</sup>	Дегградация ERBB2 <sup>4</sup>	A549 ССК-8 <sup>5</sup>	MDA-MB-231 ССК-8 <sup>6</sup>	MDA-MB-468 ССК-8 <sup>7</sup>	MV-4-11 ССК-8 <sup>8</sup>	U87MG ССК-8 <sup>9</sup>
051	В							А	А
052	С		С	С	С	С	С	С	С
053	В					В	А	А	В
054	В		С	В	В	В	В	А	В
055	В							А	В
056	В			В				А	В
057	В			В				А	В
058	В							А	А
059	А							А	А
060	В							А	А
061	А		В	В	В			А	В
062	А							А	С
063	А							А	А
064	А							А	А
065	С			С				С	С
066	С			С				С	С
067	С							В	С
068	С							В	С
069	В							А	В
070	В			В				А	В
071	В							В	С
072	В							А	В
073	С							С	С
074	С							В	С
075	А			В				А	А

Соедин #	Связывание с HSP90 $\alpha$ (BODIPY) <sup>1</sup>	Связывание с HSP90 $\alpha$ (FITC) <sup>2</sup>	МАРК7 киназа <sup>3</sup>	Дегрегация ERBB2 <sup>4</sup>	A549 ССК-8 <sup>5</sup>	MDA-MB-231 ССК-8 <sup>6</sup>	MDA-MB-468 ССК-8 <sup>7</sup>	MV-4-11 ССК-8 <sup>8</sup>	U87MG ССК-8 <sup>9</sup>
076	С							В	С
077	В							А	В
078	В		В	В	В			А	В
079	А							В	С
080	В							А	С
081	А							А	В
082	А							А	А
083	А							А	А
084	В							А	В
085	В							А	В
086	А							А	В
087	В							А	В
088	В							В	С
089	В							В	С
090	В							В	С
091	А							В	С
092	В							С	С
093	А							В	С
094	В							В	С
095	С							В	С
096	А		А	В				А	А
097	В							А	С
098	А			В				А	А
099	А		С	В				А	А
100	С							В	С

Соедин #	Связывание с HSP90 $\alpha$ (BODIPY) <sup>1</sup>	Связывание с HSP90 $\alpha$ (FITC) <sup>2</sup>	МАРК7 киназа <sup>3</sup>	Деградация ERBB2 <sup>4</sup>	A549 ССК-8 <sup>5</sup>	MDA-MB-231 ССК-8 <sup>6</sup>	MDA-MB-468 ССК-8 <sup>7</sup>	MV-4-11 ССК-8 <sup>8</sup>	U87MG ССК-8 <sup>9</sup>
101	C							C	C
102	C							B	C
103	C		C	C				B	C
104	C							C	C
105	C		C	C				B	C
106	C							B	C
107	B							A	
108	C							C	C
109	C		C					C	C
110	C		C					C	C
111	C		C					C	C
112	C		C					C	C
113	C		C					C	C
114	B							A	B
115	B		C	B				A	B
116	C							B	C
117	C							B	C
118	C							B	C
119	C							A	C
120	C							B	C
121	C							C	C
122	C							B	C
123	B			B				A	B
124	B			B				A	B
125		C						C	C

Соедин #	Связывание с HSP90 α (BODIPY) <sup>1</sup>	Связывание с HSP90 α (FITC) <sup>2</sup>	МАРК7 киназа <sup>3</sup>	Дегградация ERBB2 <sup>4</sup>	A549 ССК-8 <sup>5</sup>	MDA-MB-231 ССК-8 <sup>6</sup>	MDA-MB-468 ССК-8 <sup>7</sup>	MV-4-11 ССК-8 <sup>8</sup>	U87MG ССК-8 <sup>9</sup>
126		В						А	В
127		В						В	В
128		С	А					С	С
129		В						В	С
130		С						В	С
131		С						В	С
132		С						В	С
133	А		С					А	В
134	А							А	А
135	А		С					А	В
136	А							А	В
137	С							В	
138	С							В	
139	С							В	
140	С							В	
141	С		С					С	
142			В						
143								С	С
144								С	С
145								С	С
146								С	С
147								С	С
148								С	С
149								С	С
150								С	С



Соедин #	Связывание с HSP90 $\alpha$ (BODIPY) <sup>1</sup>	Связывание с HSP90 $\alpha$ (FITC) <sup>2</sup>	МАРК7 киназа <sup>3</sup>	Дегградация ERBB2 <sup>4</sup>	A549 ССК-8 <sup>5</sup>	MDA-MB-231 ССК-8 <sup>6</sup>	MDA-MB-468 ССК-8 <sup>7</sup>	MV-4-11 ССК-8 <sup>8</sup>	U87MG ССК-8 <sup>9</sup>
151									C
152								C	C
153								C	
154								C	
155								C	
156								C	
157								C	
158								C	
159								A	A
160								A	B
161								A	B
162								B	B
163								A	A
164								A	A
165								A	B
166								A	B
167								A	A
168								A	A
169								A	B
170								A	A
171								C	C
172								A	A
173								A	A
174								A	A
175								A	A

Соединение #	Связывание с HSP90 $\alpha$ (BODIPY) <sup>1</sup>	Связывание с HSP90 $\alpha$ (FITC) <sup>2</sup>	МАРК7 киназа <sup>3</sup>	Дегградация ERBB2 <sup>4</sup>	A549 ССК-8 <sup>5</sup>	MDA-MB-231 ССК-8 <sup>6</sup>	MDA-MB-468 ССК-8 <sup>7</sup>	MV-4-11 ССК-8 <sup>8</sup>	U87 MG ССК-8 <sup>9</sup>
176								A	B
177								A	B
178								A	A
179								A	A
180								A	A
181								A	B
182								A	B
183								A	B
184								A	B
185								A	B
186								B	C
187								A	A
188								B	C
189								B	C
190								B	B
191								A	A

<sup>1</sup> Анализ связывания HSP90 $\alpha$  с помощью FP (BODIPY): A. IC50<100 нМ; B. IC50=100-

1000 нМ; C. IC50>1000 нМ; <sup>2</sup> Анализ связывания HSP90 $\alpha$  с помощью FP (FITC): A.

IC50<100 нМ; B. IC50=100-1000 нМ; C. IC50>1000 нМ; <sup>3</sup> Анализ киназы МАРК7: A.

IC50<100 нМ; B. IC50=100-1000 нМ; C. IC50>1000 нМ; <sup>4</sup> Анализ дегградации белка ERBB2

5 методом проточной цитометрии в клетках ВТ-474: A. DC50<100 нМ; B. DC50=100-1000 нМ;

C. DC50>1000 нМ; <sup>5</sup> Анализ пролиферации А549 ССК-8: A. EC50<100 нМ; B. EC50=100-

1000 нМ; C. EC50>1000 нМ; <sup>6</sup> Анализ пролиферации MDA-MB-231 ССК-8: A. EC50<100 нМ;

B. EC50=100-1000 нМ; C. EC50>1000 нМ; <sup>7</sup> Анализ пролиферации MDA-MB-468 ССК-8: A.

EC50<100 нМ; B. EC50=100-1000 нМ; C. EC50>1000 нМ; <sup>8</sup> Анализ пролиферации MV-4-11

10 ССК-8: A. EC50<100 нМ; B. EC50=100-1000 нМ; C. EC50>1000 нМ; <sup>9</sup> Анализ пролиферации

U87 MG ССК-8: A. EC50<100 нМ; B. EC50=100-1000 нМ; C. EC50>1000 нМ

**Таблица 2: Деградация МАРК7 соединениями**

Соединение #	Деградация МАРК7 (30 нМ) <sup>1</sup>	Деградация МАРК7 (100 нМ) <sup>1</sup>	Деградация МАРК7 (300 нМ) <sup>1</sup>	Деградация МАРК7 (1000 нМ) <sup>1</sup>
004	С	С		А
005	С	С		А
013	С	С		А
018	С	С		А
021	С	С	С	С
022	С	С	В	А
024	С	В		А
025	С	С		А
032	С	В	А	А
036	С	С	В	А
040	С	В	А	А
043	С	В	А	А
054	С	С	А	А

<sup>1</sup> Вестерн-блот анализ деградации белка МАРК7 в клетках U-87 MG:

А. Деградация >66%; В. Деградация 33-66%; С. Деградация <33%

5

Модификации и вариации описанных способов и композиций по настоящему изобретению будут очевидны для специалистов в данной области техники без отклонения от объема и сущности настоящего изобретения. Хотя настоящее изобретение было описано в связи с конкретными вариантами его осуществления, следует понимать, что заявленное изобретение не должно чрезмерно ограничиваться такими конкретными вариантами осуществления. Действительно, специалисты в соответствующей области техники, к которой относится данное изобретение, предполагают, что различные модификации описанных способов осуществления настоящего изобретения находятся в пределах объема изобретения, представленного следующей формулой изобретения.

15

### **ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ**

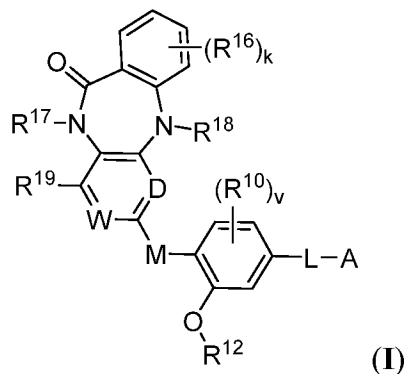
Все патенты и публикации, упомянутые в этом описании, включены сюда посредством ссылки в той же степени, как если бы каждый независимый патент и

публикация были специально и отдельно указаны для включения посредством ссылки.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Перечень пунктов формулы изобретения:

5 1. Соединение Формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль, где

A представляет собой химический фрагмент, который связывает белок HSP90;

L представляет собой линкер;

10 W и D каждый независимо представляет собой N или CR<sup>9</sup>;

R<sup>10</sup>, R<sup>16</sup> и R<sup>19</sup> каждый независимо выбран из галогена, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенила, галогена(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенила, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкинила, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилOR<sup>c</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилN(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилC(O)OR<sup>d</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилC(O)N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилN(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилSOR<sup>d</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилS(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилSON(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -  
 15 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилSO<sub>2</sub>N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилциклоалкила, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилгетероциклила, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилгетероарила, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкиларила, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, CN, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, -C(O)R<sup>d</sup>, -C(O)OR<sup>d</sup>, -C(O)N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>d</sup>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилN(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>d</sup>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилN(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>d</sup>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилOR<sup>d</sup>, -SOR<sup>d</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -SON(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, и CN, где каждый арил,  
 20 циклоалкил, гетероциклил и гетероарил отдельно и в сочетании с -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилциклоалкилом, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилгетероциклилом, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилгетероарилом, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкиларилом необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из R<sup>e</sup>;

M представляет собой O, S или NR<sup>11</sup>;

25 R<sup>11</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> и R<sup>20</sup> каждый независимо выбран из водорода, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила и S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила;

R<sup>12</sup> представляет собой водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилOR<sup>c</sup>, S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил,

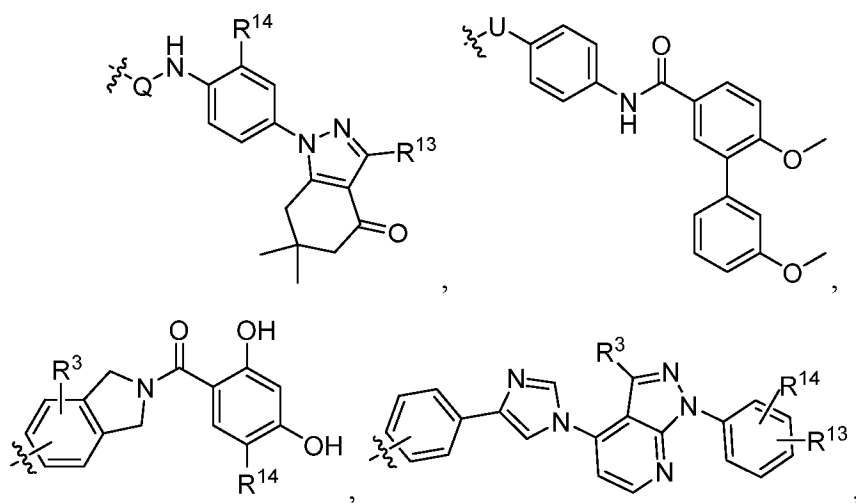
C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкиларил, где каждый арил, циклоалкил, гетероциклил и гетероарил по отдельности и в сочетании с -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкиларилом необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из R<sup>c</sup>;

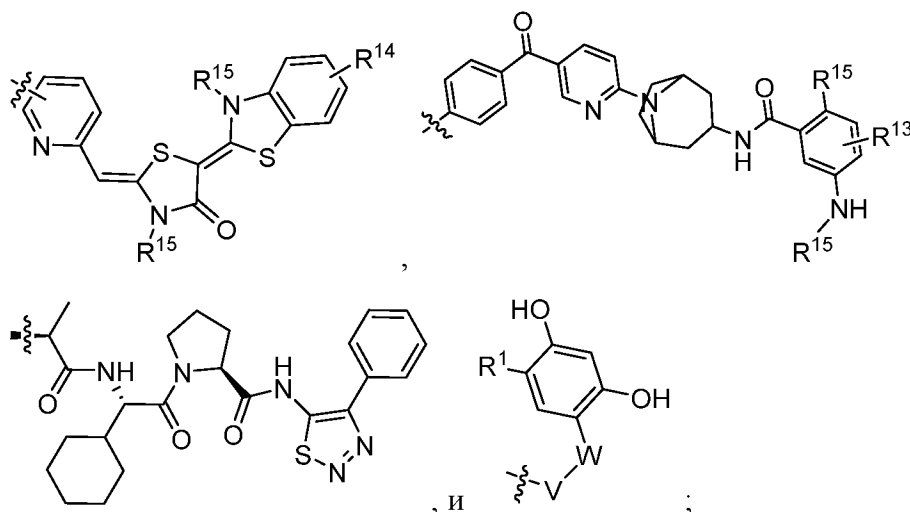
5 R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> каждый независимо выбран из водорода, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила и галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила;

R<sup>e</sup> выбран из галогена, оксо, CN, NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -OR<sup>d</sup>, -C(O)OR<sup>d</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилOR<sup>c</sup>, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилC(O)OR<sup>d</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилC(O)N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенила, галоген(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенила, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкинила, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилSR<sup>d</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилOR<sup>c</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилN(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>d</sup>C<sub>1-6</sub>алкилN(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>d</sup>C<sub>1-6</sub>алкилN(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>d</sup>C<sub>1-6</sub>алкилOR<sup>d</sup>, -SOR<sup>d</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -SON(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклоалкила; и

k и v каждый независимо равен 0, 1, 2 или 3.

15 2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что А выбран из





где

Q и U каждый независимо выбран из фенила, гетероарила, гетероциклила и  
 5 циклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, выбранными  
 из R<sup>2</sup>;

R<sup>13</sup> и R<sup>14</sup> каждый независимо выбран из водорода, галогена, -CN, (C<sub>1</sub>-  
 C<sub>4</sub>)алкила, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила и -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

R<sup>15</sup> представляет собой водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил;

10 W представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно  
 замещенный 1-3 группами, выбранными из R<sup>2</sup>;

V представляет собой фенил или 5-9-членный гетероарил, необязательно  
 замещенный 1-3 группами, выбранными из R<sup>3</sup>;

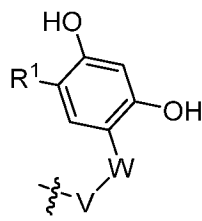
15 R<sup>1</sup> представляет собой галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-  
 C<sub>4</sub>)алкокси или галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси;

R<sup>2</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенил,  
 галоген(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенил, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкинил, галоген(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкинил, CN, -C<sub>1</sub>-алкилOR<sup>a</sup>, -  
 OR<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>(C<sub>1</sub>-4алкилен)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>(C<sub>1</sub>-  
 4алкилен)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>(C<sub>1</sub>-4алкилен)OR, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -O(C<sub>1</sub>-4алкилен)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1</sub>-  
 20 4алкилNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>(C<sub>1</sub>-4алкил)OR<sup>a</sup>, -  
 SH, -S(C<sub>1</sub>-4алкил), -NR<sup>a</sup>(C<sub>1</sub>-4алкил)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1</sub>-6алкилC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -O(C<sub>1</sub>-  
 4алкилен)NR<sup>a</sup>C(O)(C<sub>1</sub>-4алкилен)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, фенил или 5-7-членный гетероарил, при этом  
 указанный фенил и 5-7-членный гетероарил необязательно и независимо замещены 1-  
 3 группами, выбранными из R<sup>4</sup>.

$R^a$  и  $R^b$  каждый независимо выбран из водорода и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, при этом указанный (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил необязательно замещен одним или большим количеством атомов галогена или 3-7-членным гетероциклилом, или обоими; и

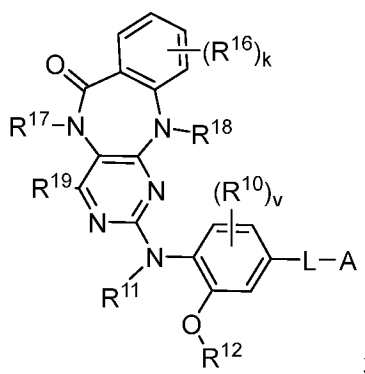
$R^3$  и  $R^4$  каждый независимо представляют собой галоген,  $-NR^aR^b$ , (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси или галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси.

3. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль,



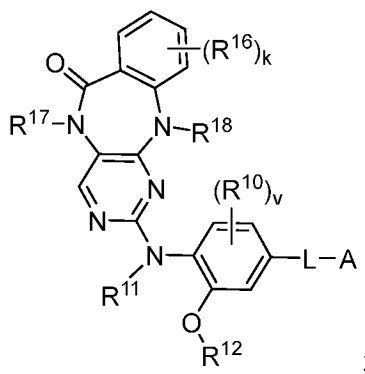
отличающееся тем, что А представляет собой

10 4. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что имеет Формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что имеет Формулу:



15

или его фармацевтически приемлемая соль.



6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $k$  равен 0.

7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $v$  равен 0.

8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{11}$  представляет собой водород.

9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{17}$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил.

10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{17}$  представляет собой метил.

15

11. Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{12}$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил.

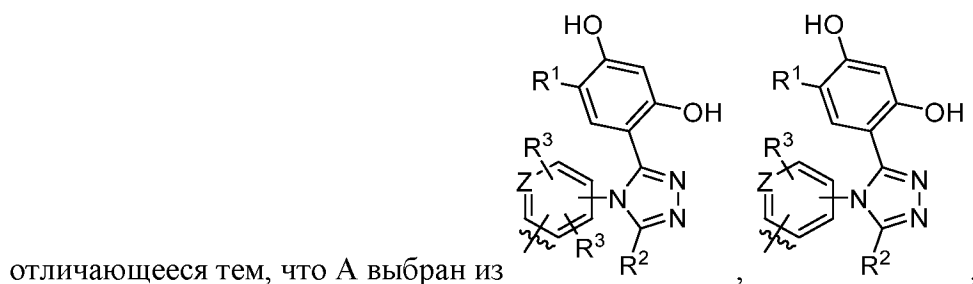
12. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{12}$  представляет собой этил.

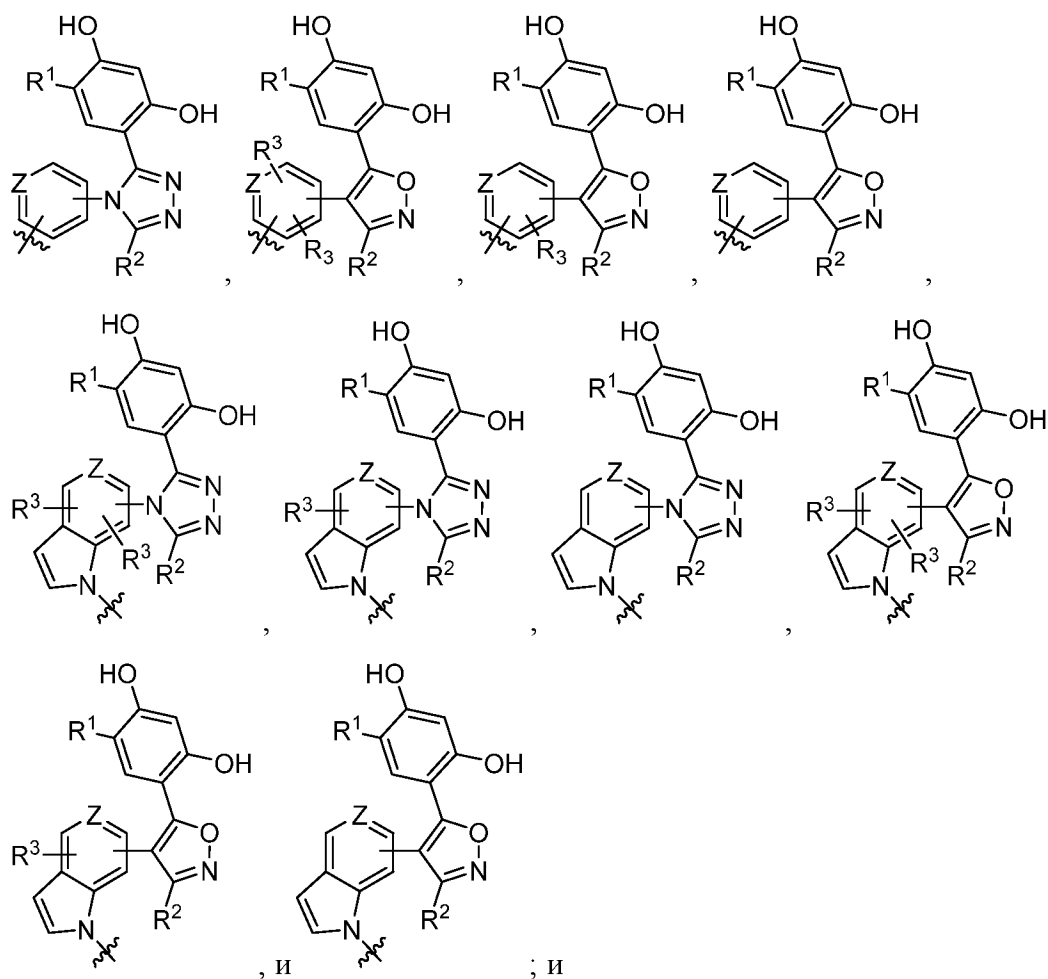
20

13. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{18}$  представляет собой  $(C_1-C_3)$ алкил или  $S(O)_2(C_1-C_3)$ алкил.

14. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{18}$  представляет собой  $S(O)_2Me$ .

15. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль,





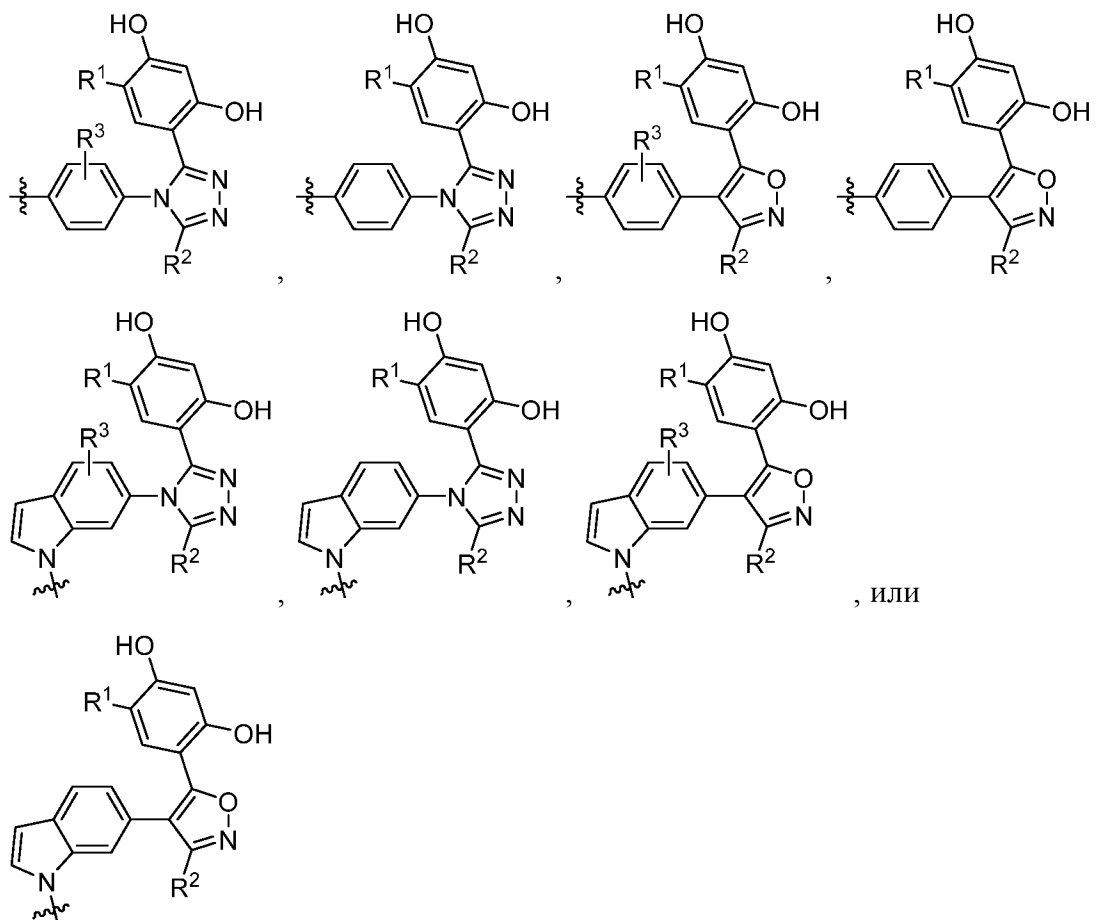
Z представляет собой N или CH.

5

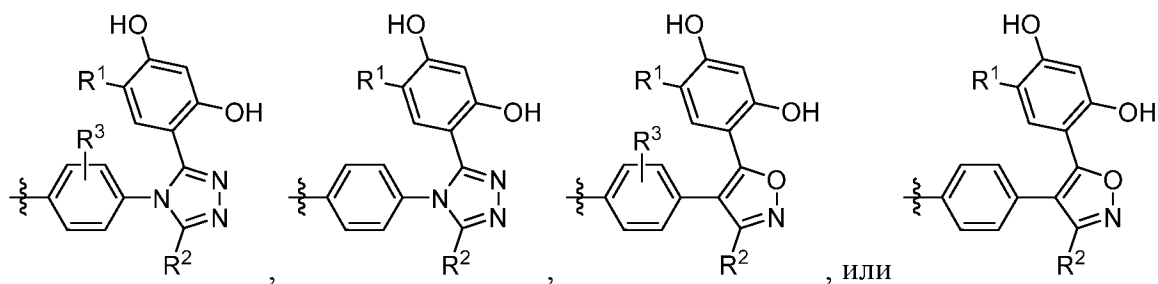
16. Соединение по п. 15 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Z представляет собой CH.

17. Соединение по любому из пп. 1-16, отличающееся тем, что каждый R<sup>3</sup> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил или галоген.

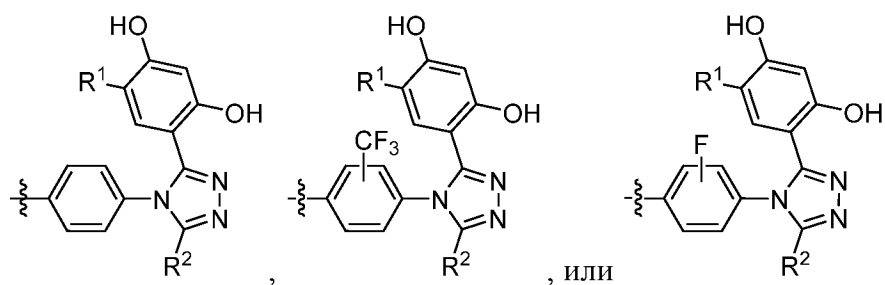
18. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что A представляет собой



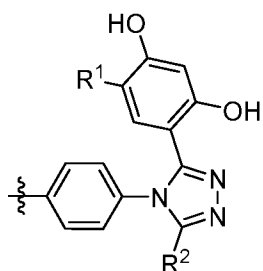
5 19. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что А представляет собой



10 20. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что А представляет собой



21. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что А представляет собой



5

22. Соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R<sup>1</sup> представляет собой галоген или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил.

23. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R<sup>1</sup> представляет собой хлор, изопропил, метил, пропил или этил.

24. Соединение по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R<sup>1</sup> представляет собой изопропил или этил.

15

25. Соединение по любому из пп. 1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R<sup>2</sup> представляет собой -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, или -C(O)NR<sup>a</sup>(C<sub>1-4</sub>алкилен)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>.

26. Соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что каждый из R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> независимо выбран из водорода и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, при этом указанный (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил необязательно замещен 1-3 атомами галогена или 6-членным гетероциклом.

27. Соединение по любому из пп. 1-26 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R<sup>2</sup> представляет собой OH, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NHCH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, -C(O)NHциклопропил, -C(O)NHметилциклопропил, C(O)NH<sub>2</sub> или -C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>пиперидинил.

28. Соединение по любому из пп. 1-27 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^2$  представляет собой  $-C(O)NHCH_2CF_3$  или  $OH$ .

5 29. Соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^2$  представляет собой  $OH$ .

30. Соединение по любому из пп. 1-29 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что

10 L представляет собой  $Het^1-X^1-*$ ,  $Het^1-X^1-Het^2-X^2-*$ ,  $Het^1-O-(CH_2)_m-X^1-Het^2-X^2-*$ ,  $Het^1-O-(CH_2)_m X^1-NR^c-(CH_2CH_2O)_n(CH_2)_m-Het^2-X^2-*$ ,  $Het^1-X^1-NR^c-(CH_2)_m-*$ ,  $Het^1-X^1-Het^2-Het^3-X^2-*$ ,  $Het^1-X^1-NR^c-(CH_2CH_2O)_n(CH_2)_m-*$ ,  $Het^1-X^1-NR^c-(CH_2CH_2O)_nHet^2-(CH_2)_m-X^2*$ ,  $Het^1-X^1-NR^c-(CH_2CH_2O)_n-*$ ,  $Het^1-X^1-NR^c-(CH_2)_m-Het^2-X^2-Het^3-(CH_2)_m-*$ ,  $Het^1-X^1-Het^2-(CH_2)_m-Het^3-X^2-*$ ,  $Het^1-X^1-Het^2-*$ ,  $Het^1-X^1-NR^c-*$ ,  $Het^1-X^1-NR^c-(CH_2)_m-$   
15  $Phe-X^2-Het^2-(CH_2)_m-*$ ,  $Het^1-X^1-Het^2-Het^3-*$ ,  $Het^1-X^1-Het^2-(CH_2)_m-Het^3-X^2-(CH_2)_p-NR^c-(CH_2)_m-*$ ,  $Het^1-X^1-Het^2-(CH_2)_m-Het^3-(CH_2)_m-O-*$ ,  $Het^1-X^1-Het^2-(CH_2)_m-Het^3-(CH_2)_p-NR^c-(CH_2)_m-*$ ,  $Het^1-X^1-Het^2-(CH_2CH_2O)_n-*$ ,  $Het^1-X^1-(CH_2)_m-Het^2-X^2-*$ ,  $-(CH_2CH_2O)_o-(CH_2)_p-Het^1-X^1-Het^2-(CH_2CH_2O)_n*$ ,  $-(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_m-Het^1-X^1-Het^2-X^2*$ ,  $Het^1-X^1-Phe-X^2-NR^c-X^3-*$ ,  $-(CH_2CH_2O)_o-(CH_2)_p-Het^1-X^1-Phe-X^2-NR^c-(CH_2CH_2O)_n-*$ ,  $-(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_m-NR^c-Phe-X^1-*$ ,  $-(CH_2CH_2O)_o-(CH_2)_p-NR^c-Phe-(CH_2CH_2O)_n-*$ ,  $-(CH_2CH_2O)_o-(CH_2)_p-NR^c-(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_m-*$ ,  $(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_m-NR^c-(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_m-C(O)-NR^d-(CH_2CH_2O)_o-(CH_2)_p-*$ ,  $-(CH_2CH_2O)_o-(CH_2)_p-NR^c-(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_m-Het^1-X^1-Het^2-X^2-*$ ,  $-(CH_2CH_2O)_o-(CH_2)_p-NR^c-(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_m-Het^1-X^1-Het^2-X^2-(CH_2CH_2O)_o*$ ,  $NR^c-(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_m-Phe-NH-X^1-Het^1-X^2*$ ,  $NR^c-(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_m-Phe-NH-X^1-$   
25  $Het^1-X^2-(CH_2CH_2O)_o*$ ,  $-(CH_2CH_2O)_o-(CH_2)_p-NR^c-(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_m-Phe-X^1-NR^c-(CH_2CH_2O)_o-(CH_2)_p-*$ ,  $-(CH_2CH_2O)_o-(CH_2)_p-NR^c-(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_m-Het^1-X^1-*$ ,  $-(CH_2CH_2O)_o-(CH_2)_p-NR^c-(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_m-Het^1-X^1-(CH_2CH_2O)_n-*$ ,  $-(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_m-NR^c-(CH_2)_m-C(O)-NR^d-Het^1-X^1-Het^2-(CH_2CH_2O)_o-(CH_2)_p*$ , или  $NR^c-(CH_2)_m-C(O)-NR^d-(CH_2)_m-Het^1-X^1-Het^2-X^2*$ ;

30 \* указывает место присоединения к A;

$Het^1$ ,  $Het^2$  и  $Het^3$  каждый независимо представляет собой фенил, 4-6-членный гетероцикл, 5-7-членный гетероарил или 4-6-членный циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен ( $C_1-C_4$ )алкилом;

$X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  каждый независимо представляет собой  $C(O)$  или  $(CH_2)_r$ ; и

m, n, o, p, q и r каждый независимо представляют собой целые числа, выбранные из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

31. Соединение по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L представляет собой Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-\*, Het<sup>1</sup>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-\*, Het<sup>1</sup>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-\*, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-\*, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-Het<sup>3</sup>-X<sup>2</sup>-\*, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-\*, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>Het<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X<sup>2</sup>\*, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-\*, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-Het<sup>3</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-\*, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>3</sup>-X<sup>2</sup>-\*, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-\*, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-\*, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Phe-X<sup>2</sup>-Het<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-\*, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-Het<sup>3</sup>-\*, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>3</sup>-X<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-\*, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>3</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-\*, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>3</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-\*, или Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-\*.

32. Соединение по любому из пп. 1-31 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L представляет собой Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>-\*, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-\*, Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-Het<sup>3</sup>-X<sup>2</sup>-\*, или Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>3</sup>-X<sup>2</sup>-\*.

33. Соединение по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L представляет собой Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-NR<sup>c</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-\* или Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>3</sup>-X<sup>2</sup>-\*.

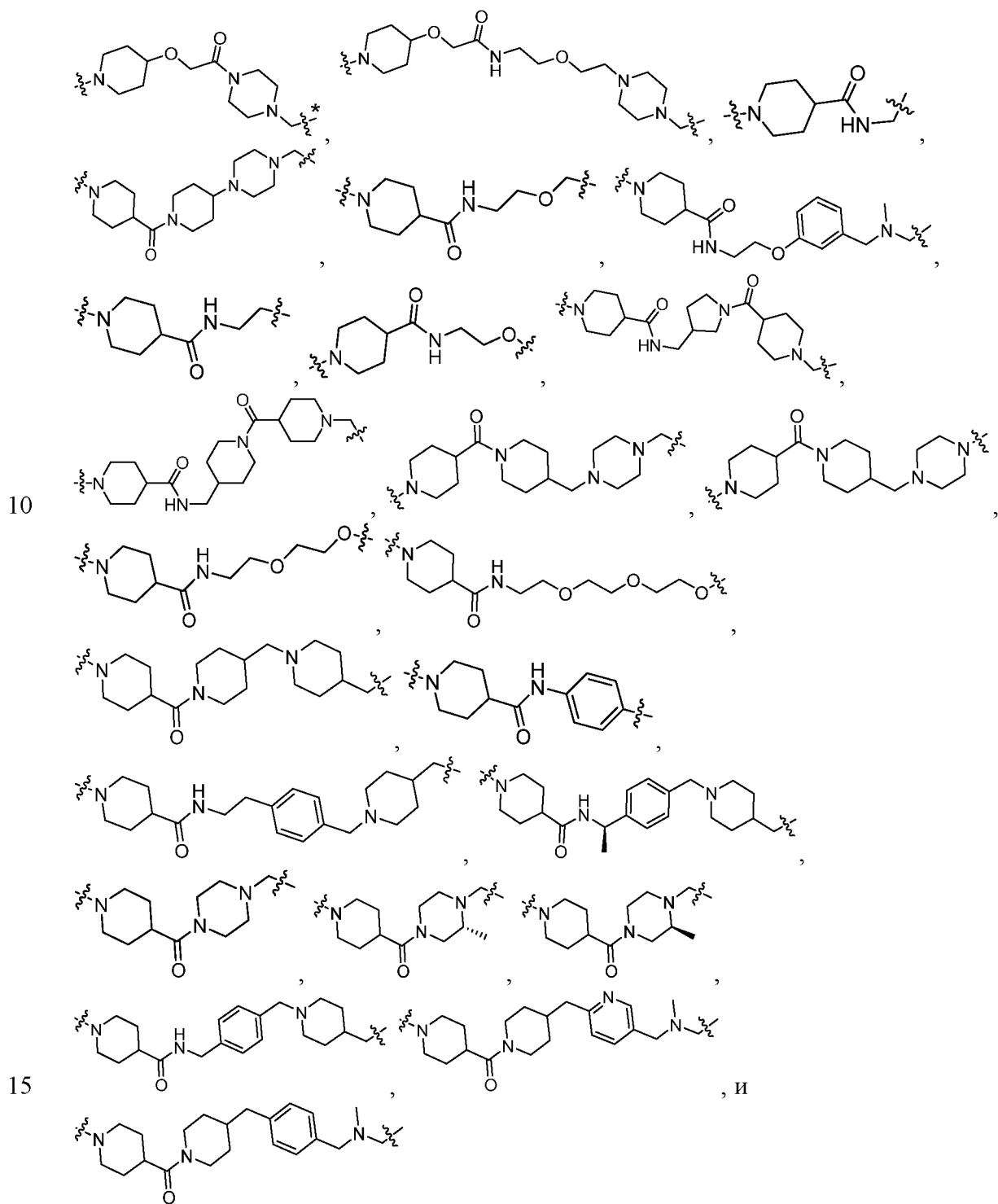
34. Соединение по любому из пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L представляет собой Het<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-Het<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Het<sup>3</sup>-X<sup>2</sup>-\*.

35. Соединение по любому из пп. 30-34 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Het<sup>1</sup> и Het<sup>2</sup> каждый независимо представляет собой фенил или 4-6-членный гетероцикл.

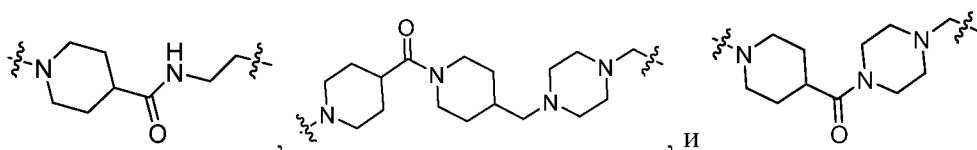
36. Соединение по любому из пп. 30-35 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что каждый из Het<sup>1</sup> и Het<sup>2</sup> независимо представляет собой пиперидинил, фенил, пиридинил, пиперазинил или пирролидинил.

37. Соединение по любому из пп. 30-36 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что каждый m, n, o, p, q и г независимо представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 и 3.

5 38. Соединение по любому из пп. 1-31 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L выбран из

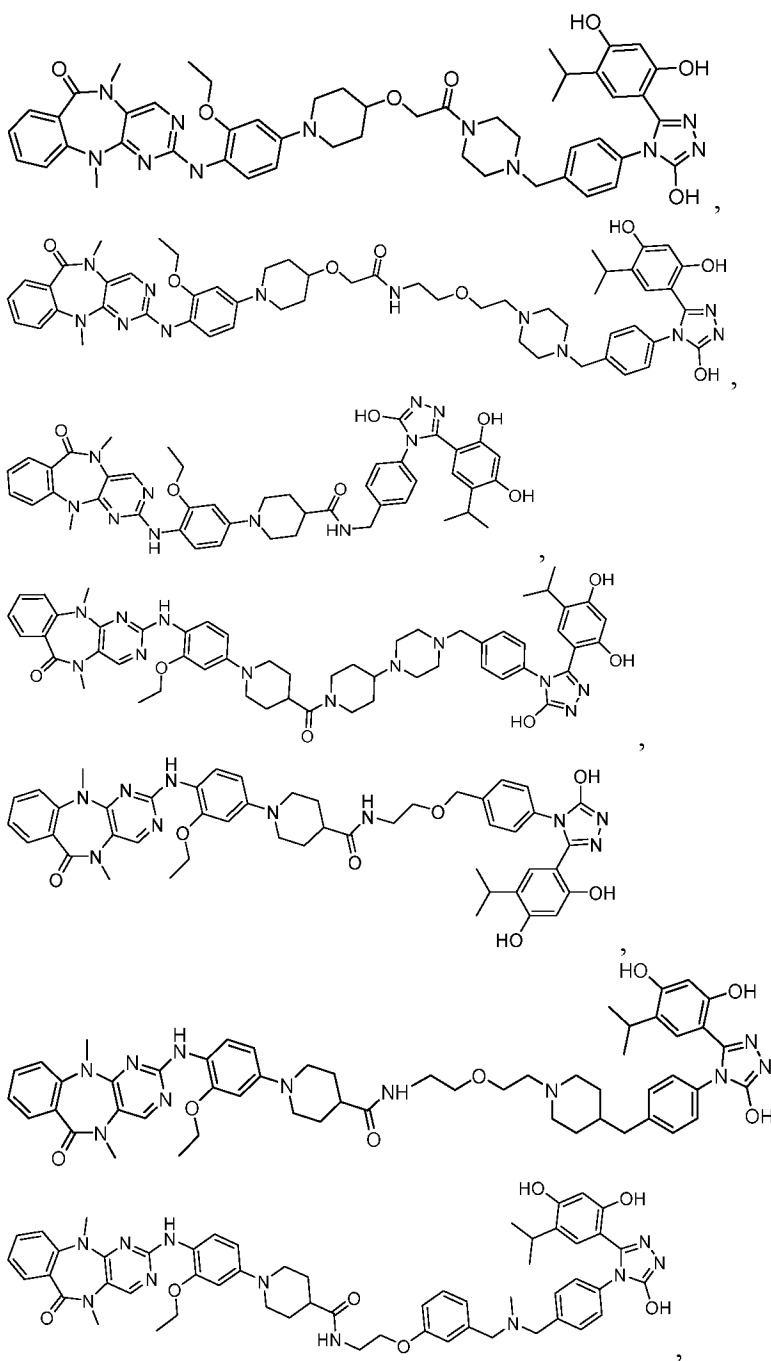


39. Соединение по любому из пп. 1-31 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L выбран из



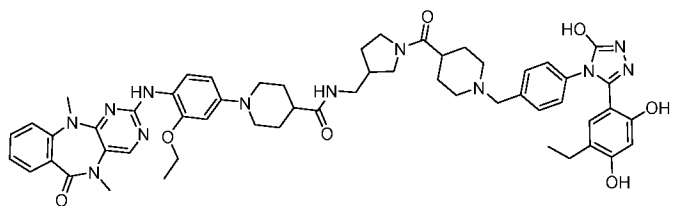
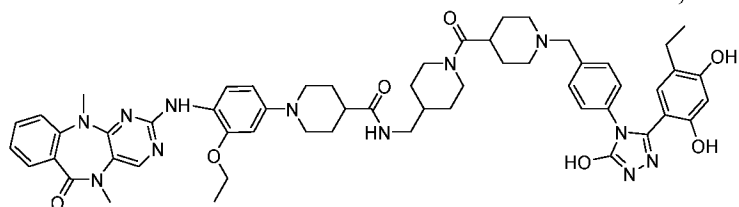
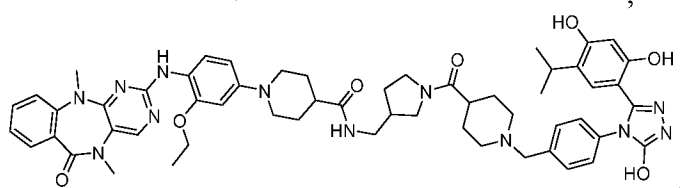
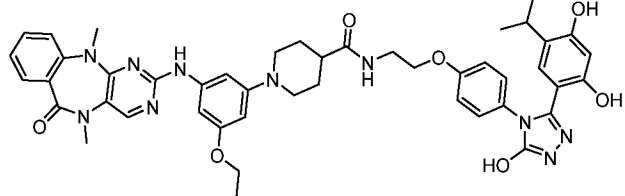
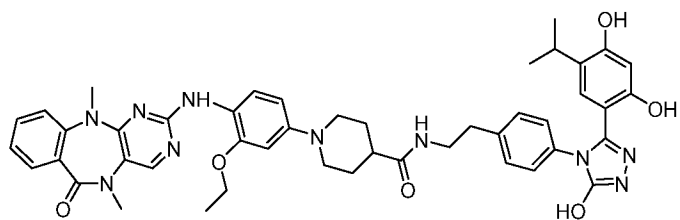
5

40. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение выбрано из следующей структурной формулы:

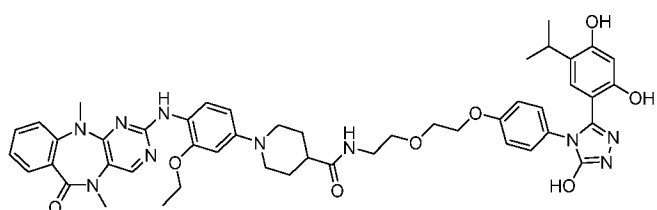
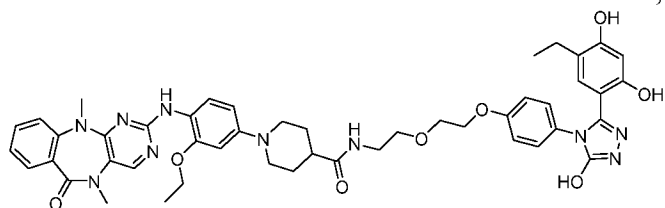
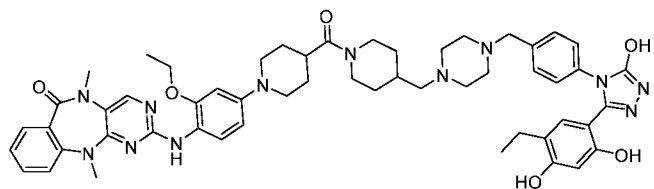


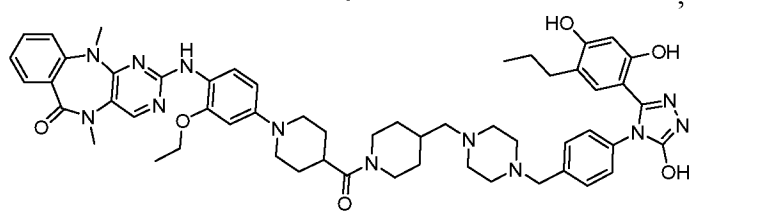
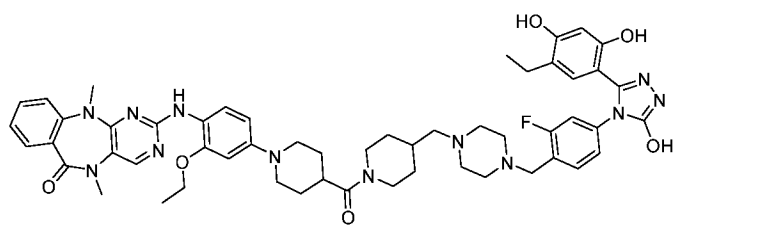
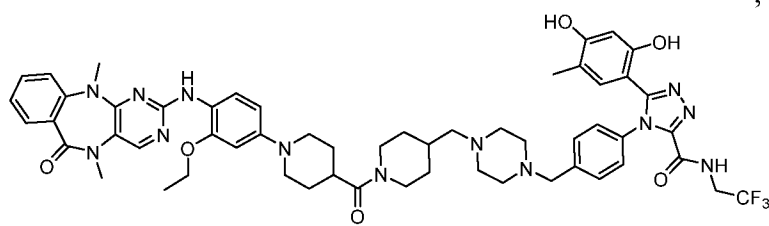
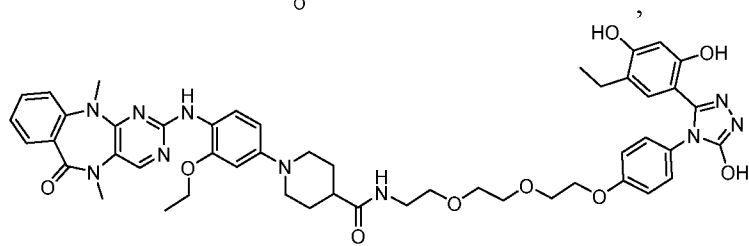
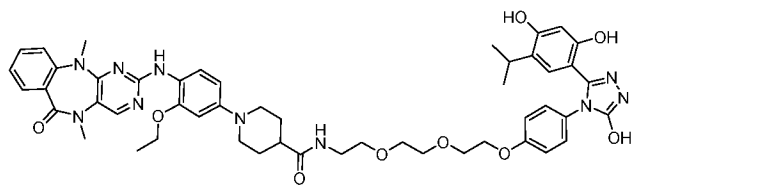
10



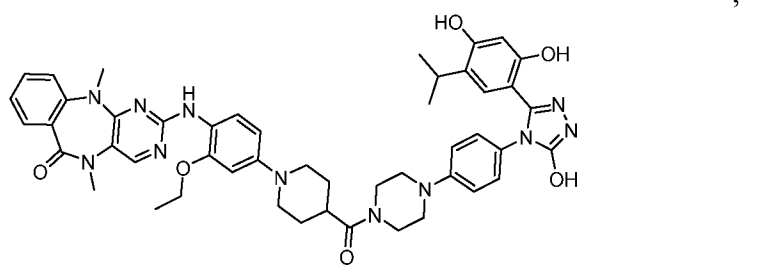
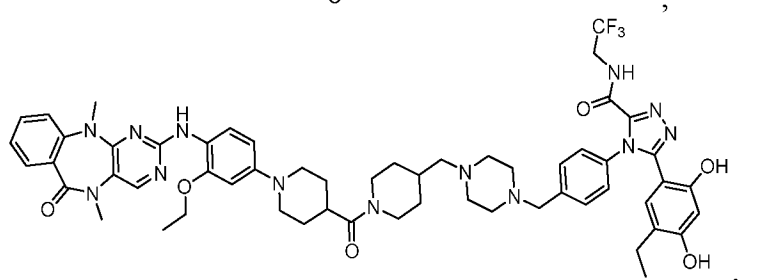
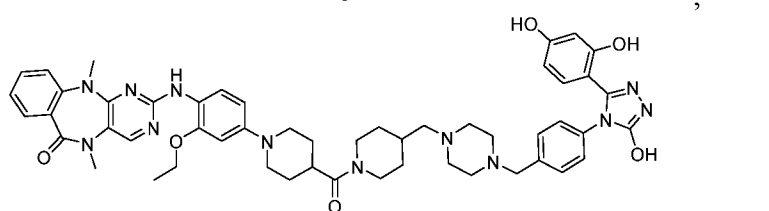


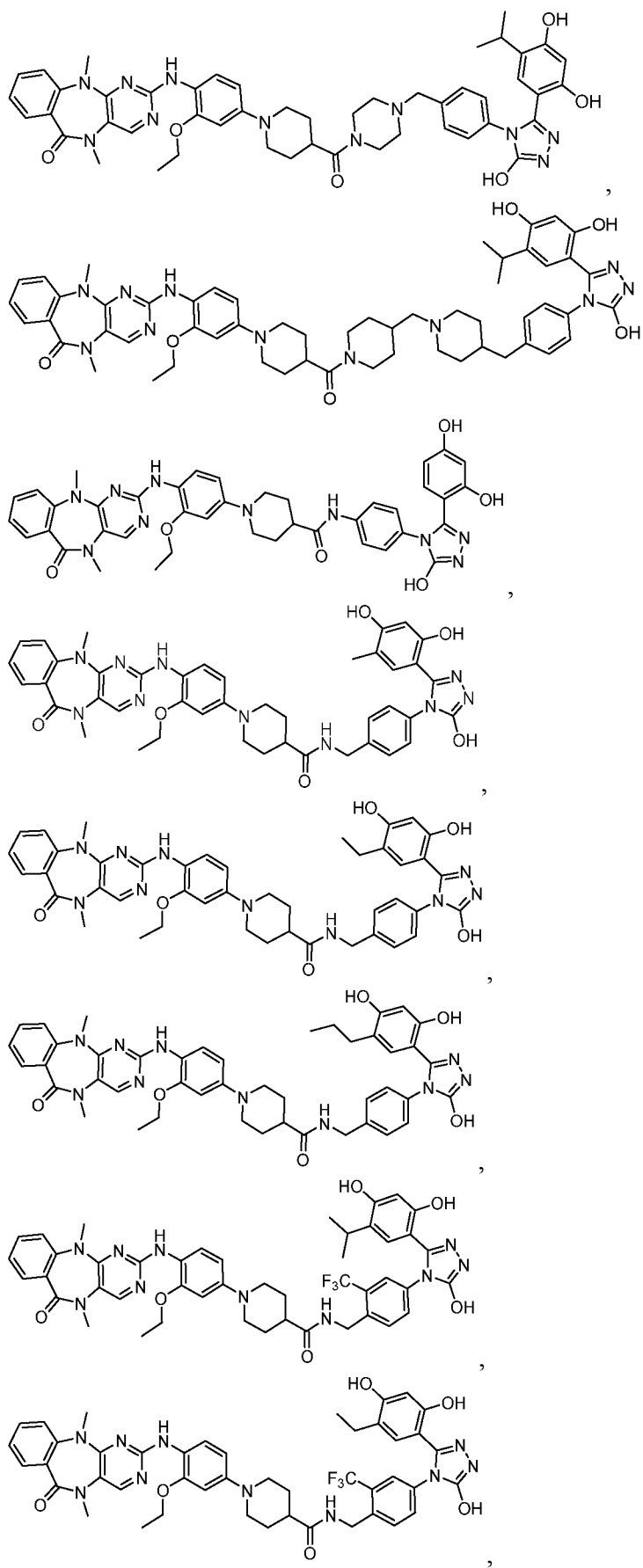
5



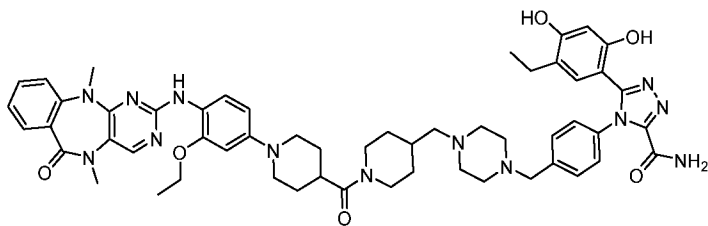
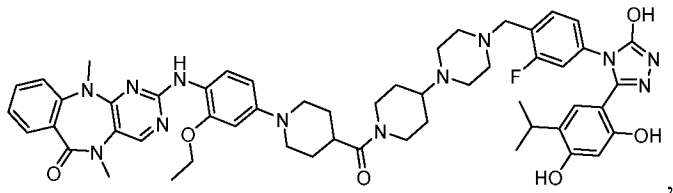
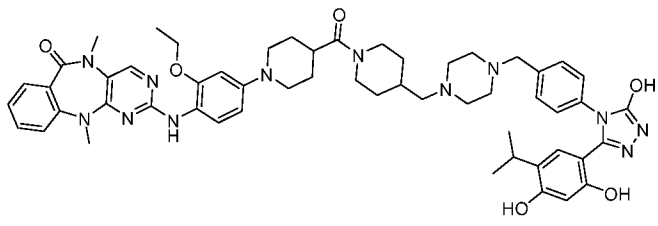


5

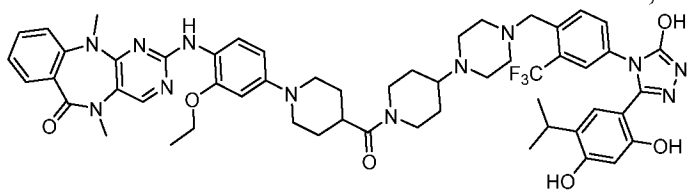
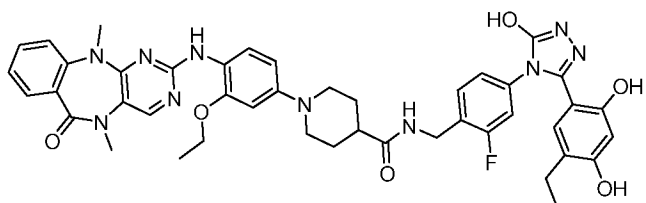
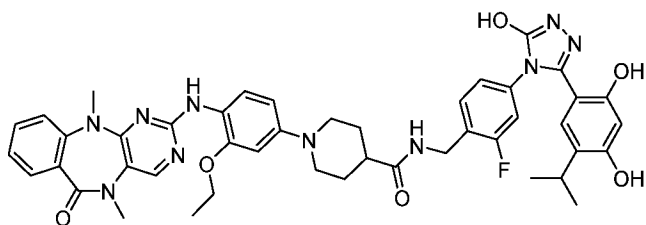
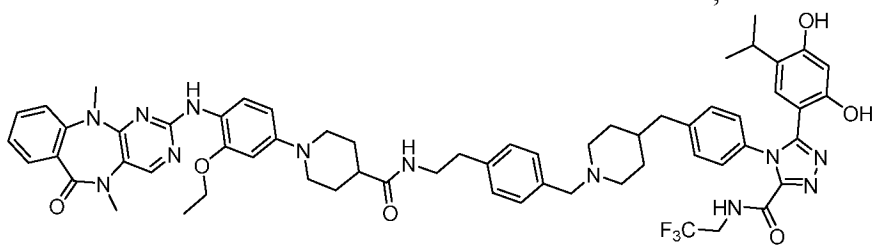




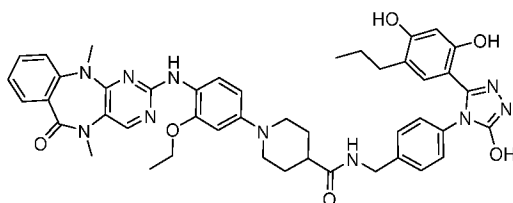
5

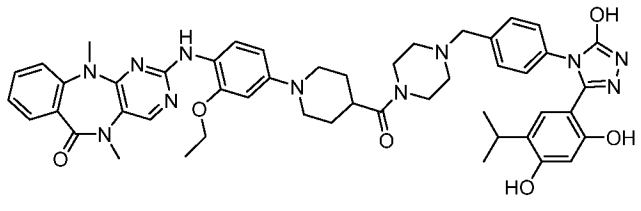
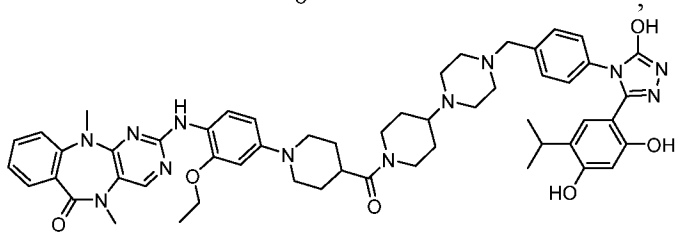
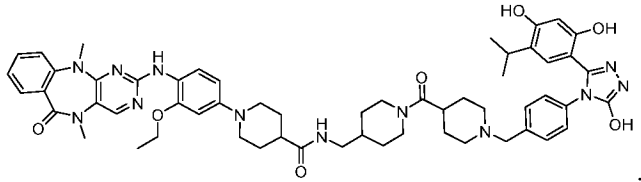
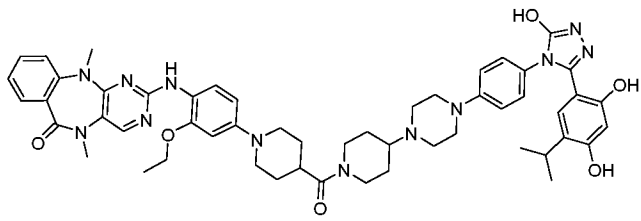


5

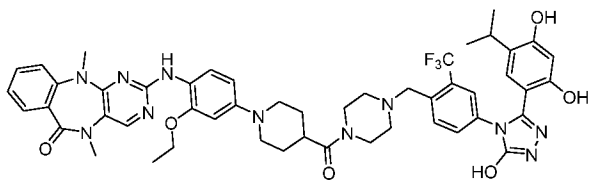
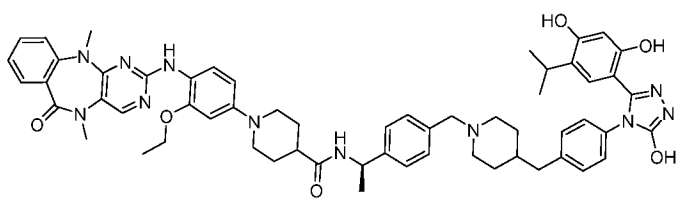
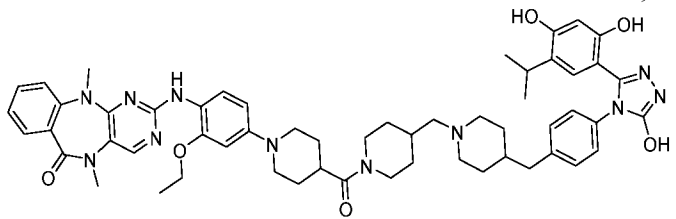


10

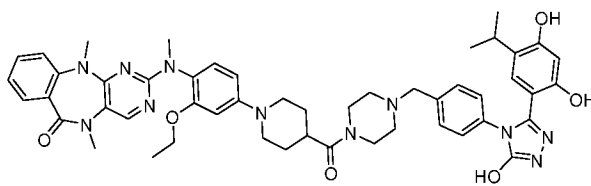


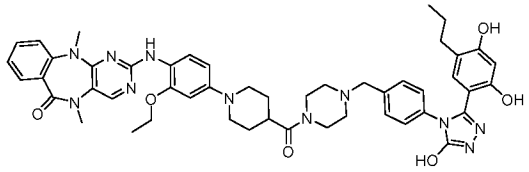
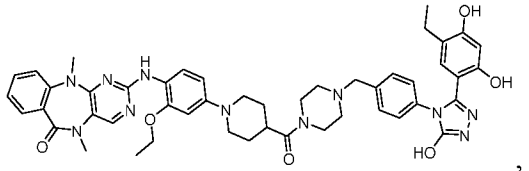
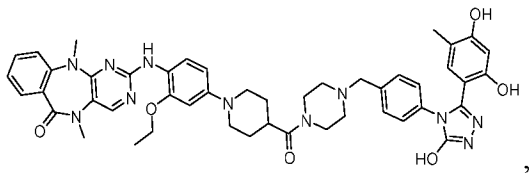


5

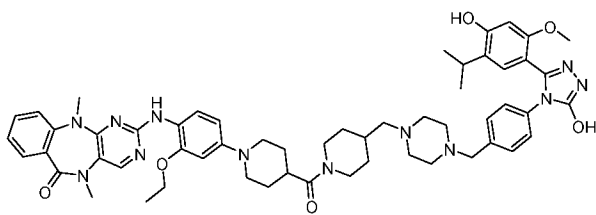
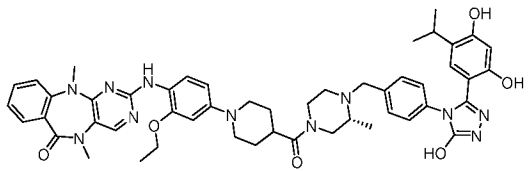


10

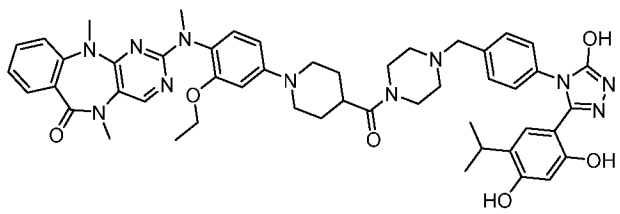
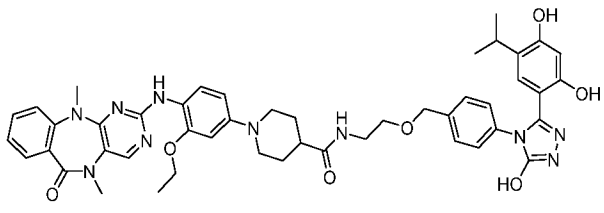




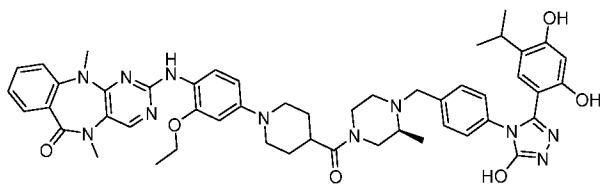
5

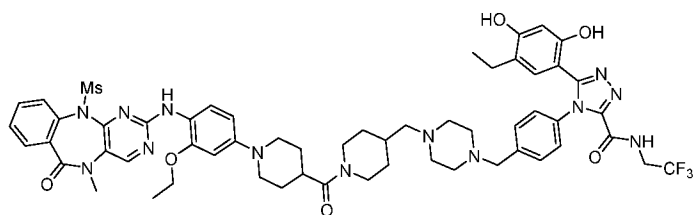
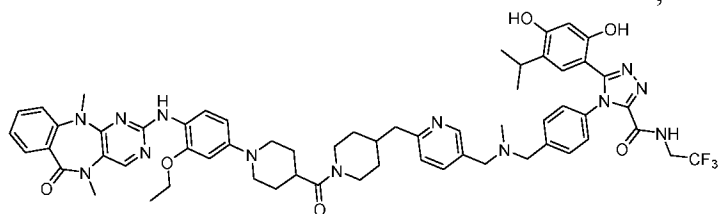
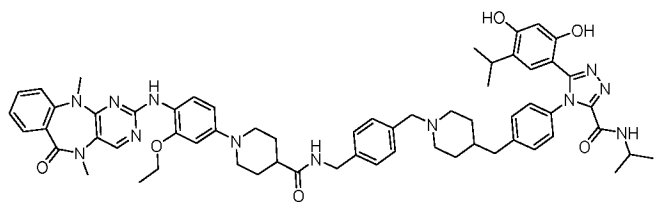


10

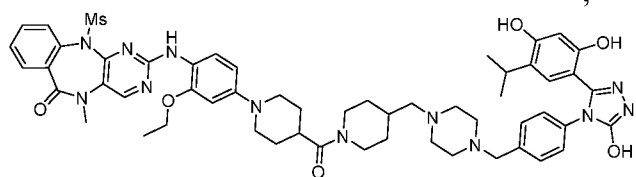
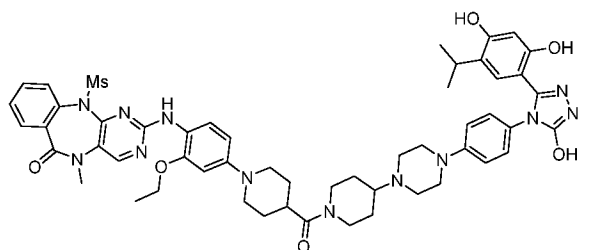
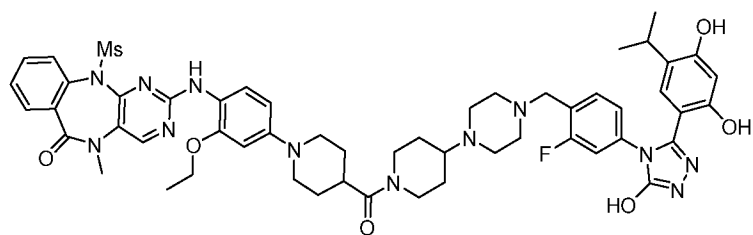


15

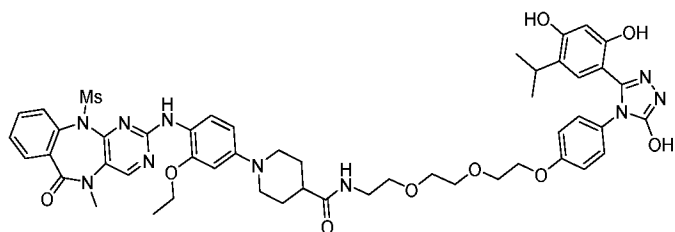


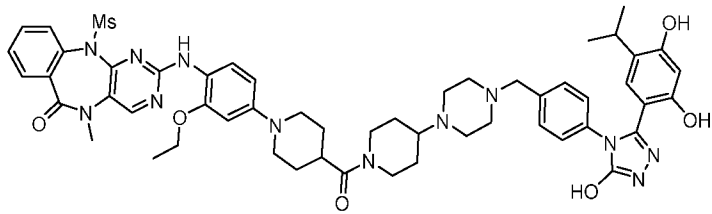
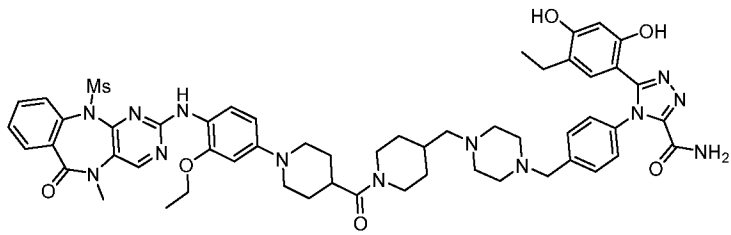


5

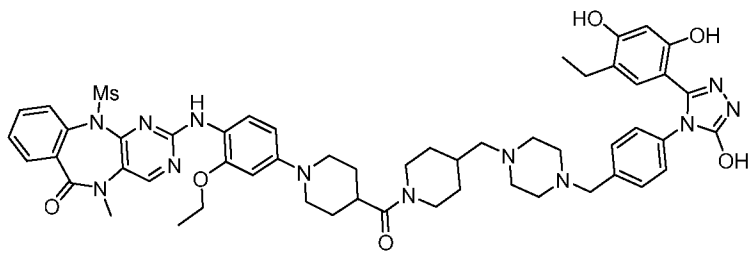
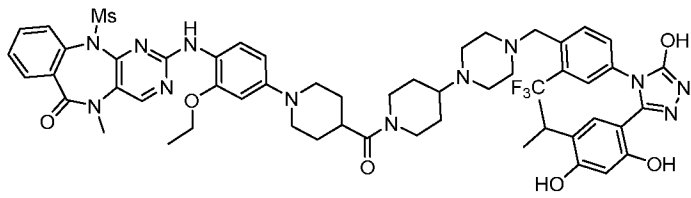


10

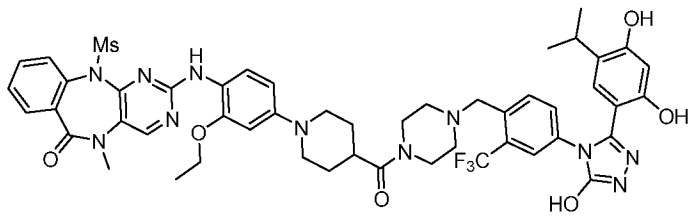
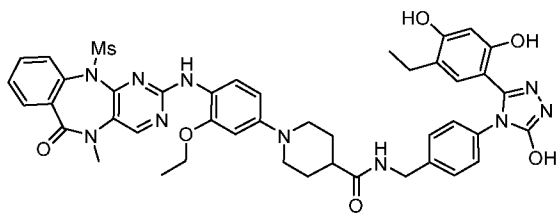




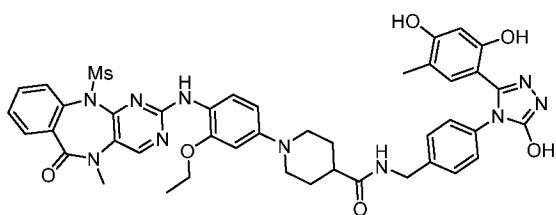
5



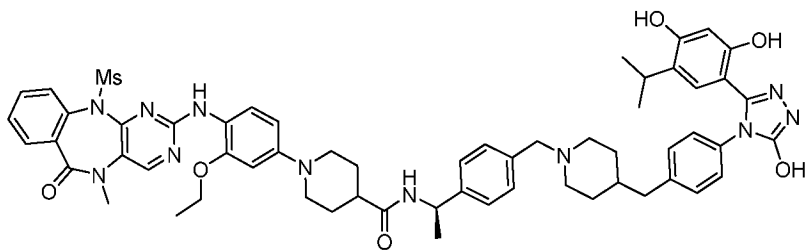
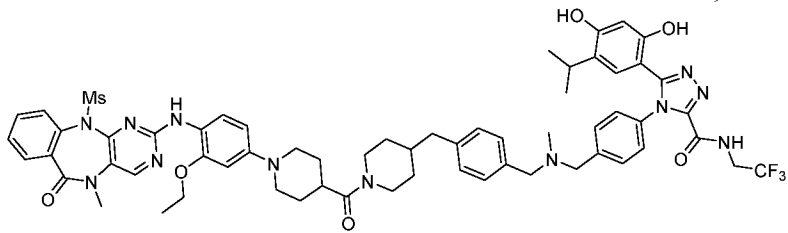
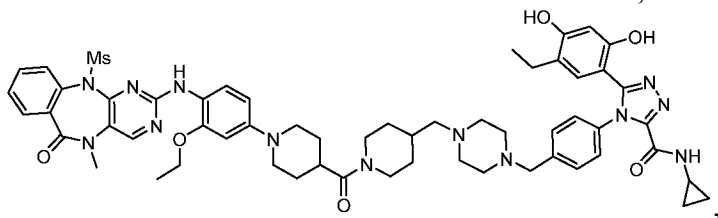
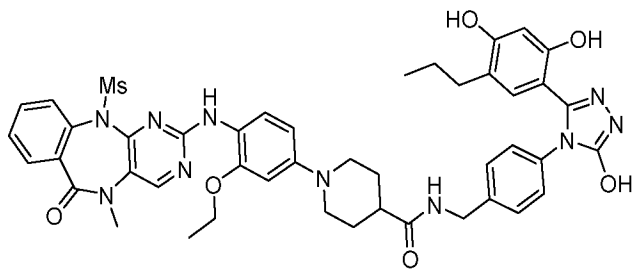
10



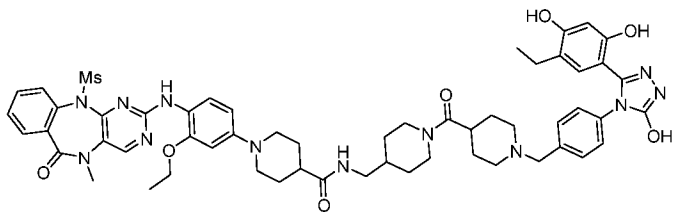
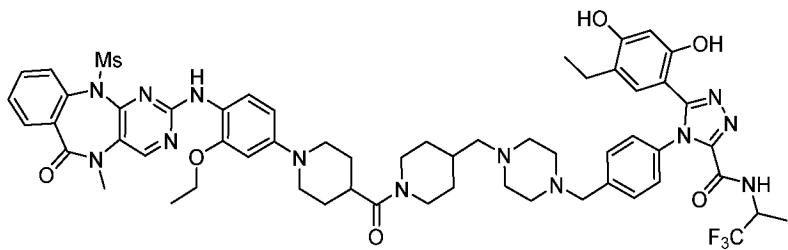
15



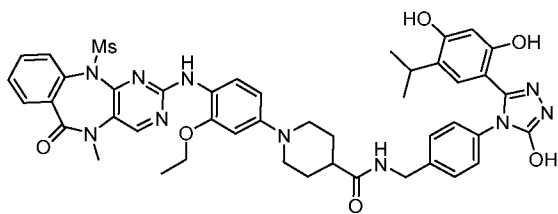


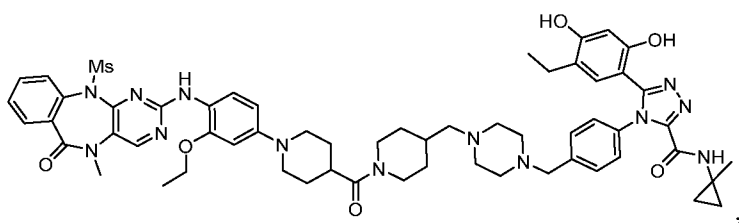
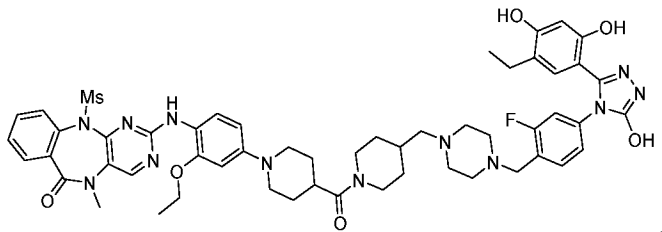
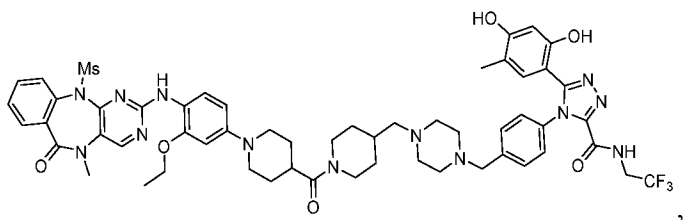


5

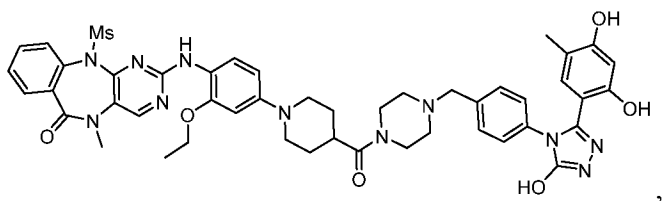
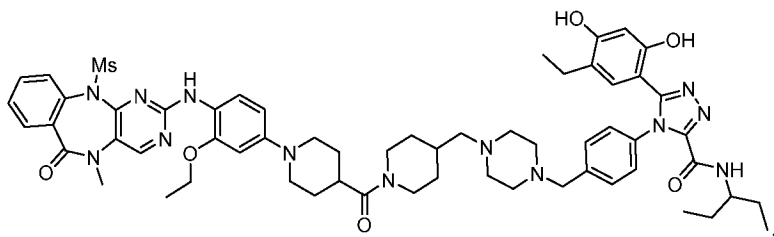


10

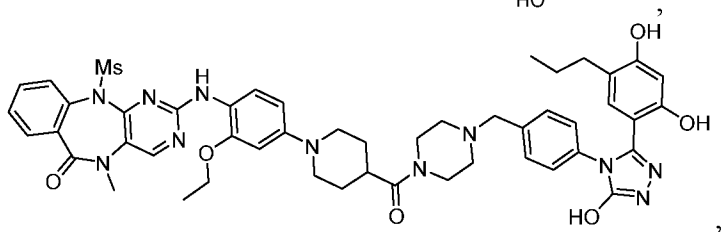
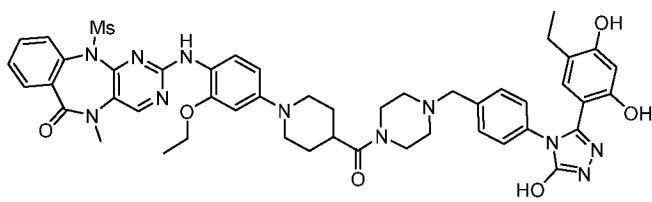


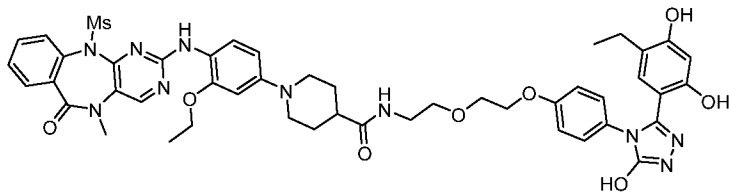
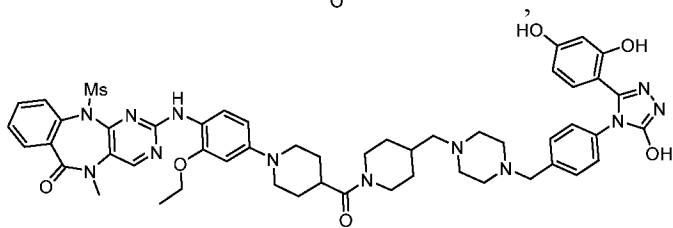
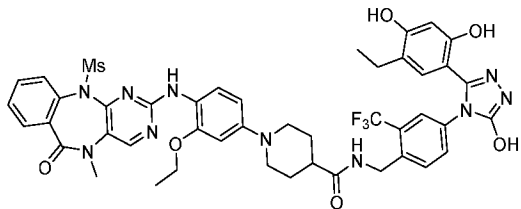
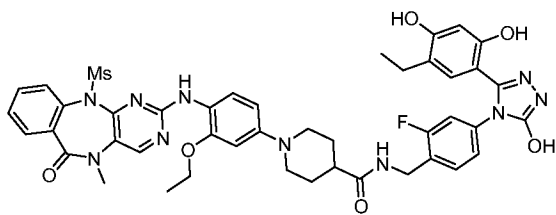


5

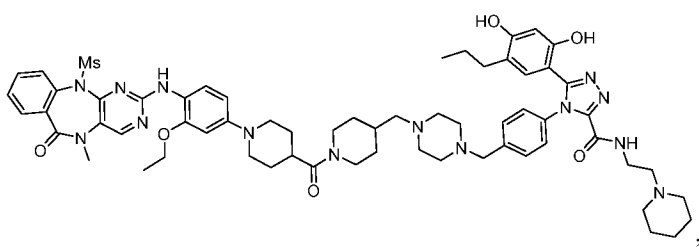
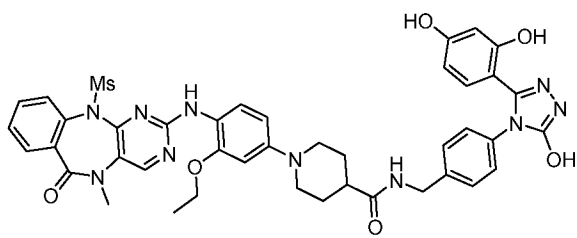


10

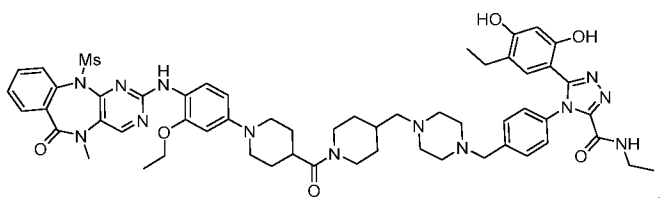


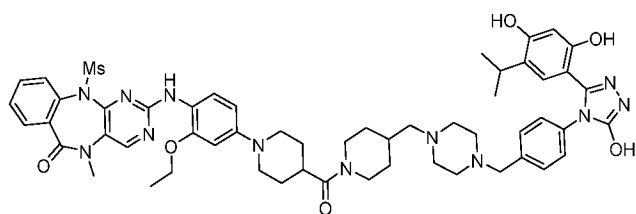
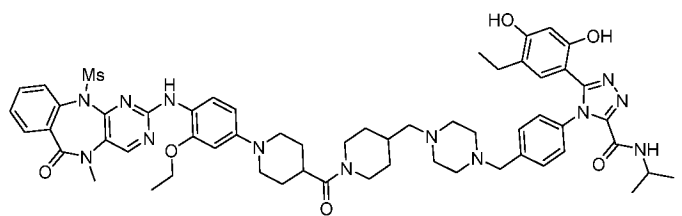
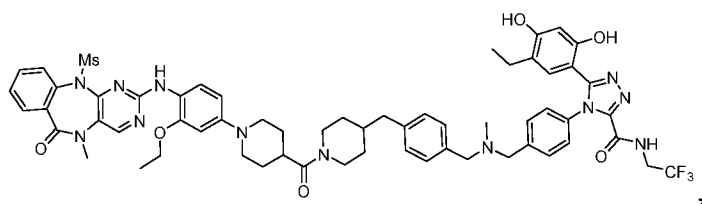


5

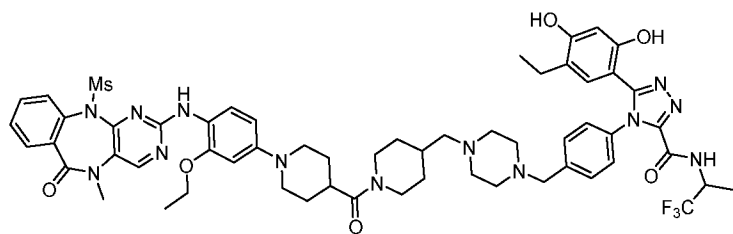
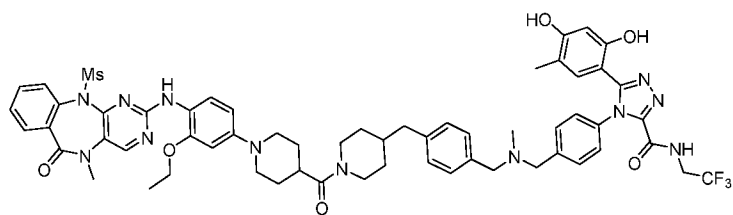


10

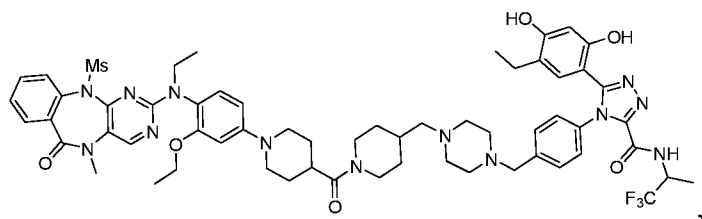
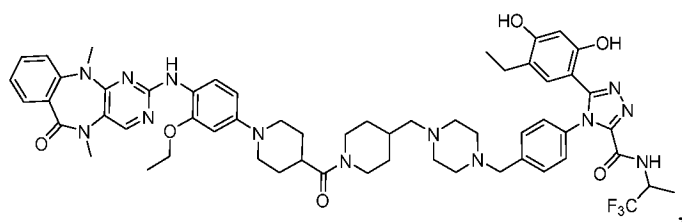


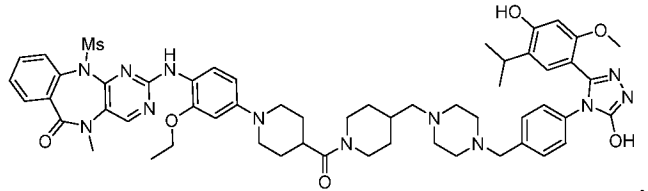
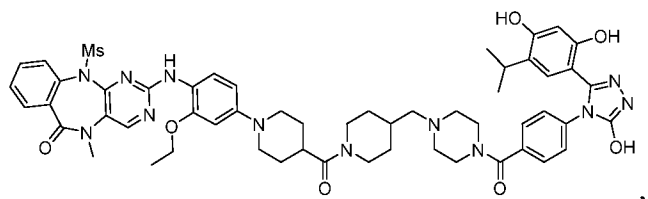
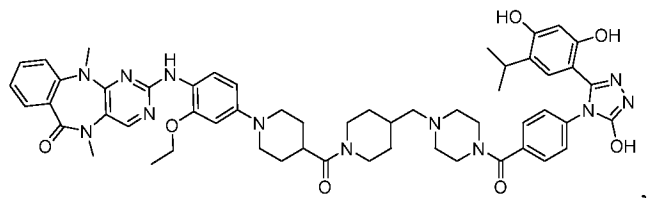
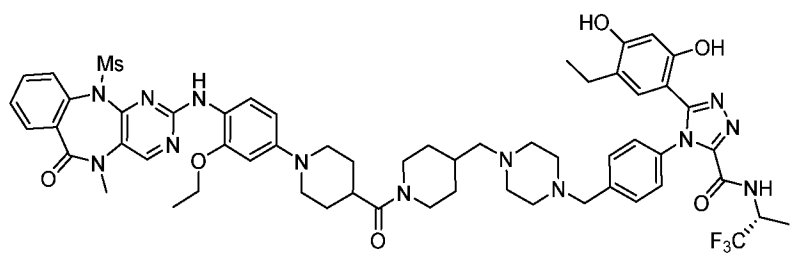


5

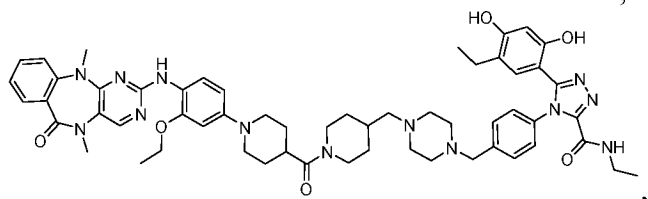
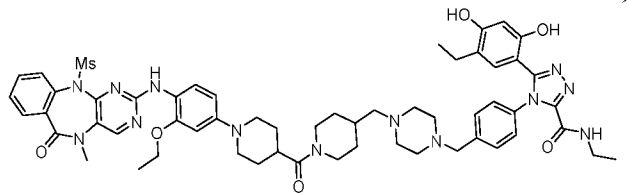
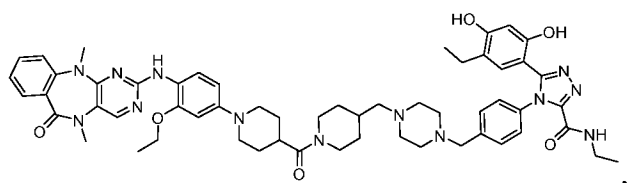
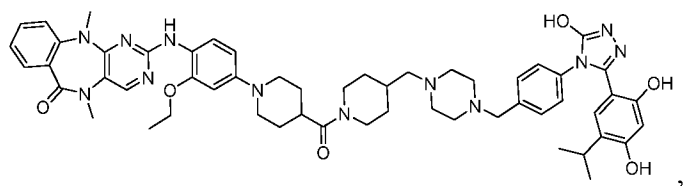


10

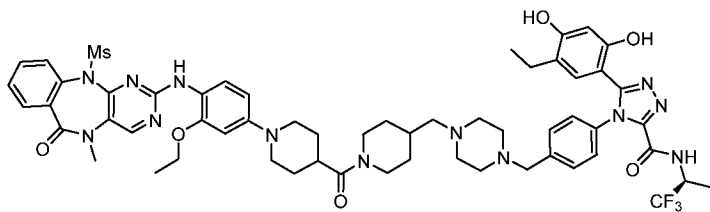
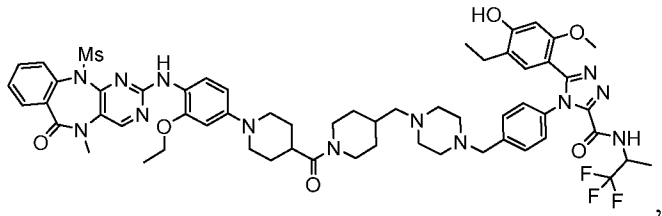
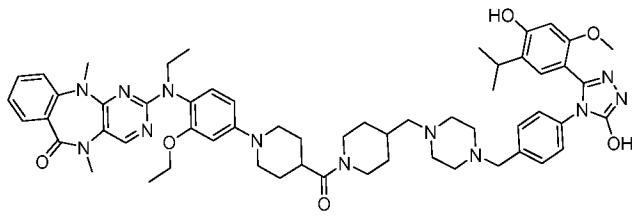




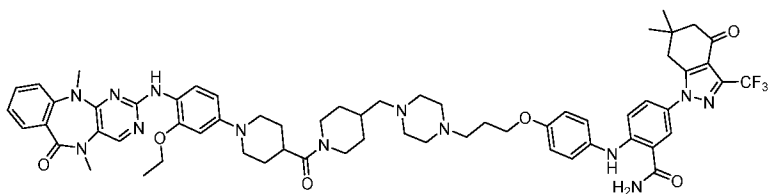
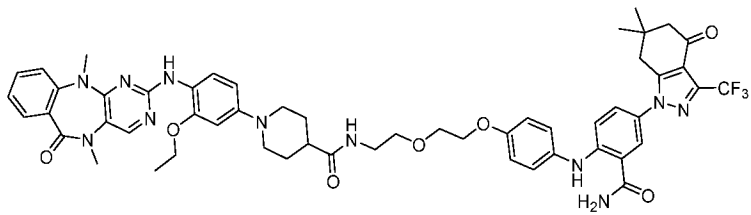
5



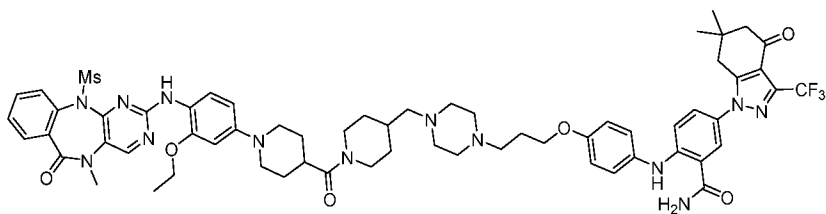
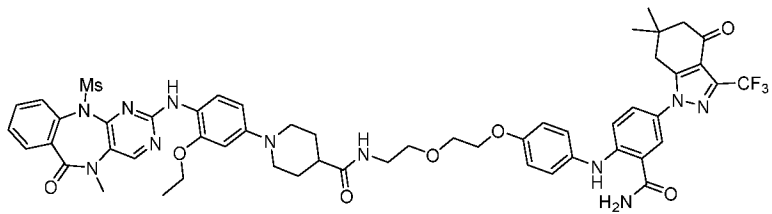
10

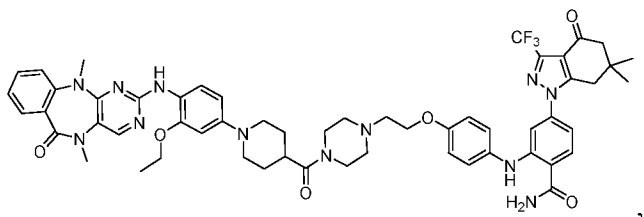
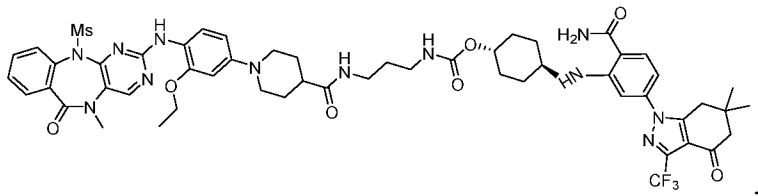
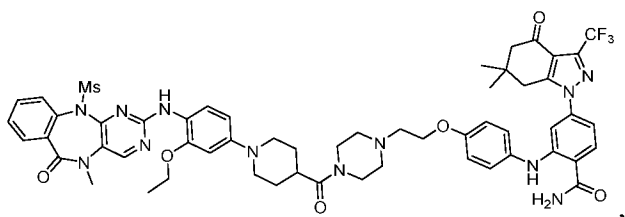


5

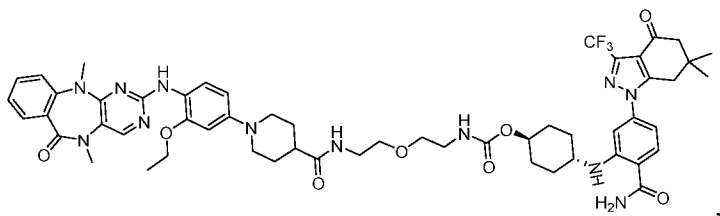
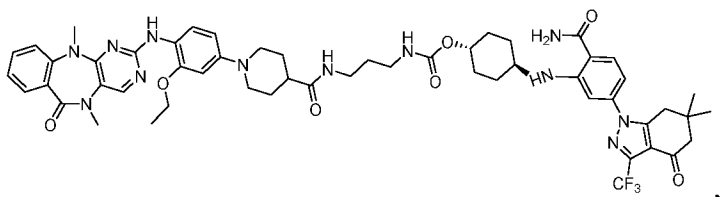


10

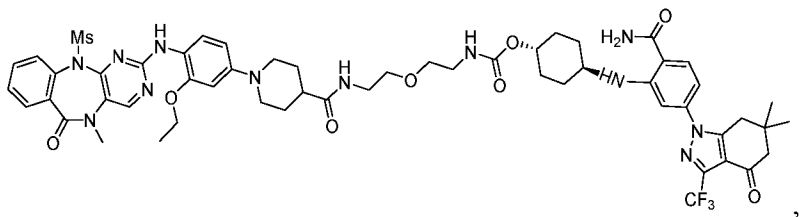
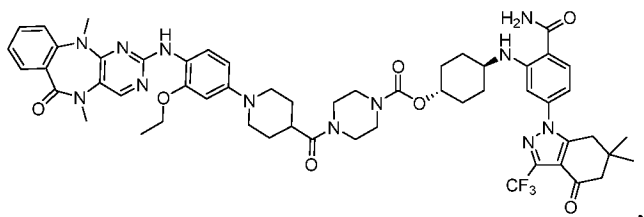


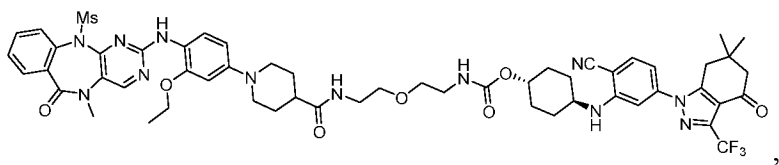
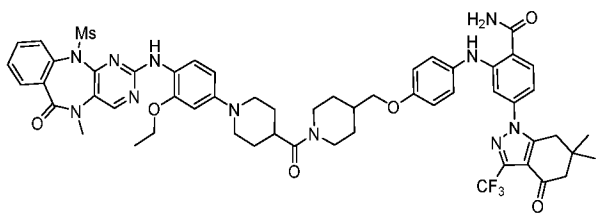
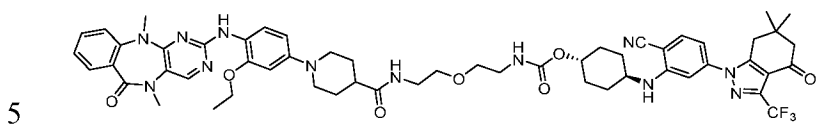
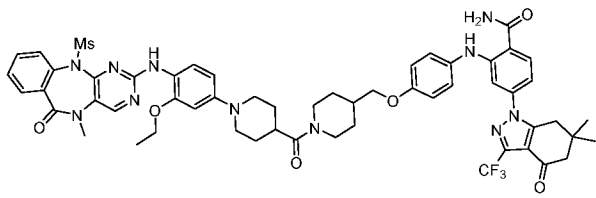
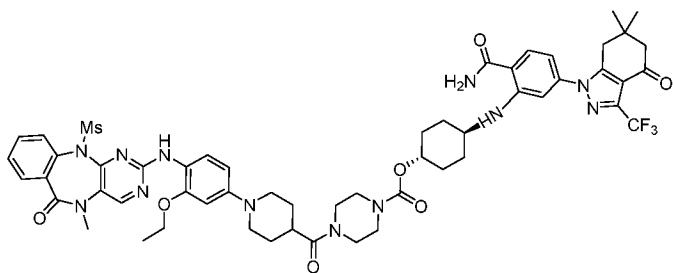


5

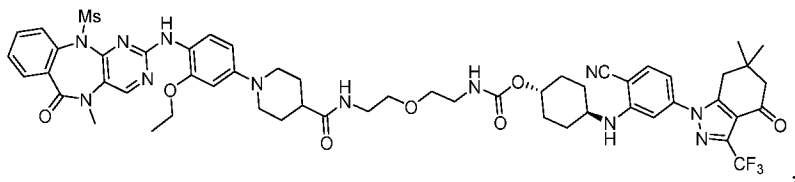
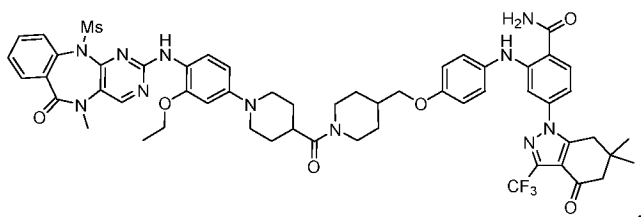


10

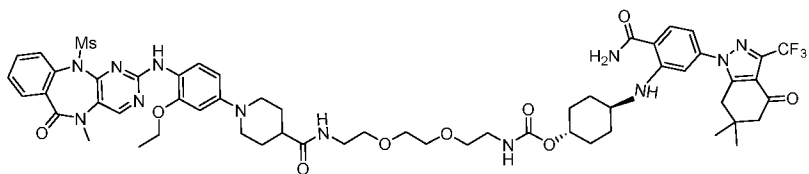




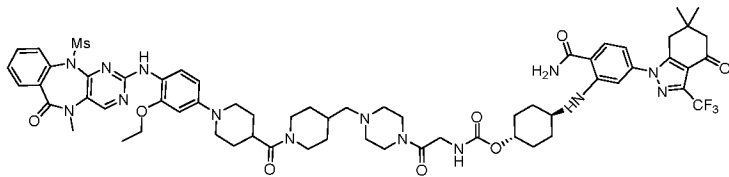
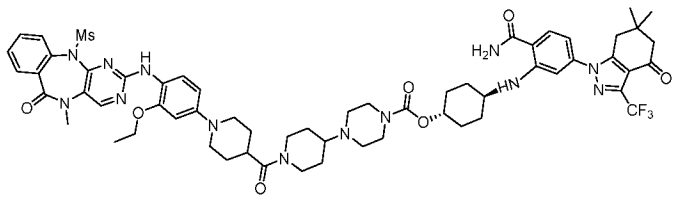
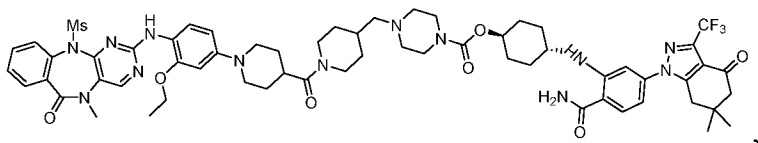
10



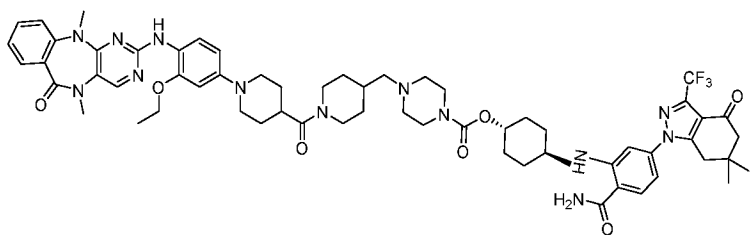
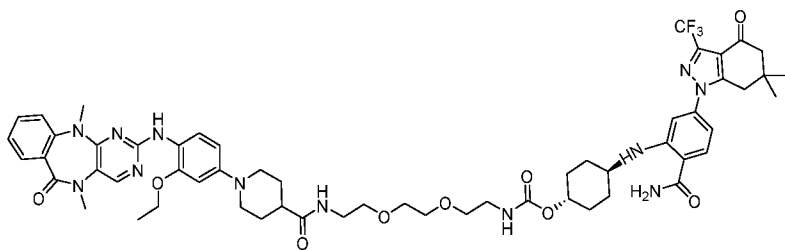
15



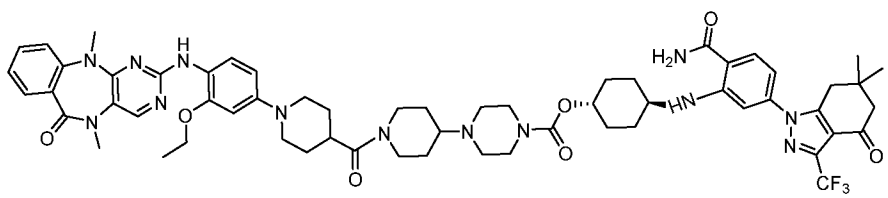
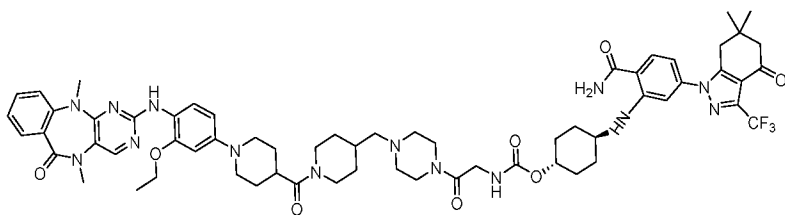


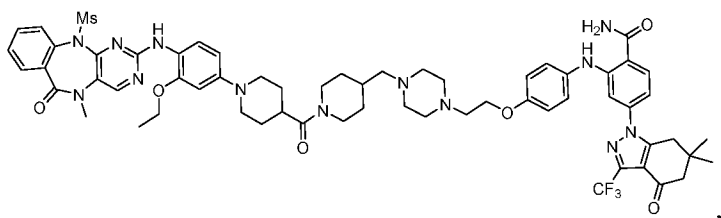
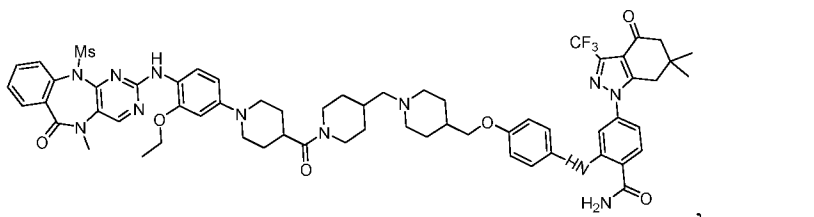
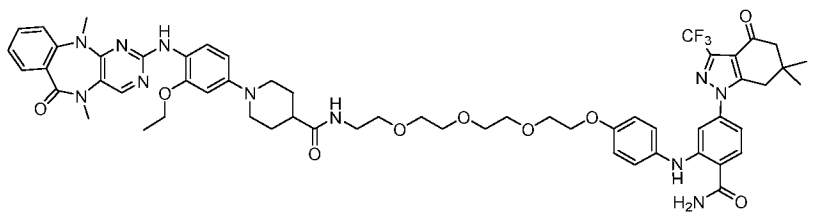
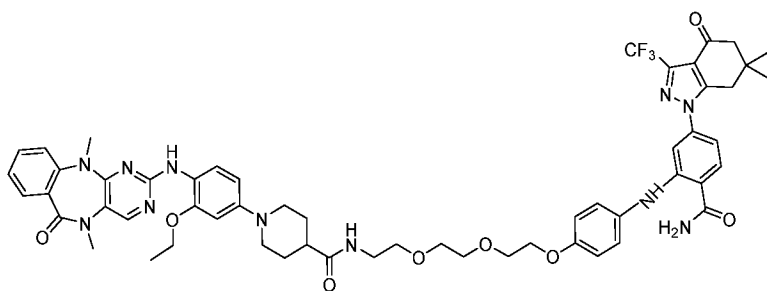
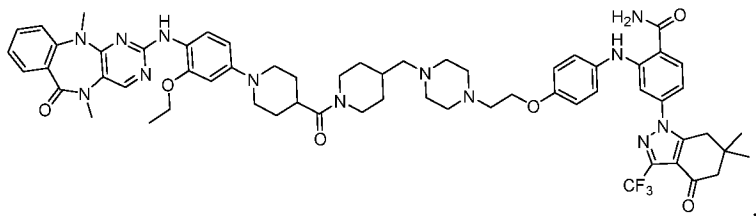
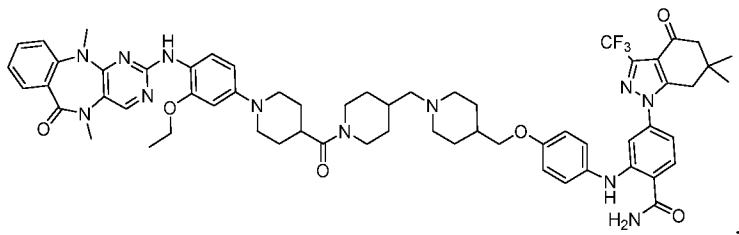


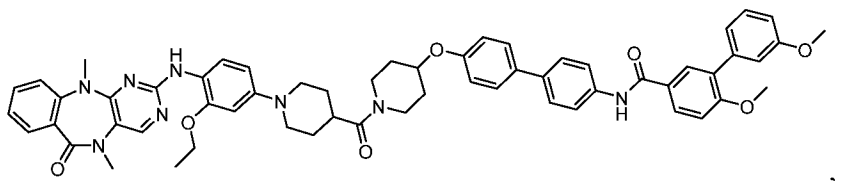
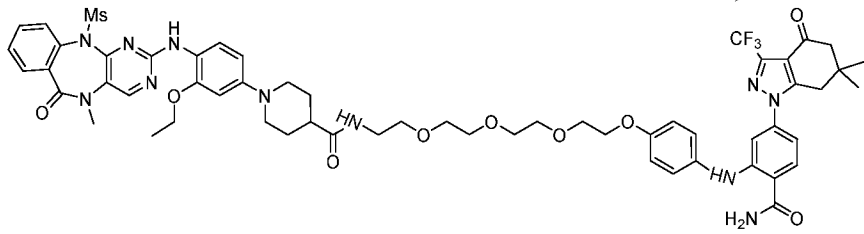
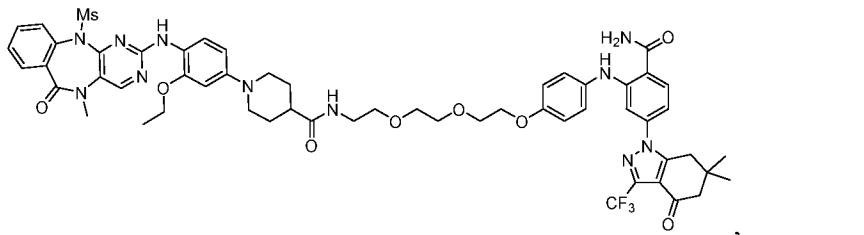
5



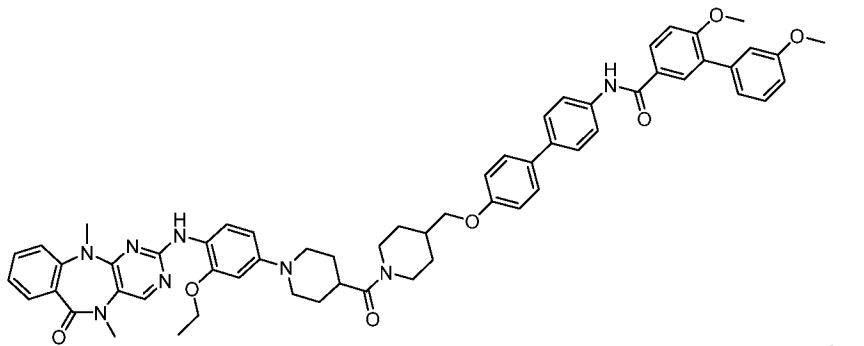
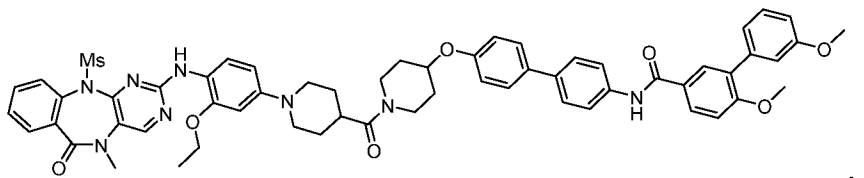
10



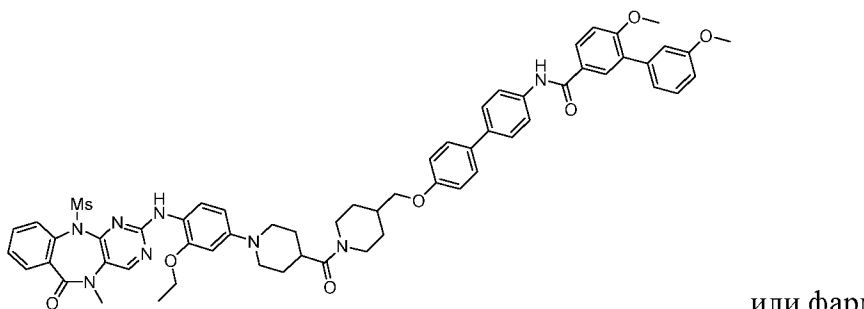




5

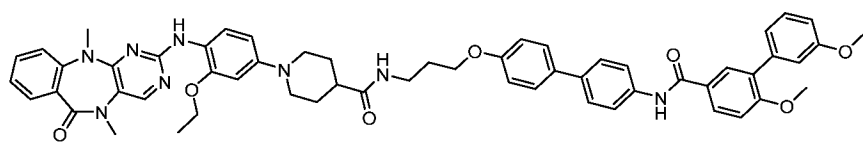


10 и

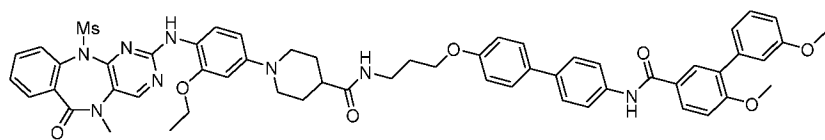


, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений.

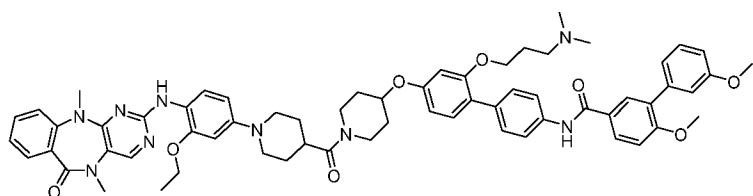
41. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что выбрано из следующей структурной формулы:



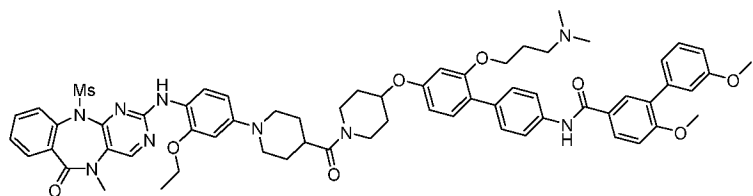
5



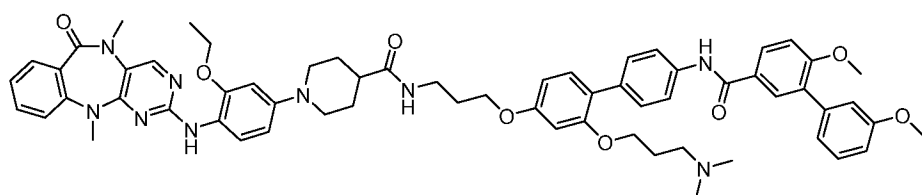
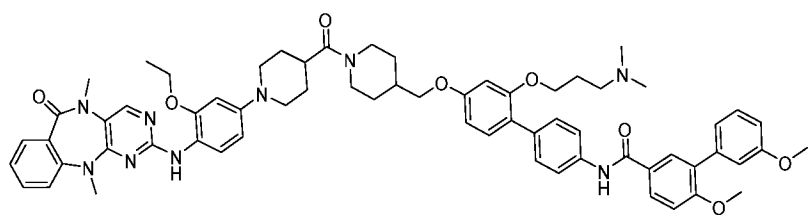
10

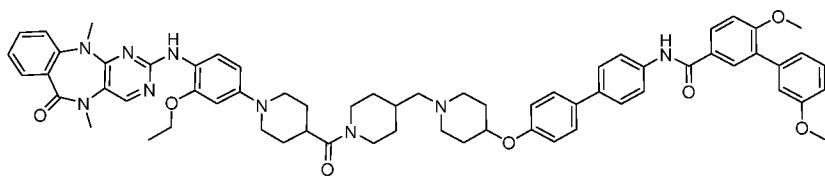
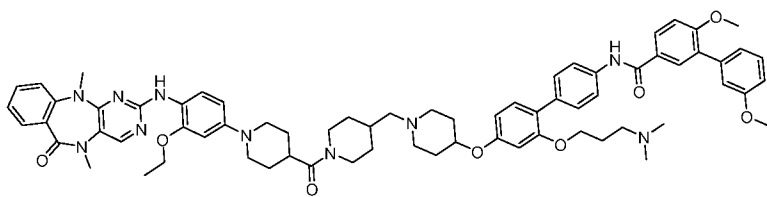


15

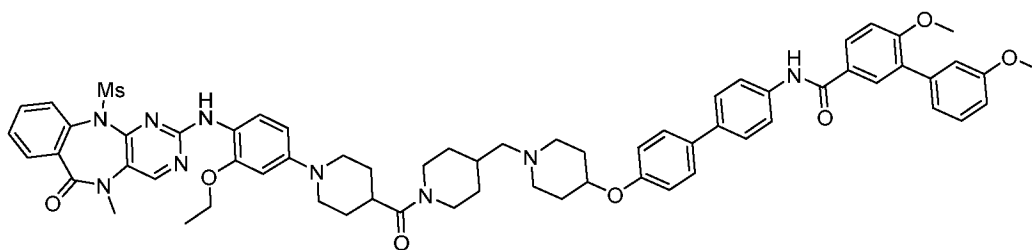
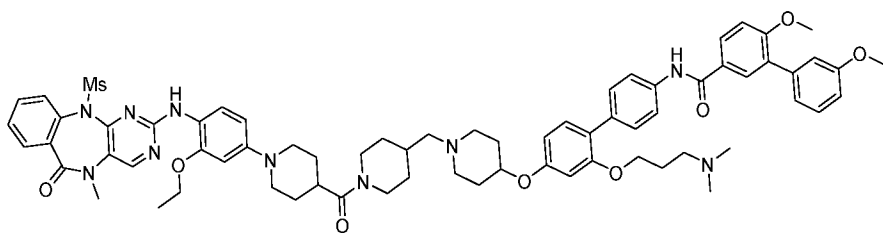


20

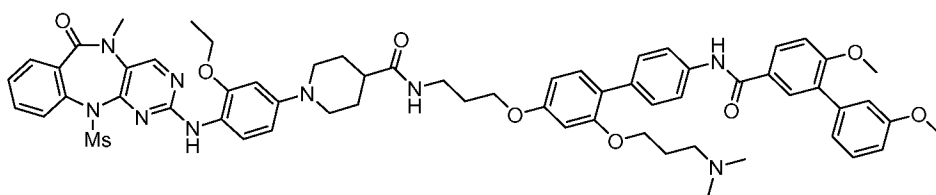




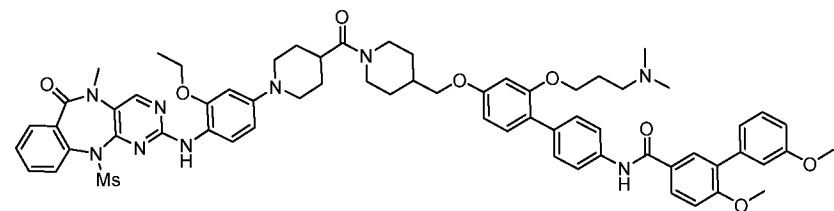
5

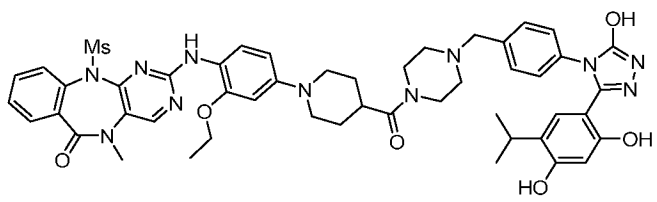


10

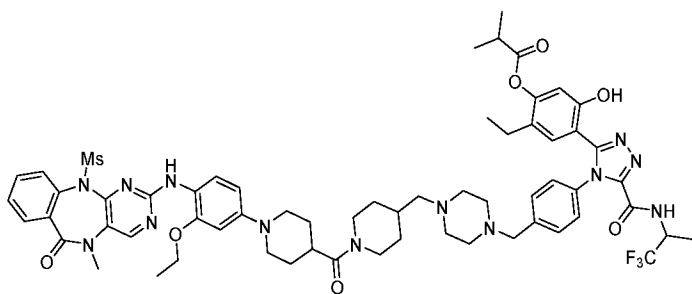
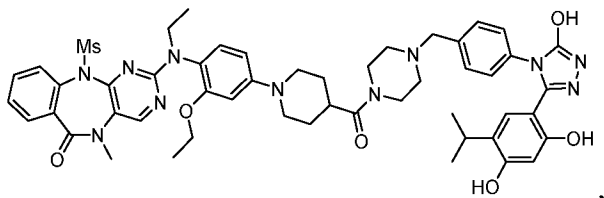


15

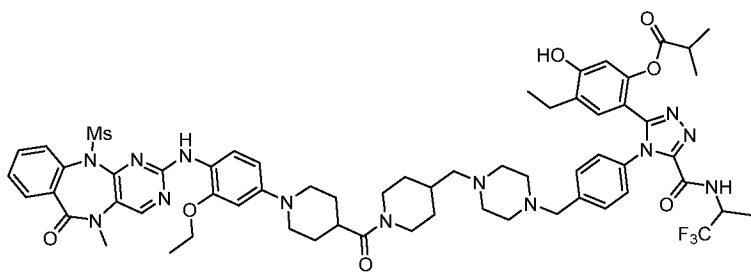




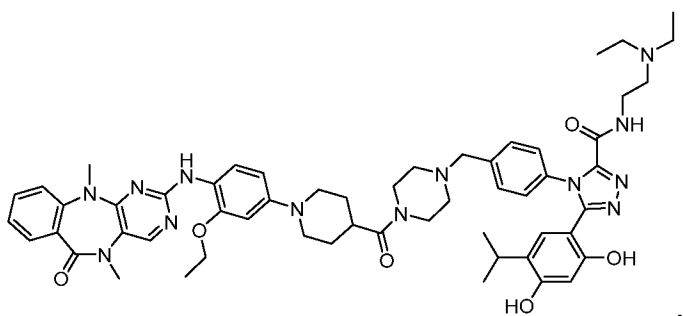
5

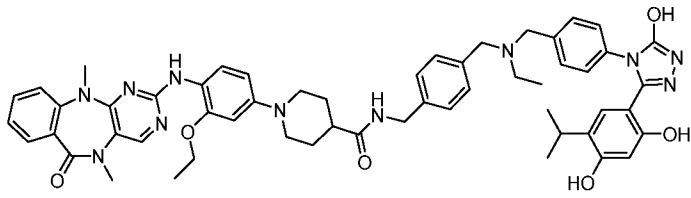
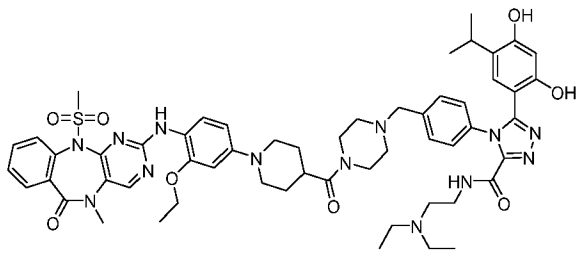


10

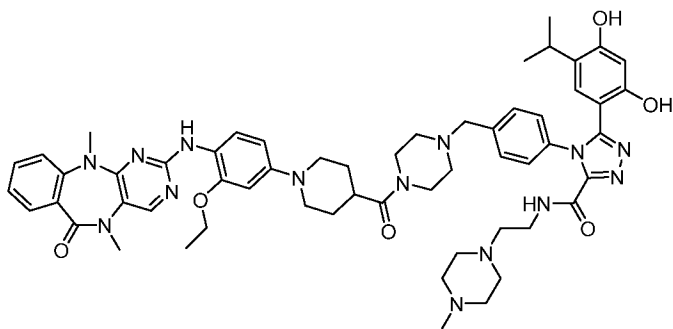
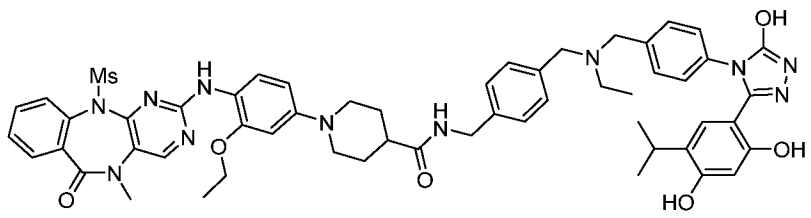


15

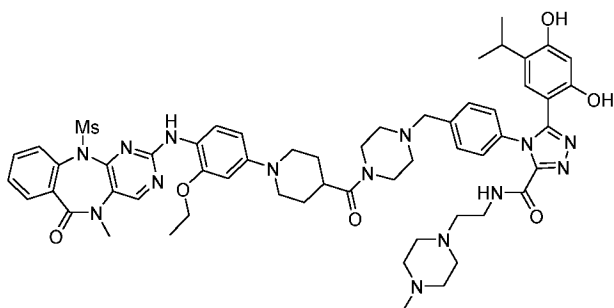


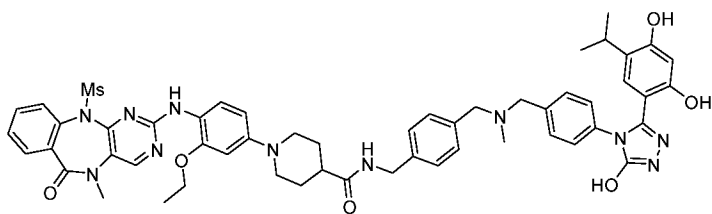
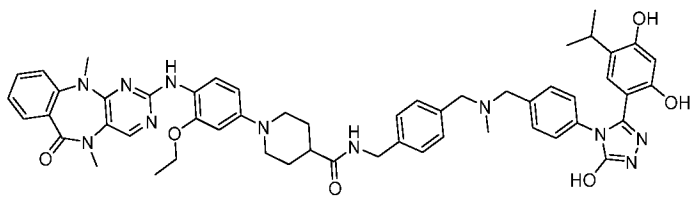


5

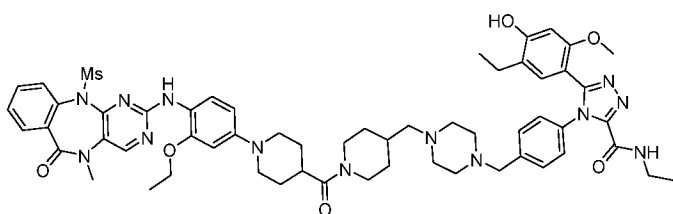


10

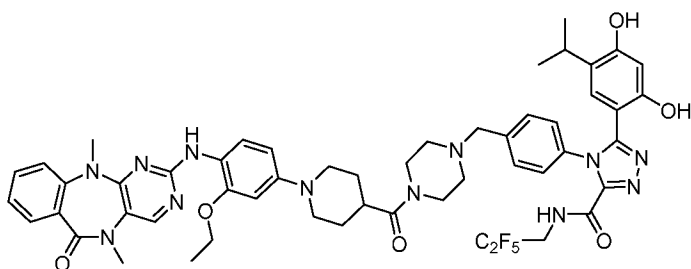
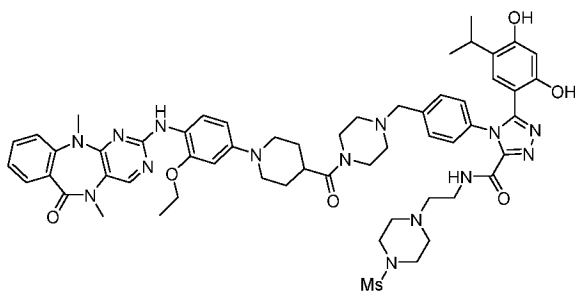




5

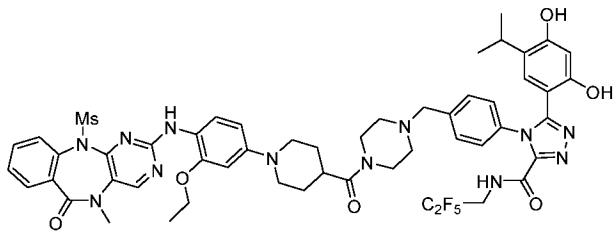
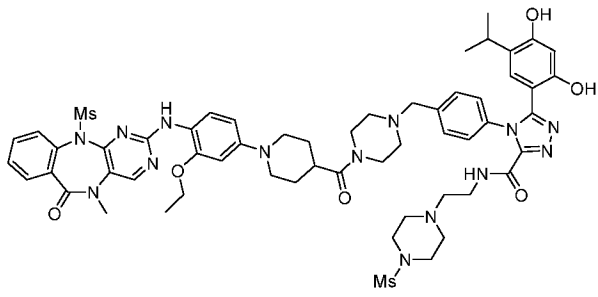


10

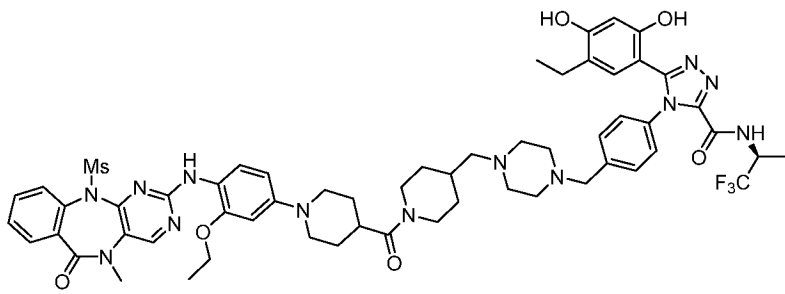
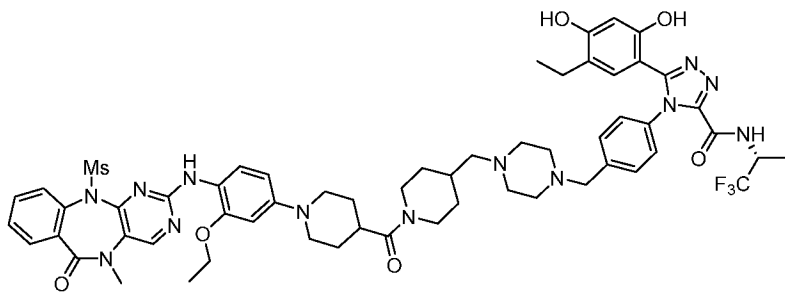


15

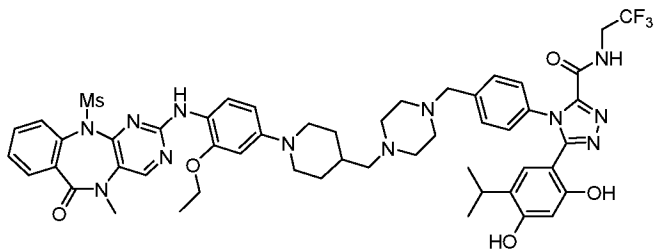


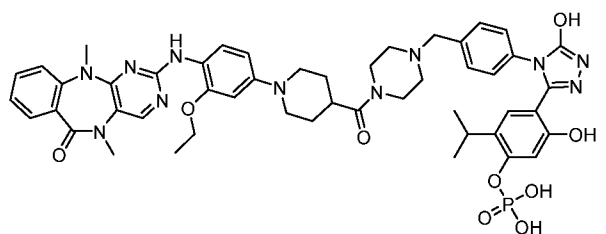
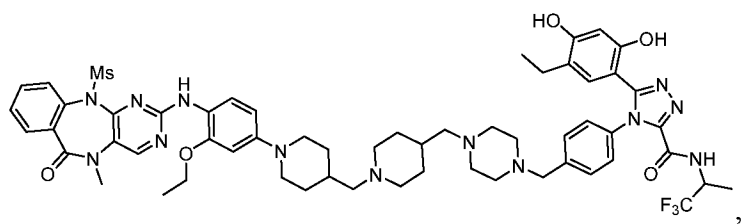


5

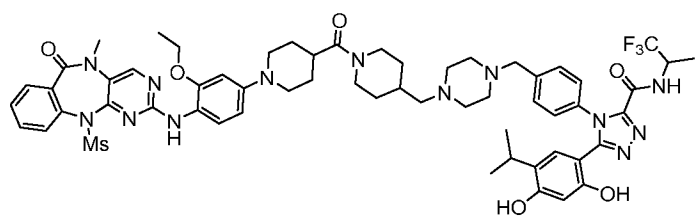
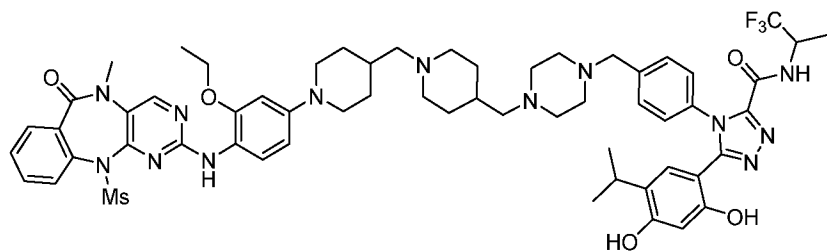


10

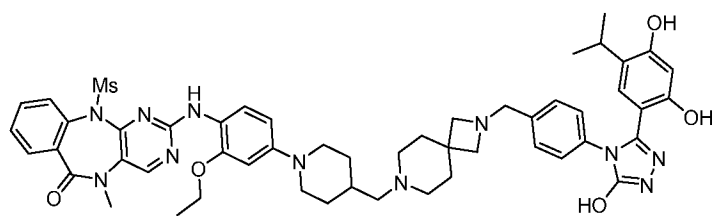
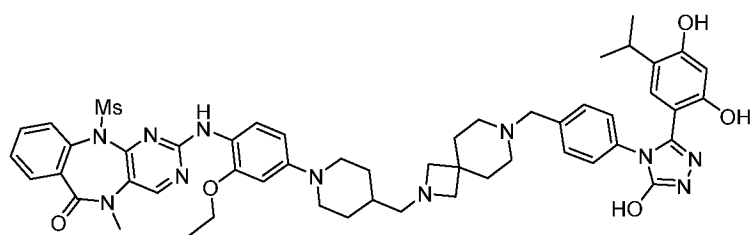




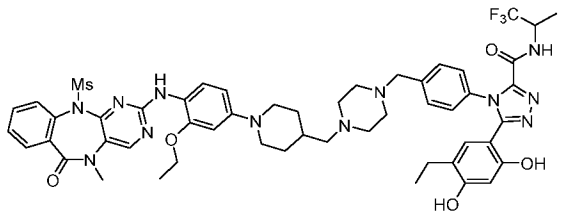
5



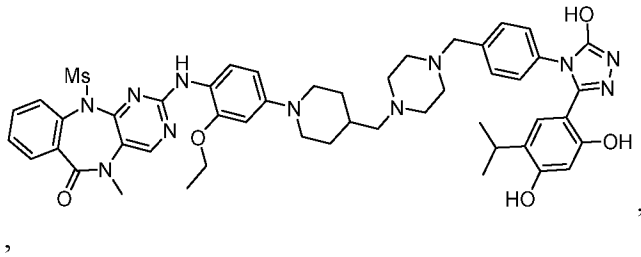
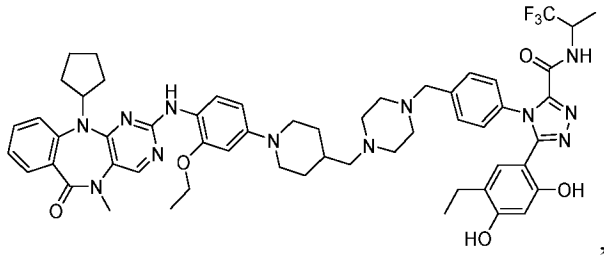
10



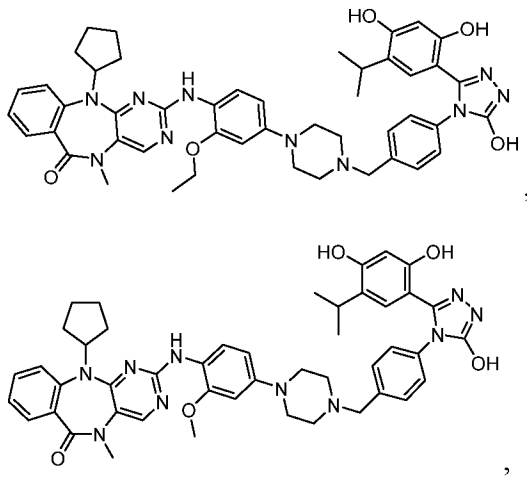
15



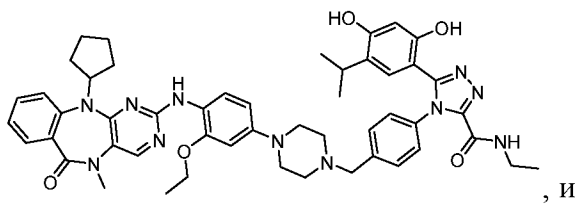
5

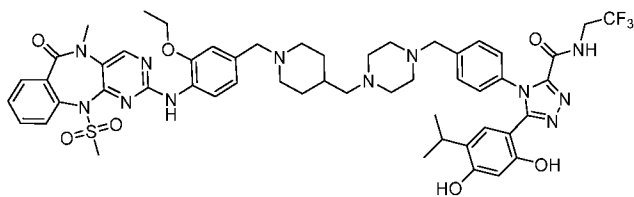


10



15





или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений.

- 5 42. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый носитель.
43. Способ лечения рака, включающий введение субъекту терапевтически
- 10 эффективного количества соединения по любому из пп. 1-41, или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции по п. 42.