

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202391182** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
2023.08.25

(22) Дата подачи заявки  
2021.11.08

(51) Int. Cl. *C07D 471/14* (2006.01)  
*C07D 487/14* (2006.01)  
*C07D 519/00* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*A61K 31/4375* (2006.01)

---

(54) **СОЕДИНЕНИЯ, НАЦЕЛЕННЫЕ НА BRM, И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ СПОСОБЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ**

---

(31) 63/110,688

(32) 2020.11.06

(33) US

(86) PCT/US2021/058424

(87) WO 2022/099117 2022.05.12

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

(72) Изобретатель:

**Лу Лян, Комс Эндрю Пол, Баш Кори  
Ховард, Шетти Рупа, Дай Чаофэн,  
Берш Кларе Лазор, Роуз Джон А., Рот  
Даниэль Джули Бим, Мэй Сун (US)**

(74) Представитель:

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

---

(57) В настоящем изобретении представлены бифункциональные соединения, содержащие фрагмент, связывающий целевой белок, и фрагмент, связывающий убиквитинлигазу E3, и соответствующие способы применения.

---

**202391182**

**A1**

**A1**

**202391182**

## **СОЕДИНЕНИЯ, НАЦЕЛЕННЫЕ НА BRM, И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ СПОСОБЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ**

### **ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА СМЕЖНЫЕ ЗАЯВКИ**

[1] Настоящая заявка испрашивает преимущество по предварительной заявке на патент США № 63/10,688, поданной 6 ноября 2020 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

### **ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

[2] В описании представлены бифункциональные соединения, содержащие фрагмент, связывающий целевой белок, и фрагмент, связывающий убиквитинлигазу E3, и соответствующие способы применения. Бифункциональные соединения полезны в качестве модуляторов убиквитинирования целевых белков, особенно в отношении члена 2, подсемейства A, связанного с SWItch / сахарозой неферментируемой (SWI/SNF), матриксом, актин-зависимым регулятором хроматина (SMARCA2) (т.е. BRAHMA или BRM), которые расщепляются и/или иным образом ингибируются бифункциональными соединениями согласно настоящему изобретению.

### **УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

[3] Комплексы SWItch / сахарозы неферментируемой (SWI/SNF) человека представляют собой АТФ-зависимые ремоделеры хроматина. Эти крупные комплексы играют важную роль в основных клеточных процессах, таких как транскрипция, репарация ДНК и репликация, регулируя доступность ДНК.

[4] Мутации в генах, кодирующих до 20 канонических субъединиц SWI/SNF, наблюдаются почти при 20% всех раковых заболеваний человека, при этом наибольшая частота мутаций наблюдается при рабдоидных опухолях, раке у женщин (включая рак яичников, матки, шейки матки и эндометрия), аденокарциноме легкого, аденокарциноме желудка, меланоме, раке пищевода и светлоклеточном раке почки.

[5] SMARCA2 (BRM) и SMARCA4 (BRG1) представляют собой субъединицы, содержащие каталитические домены АТФазы. Они необходимы для функции SWI/SNF при нарушении контактов гистон-ДНК, тем самым обеспечивая точки доступа к факторам транскрипции и родственным элементам ДНК, которые облегчают активацию и репрессию генов.

[6] SMARCA2 и SMARCA4 имеют высокую степень гомологии (до 75%). SMARCA4 часто мутирует в первичных опухолях (то есть делетируется или инактивируется), особенно при раке легкого (12%), меланоме, раке печени и раке поджелудочной железы. SMARCA2 является одним из наиболее важных генов в SMARCA4-мутантной (делементированной) линии раковых клеток. Это связано с тем, что раковые клетки с делецией SMARCA4 полагаются исключительно на активность АТФазы SMARCA2 в своей активности ремоделирования хроматина для клеточных функций, таких как пролиферация, выживание и рост клеток. Таким образом, нацеливание на SMARCA2 может быть многообещающим терапевтическим подходом к связанным с SMARCA4 или дефицитным видам рака (генетическая синтетическая летальность).

[7] Предыдущие исследования продемонстрировали высокую синтетическую летальность при использовании манипуляций с экспрессией генов, таких как РНКи; подавление экспрессии гена SMARCA2 в раковых клетках с мутацией SMARCA4 приводит к подавлению пролиферации раковых клеток. Однако ингибиторы бромодомена SMARCA2/4 (например, PFI-3) не проявляют никакого или проявляют незначительное влияние на ингибирование пролиферации клеток [Vangamudi *et al.* Cancer Res 2015]. Это фенотипическое несоответствие между подавлением экспрессии генов и подходом, основанным на малых молекулах, привело нас к исследованию биспецифических молекул деградации белка при раке с дефицитом SMARCA4.

[8] Также сообщается, что SMARCA2 играет роль при множественной миеломе, экспрессирующей хромосомную транслокацию t(4;14). [Chooi *et al.* Cancer Res abstract 2018]. SMARCA2 взаимодействует с NSD2 и регулирует экспрессию генов, таких как PRL3 и CCND1. Подавление экспрессии гена SMARCA2 с помощью кшРНК уменьшает фазу S клеточного цикла и подавляет пролиферацию клеток t(4;14) MM.

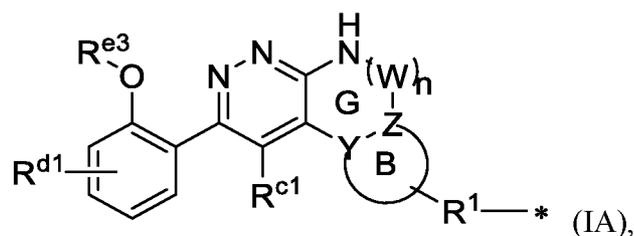
[9] Необходимы терапевтические соединения, которые ингибируют SMARCA2 и/или SMARCA4.

### ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[10] Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I):



или их фармацевтически приемлемым солям или сольватам, при этом РТМ представляет собой фрагмент формулы IA:



при этом

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

представляет собой точку присоединения к ULM;

$n = 0-3$ ;

каждый W независимо представляет собой необязательно замещенный  $-CH_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-S(O)-$  или  $-S(O)_2-$ , при этом когда  $n = 2$  или  $3$ , только один W представляет собой  $-C(O)-$ ,  $-S(O)-$  или  $-S(O)_2-$  и другие W представляют собой  $-CH_2-$  или замещенный  $-CH_2-$ ;

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

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

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

B представляет собой необязательно замещенное 5–7-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 5–7-членное гетероарильное кольцо или необязательно замещенное 5–7-членное гетероциклическое кольцо, где кольцо B конденсировано с кольцом G через Y и Z; и

ULM представляет собой небольшую молекулу, связывающую убиквитинлигазу E3, которая связывает убиквитинлигазу E3 Cereblon.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[11] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют общепринятое значение, известное специалисту в области, к которой относится данное изобретение. Термины, используемые в описании, предназначены

только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначены для их ограничения.

**[12]** При наличии диапазона значений следует понимать, что изобретением охватывается каждое промежуточное значение до десятой единицы нижнего предела, если из контекста явно не следует иное (например, в случае группы, содержащей ряд атомов углерода, в котором предусмотрен каждый атом углерода, попадающий в диапазон), между верхним и нижним пределом этого диапазона и любым другим указанным или промежуточным значением в этом указанном диапазоне. Верхний и нижний пределы этих меньших диапазонов могут независимо включаться в меньшие диапазоны, также охватываемые изобретением, с учетом любого специально исключенного предела в указанном диапазоне. Если указанный диапазон включает один или оба предела, изобретением также охватываются диапазоны, исключаящие любой из этих включенных пределов.

**[13]** Следующие термины используются для описания настоящего изобретения. В случаях, когда термин конкретно не определен в данном документе, этому термину придается значение, принятое в данной области техники, специалистами, применяющими этот термин в контексте его использования при описании настоящего изобретения.

**[14]** В английской версии документа артикли «a» и «an», используемые в настоящем документе и в прилагаемой формуле изобретения, используются в настоящем документе для обозначения одного или более (например, по меньшей мере одного) грамматического объекта артикля, если контекст явно не указывает на иное. Например, «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

**[15]** Термины «одновременное введение» и «совместное введение» или «комбинированная терапия» относятся как к одновременному введению (введение двух или более терапевтических средств одновременно), так и к введению с разницей во времени (введение одного или более терапевтических средств в другое время, отличное от времени введения дополнительного терапевтического средства или средств), при условии, что терапевтические средства ранее вводились пациенту, предпочтительно в эффективных количествах, в одно и то же время. В некоторых предпочтительных аспектах одно или более соединений по настоящему изобретению, описанных в настоящем документе, вводят совместно в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным биологически активным средством, особенно включая противораковое средство. В особенно предпочтительных аспектах совместное введение соединений приводит к синергической активности и/или терапии, включая противораковую активность.

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

**[17]** При использовании в контексте термин «соединение», как правило, относится к отдельному соединению, но также может включать другие соединения, такие как стереоизомеры, региоизомеры и/или оптические изомеры (включая рацемические смеси), а также конкретные энантиомеры или энантиомерно обогащенные смеси описанных соединений. Термин также относится в контексте к пролекарственным формам соединений, которые были модифицированы для облегчения введения соединений к месту доставки. Следует отметить, что при описании настоящих соединений среди прочего описываются многочисленные заместители и переменные, связанные с ними. Специалистам в данной области техники понятно, что молекулы, которые описаны в настоящем документе, представляют собой стабильные соединения, как по сути описано ниже.

**[18]** Термин «убиквитинлигаза» относится к семейству белков, которые облегчают перенос убиквитина на конкретный белок-субстрат, нацеливаясь на белок-субстрат для деградации. Например, белок-убиквитинлигаза E3, который сам по себе или в комбинации с убиквитин-конъюгирующим ферментом E2 вызывает присоединение убиквитина к лизину на белке-мишени, а затем нацелен на специфические белковые субстраты для деградации протеасомой. Таким образом, убиквитинлигаза E3 сама по себе или в комплексе с ферментом, конъюгирующим убиквитин E2, отвечает за перенос убиквитина к белкам-мишеням. Как правило, убиквитинлигаза участвует в полиубиквитинировании, так что второй убиквитин присоединяется к первому; третий присоединяется ко второму и так далее. Полиубиквитинирование маркирует белки для деградации протеасомой. Однако есть некоторые события убиквитинирования, которые ограничиваются моноубиквитинированием, при котором убиквитинлигаза добавляет к молекуле субстрата только один убиквитин. Моно-убиквитинированные белки не направляются в протеасому для деградации, но вместо этого могут быть изменены их клеточное расположение или функция, например, путем связывания других белков, которые имеют домены, способные

связывать убиквитин. Еще больше усложняет ситуацию то, что различные лизины на убиквитине могут быть нацелены на E3 для образования цепей. Наиболее распространенным лизином является Lys48 в цепи убиквитина. Это лизин, используемый для производства полиубиквитина, который распознается протеасомой.

**[19]** Используемый в настоящем документе термин «убиквитинлигаза Cereblon (CRBN) E3» относится к субъединице, распознающей субстрат, комплексов убиквитинлигазы Cullin RING E3. CRBN представляет собой одну из самых популярных лигаз E3, рекрутируемых бифункциональными конструкциями убиквитин-зависимой протеасомной деградации белков (PROTAC), для индукции убиквитинирования и последующей протеасомной деградации целевого белка (Maniaci C. et al., *Bioorg Med Chem.* 2019, 27(12): 2466-2479).

**[20]** В настоящем документе термин «алкил», сам по себе или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий до двенадцати атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления указано количество атомов углерода (т. е. C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> означает от одного до восьми атомов углерода). Примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил и т. п. Алкильные группы могут быть необязательно замещены, как предусмотрено в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил; в некоторых вариантах осуществления это C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил.

**[21]** Когда в настоящем документе используется диапазон атомов углерода, например, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, охватываются все диапазоны, а также отдельные количества атомов углерода. Например, «C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>» включает C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> и C<sub>3</sub>.

**[22]** Термин «необязательно замещенный», используемый в сочетании с заместителем, определенным в настоящем документе, означает, что заместитель может, но не обязательно, иметь один или более атомов водорода, замещенных одной или более подходящими функциональными группами или другими заместителями, как предусмотрено в настоящем документе. Например, заместитель может быть необязательно замещен одним или более из следующего: -H, D, -галоген, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, -S-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, -NHC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)<sub>2</sub>, 3-11-членный циклоалкил, арил, гетероарил, 3-11-членный гетероцикл, -O-(3-11-членный циклоалкил), -S-(3-11-членный циклоалкил), NH-(3-11-членный циклоалкил), N(3-11-членный циклоалкил)<sub>2</sub>, N-(3-11-членный циклоалкил) (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил), -OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, SO(NH)C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, P(O)(OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил), -P(O)(OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)<sub>2</sub>,

-C≡C-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, -C≡CH, -CH=CH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил), -C(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)=CH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил), -C(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)=C(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)<sub>2</sub>, -Si(OH)<sub>3</sub>, -Si(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)<sub>3</sub>, -Si(OH)(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)<sub>2</sub>, -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, -CO<sub>2</sub>H, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -NO<sub>2</sub>, -SF<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>NHC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, -SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)<sub>2</sub>, -SO(NH)NHC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, -SO(NH)N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)<sub>2</sub>, -SONHC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, -SON(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)<sub>2</sub>, -CONHC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, -CON(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)CON(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)<sub>2</sub>, -NHCONH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил), -NHCON(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)<sub>2</sub>, -NHCONH<sub>2</sub>, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил), -NHSO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)<sub>2</sub> или -NHSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления каждый из указанных выше необязательных заместителей сам по себе необязательно замещен одной или двумя группами.

**[23]** Термин «необязательно замещенный -CH<sub>2</sub>-» относится к «-CH<sub>2</sub>-» или замещенному -CH<sub>2</sub>-. Замещенный -CH<sub>2</sub>- также может обозначаться как -CH(заместитель)- или -C(заместитель)(заместитель)-, где каждый заместитель независимо выбран из необязательных заместителей, описанных в настоящем документе.

**[24]** Термин «циклоалкил», используемый в данном документе, относится к 3–12-членной циклической алкильной группе и включает мостиковые соединения и спироциклы (например, адамантин). Циклоалкильные группы могут быть полностью насыщенными или частично ненасыщенными. Термин «циклоалкил» также включает системы с несколькими конденсированными кольцами (например, системы колец, содержащие 2, 3 или 4 кольца), в которых одно циклоалкильное кольцо (как определено выше) может быть конденсировано с одной или более группами, выбранными из гетероциклов, карбоциклов, арилов, или гетероариров с образованием системы множественных конденсированных колец. Такие системы множественных конденсированных колец могут быть необязательно замещены одной или несколькими (например, 1, 2, 3 или 4) оксогруппами в карбоциклических или гетероциклических частях множественного конденсированного кольца. Кольца системы множественных конденсированных колец могут быть соединены друг с другом слитыми, спиро- и мостиковыми соединениями, если это разрешено требованиями валентности. Следует понимать, что отдельные кольца системы множественных конденсированных колец могут быть соединены в любом порядке относительно друг друга. Также следует понимать, что точка соединения системы множественных конденсированных колец (как определено выше для циклоалкила) может находиться в любом положении циклоалкильного кольца. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогептил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, инденил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[3.1.1]гептанил, бицикло[4.1.0]гептанил, спиро[3.3]гептанил и спиро[3.4]октанил.

В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой 3–7-членный циклоалкил.

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

**[26]** Термин «акинил» в настоящем документе относится к  $C_2$ - $C_{12}$  алкильной группе, которая содержит по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа необязательно замещена. В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа представляет собой  $C_2$ - $C_6$  алкинил.

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

**[28]** Термины «галоген» или «галоген», сами по себе или как часть другого заместителя, означают атом фтора, хлора, брома или йода.

**[29]** Термин «гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой один или более атомов углерода заменены гетероатомом, выбранным из S, O, P и N. Примеры гетероалкилов включают простые алкиловые эфиры, вторичные и третичные алкиламины, алкиламиды, алкилсульфиды и т. п. Группа может быть терминальной группой или мостиковой группой. Используемая в данном документе ссылка на нормальную цепь при использовании в контексте мостиковой группы относится к прямой цепи атомов, соединяющих два концевых положения мостиковой группы.

**[30]** Используемый в настоящем документе термин «арил» относится к одному, полностью углеродному ароматическому кольцу или множественной конденсированной системе полностью углеродных колец, где по меньшей мере одно из колец является ароматическим. Например, в некоторых вариантах осуществления арильная группа имеет от 6 до 12 атомов углерода. Арил включает фенильный радикал. Арил также включает множественные конденсированные кольцевые системы (например, кольцевые системы, содержащие 2, 3 или 4 кольца), имеющие примерно от 9 до 12 атомов углерода, в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, а другие кольца могут быть ароматическими или неароматическими. Такие системы множественных

конденсированных колец необязательно замещены одной или более (например, 1, 2 или 3) оксогруппами в любой карбоциклической части системы множественных конденсированных колец. Кольца системы множественных конденсированных колец могут быть соединены друг с другом слитыми, спиро- и мостиковыми соединениями, если это разрешено требованиями валентности. Следует понимать, что точка присоединения системы множественных конденсированных колец, как определено выше, может находиться в любом положении ароматического кольца. Неограничивающие примеры арильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, инденил, нафтил, 1, 2, 3,4-тетрагидронафтил и т. п.

**[31]** Используемый в настоящем документе термин «гетероарил» относится к одному ароматическому кольцу, имеющему в кольце по меньшей мере один атом, отличный от углерода, где атомы выбраны из группы, состоящей из кислорода, азота и серы; «гетероарил» также включает системы с множественными конденсированными кольцами, которые имеют по меньшей мере одно такое ароматическое кольцо. Такие системы с множественными конденсированными кольцами дополнительно описаны ниже. Таким образом, «гетероарил» включает одинарные ароматические кольца, содержащие примерно от 1 до 6 атомов углерода и примерно 1–4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы. Атомы серы и азота могут также присутствовать в окисленной форме при условии, что кольцо является ароматическим. Примеры гетероарильных кольцевых систем включают, но не ограничиваются ими, пиридил, пиримидинил, оксазолил или фурил. «Гетероарил» также включает системы с множественными конденсированными кольцами (например, кольцевые системы, содержащие 2, 3 или 4 кольца), в которых гетероарильная группа, как определено выше, конденсируется с одним или более кольцами, выбранными из гетероариллов (с образованием, например, нафтиридинила, такого как 1,8-нафтиридинил), гетероциклов (с образованием, например, 1,2,3,4-тетрагидронафтиридинила, такого как 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридинил), карбоциклов (с образованием, например, 5,6,7,8-тетрагидрохинолила) и арилов (с образованием, например, индазолила), с образованием системы с множественными конденсированными кольцами. Таким образом, гетероарил (одно ароматическое кольцо или система множественных конденсированных колец) имеет около 1–20 атомов углерода и около 1–6 гетероатомов в гетероарильном кольце. Гетероарил (одно ароматическое кольцо или система множественных конденсированных колец) также может иметь от около 5 до 12 или от около 5 до 10 членов в гетероарильном кольце. Системы с несколькими конденсированными кольцами могут быть необязательно замещены одной или более (например, 1, 2, 3 или 4) оксогруппами в карбоциклических или

гетероциклических частях конденсированного кольца. Кольца системы множественных конденсированных колец могут быть соединены друг с другом слитыми, спиро- и мостиковыми соединениями, если это разрешено требованиями валентности. Следует понимать, что отдельные кольца системы множественных конденсированных колец могут быть соединены в любом порядке относительно друг друга. Также следует понимать, что точка соединения системы множественных конденсированных колец (как определено выше для гетероарила) может находиться в любом положении гетероарильного кольца. Также следует понимать, что точка присоединения гетероарильной или гетероарильной системы с множественными конденсированными кольцами может находиться на любом подходящем атоме гетероарильного кольца, включая атом углерода и гетероатом (например, азот). Примеры гетероариллов включают, но не ограничиваются ими, пиридил, пирролил, пирозинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразолил, тиенил, индолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, фурил, оксадиазолил, тиадиазолил, хинолил, изохинолил, бензотиазолил, бензоксазолил, в дазолил, хиноксалил, хиназолил, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинилбензофуранил, бензимидазолил, тианафтенил, пирроло[2,3-b]пиридинил, хиназолинил-4(3H)-он, триазолил, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол и 3b,4,4a,5-тетрагидро-1H-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-c]пиразол. В одном варианте осуществления термин «гетероарил» относится к одному ароматическому кольцу, содержащему по меньшей мере один гетероатом. Например, термин включает 5-членные и 6-членные моноциклические ароматические кольца, которые включают один или более гетероатомов. Неограничивающие примеры гетероарила включают, но не ограничиваются ими, пиридил, фурил, тиазол, пиримидин, оксазол и тиадиазол.

**[32]** Термин «гетероциклил» или «гетероцикл», используемый в данном документе, относится к одному насыщенному или частично ненасыщенному кольцу, которое имеет в кольце по меньшей мере один атом, отличный от углерода, где атом выбран из группы, состоящей из кислорода, азота и серы; этот термин также включает системы с множественными конденсированными кольцами, которые имеют по меньшей мере одно такое насыщенное или частично ненасыщенное кольцо. Такие системы с множественными конденсированными кольцами дополнительно описаны ниже. Таким образом, термин включает одиночные насыщенные или частично ненасыщенные кольца (например, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членные кольца) примерно от 1 до 6 атомов углерода и примерно от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и сера в кольце. Кольцо может быть замещено одной или несколькими (например, 1, 2 или 3) оксогруппами, а атомы серы и азота также могут присутствовать в их окисленных формах. Примеры гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, азетидинил,

тетрагидрофуранил и пиперидинил. Термин «гетероцикл» также включает множественные конденсированные кольцевые системы (например, кольцевые системы, содержащие 2, 3 или 4 кольца), в которых одно гетероциклическое кольцо (как определено выше) может быть конденсировано с одной или более группами, выбранными из гетероциклов (с образованием, например, 1,8-декагидронафтиридинил), карбоциклы (с образованием, например, декагидрохинолила) и арилы с образованием системы множественных конденсированных колец. Таким образом, гетероцикл (одиночное насыщенное или частично ненасыщенное кольцо или система множественных конденсированных колец) имеет около 2–20 атомов углерода и 1–6 гетероатомов в гетероциклическом кольце. Такие системы множественных конденсированных колец могут быть необязательно замещены одной или несколькими (например, 1, 2, 3 или 4) оксогруппами в карбоциклических или гетероциклических частях множественного конденсированного кольца. Кольца системы множественных конденсированных колец могут быть соединены друг с другом слитыми, спиро- и мостиковыми соединениями, если это разрешено требованиями валентности. Следует понимать, что отдельные кольца системы множественных конденсированных колец могут быть соединены в любом порядке относительно друг друга. Соответственно, гетероцикл (одиночное насыщенное или одно частично ненасыщенное кольцо или система множественных конденсированных колец) имеет около 3–20 атомов, включая около 1–6 гетероатомов в системе гетероциклического кольца. Также следует понимать, что точка присоединения системы множественных конденсированных колец (как определено выше для гетероциклила) может находиться в любом положении гетероциклического кольца. Также следует понимать, что точка присоединения гетероцикла или системы множественных конденсированных колец гетероцикла может находиться на любом подходящем атоме гетероциклического кольца, включая атом углерода и гетероатом (например, азот). В одном варианте осуществления термин «гетероцикл» включает в себя  $C_{2-20}$  гетероцикл. В одном варианте осуществления термин гетероцикл включает в себя  $C_{2-7}$  гетероцикл. В одном варианте осуществления термин гетероцикл включает в себя  $C_{2-5}$  гетероцикл. В одном варианте осуществления термин гетероцикл включает в себя  $C_{2-4}$  гетероцикл. Примеры гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, азиридинил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, гомопиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, тетрагидрофуранил, дигидрооксазолил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолил, бензоксазинил, дигидрооксазолил, хроманил, 1,2-дигидропиридинил, 2,3-дигидробензофуранил, 1,3-бензодиоксолил, 1,4-бензодиоксанил, спиро[циклопропан-1,1'-изоиндолинил]-3'-он, изоиндолинил-1-он, 2-

окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, имидазолидин-2-он N-метилпиперидин, имидазолидин, пиразолидин, бутиролактамы, валеролактамы, имидазолидинон, гидантоин, диоксолан, фталимид, 1,4-диоксан, тиоморфолин, тиоморфолин-S-оксид, тиоморфолин-S,S-оксид, пиран, 3-пирролин, тиопиран, пирон, тетрагидротиофен, хинуклидин, тропан, 2-азаспиро[3.3]-гептан, (1R,5S)-3-азабицикло[3.2.1]октан, (1s,4s)-2-азабицикло[2.2.2]октан, (1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан и пирролидин-2-он. В одном варианте осуществления термин «гетероцикл» относится к моноциклическому, насыщенному или частично ненасыщенному 3–8-членному кольцу, содержащему по меньшей мере один гетероатом. Например, термин включает моноциклическое, насыщенное или частично ненасыщенное, 4-, 5-, 6- или 7-членное кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом.

Неограничивающие примеры гетероцикла включают азиридин, азетидин, пирролидин, пиперидин, пиперидин, пиперазин, оксиран, морфолин и тиоморфолин. Используемый в настоящем документе термин «9- или 10-членный гетеробицикл» относится к частично ненасыщенной или ароматической конденсированной бициклической системе, содержащей по меньшей мере один гетероатом. Например, термин «9- или 10-членный гетеробицикл» включает бициклическую систему колец, имеющую бензочетвероугольник, конденсированное с 5-членным или 6-членным насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим кольцом, которое содержит один или более гетероатомов.

**[33]** Используемый в настоящем документе термин «гетероатом» подразумевает включение кислорода (O), азота (N), серы (S) и кремния (Si). Азот и сера могут быть в окисленной форме, когда это возможно.

**[34]** Используемый в настоящем документе термин «хиральный» относится к молекулам, которые обладают свойством несовпадения при наложении зеркального отображения, в то время как термин «ахиральный» относится к молекулам, которые совпадают при наложении зеркального отображения.

**[35]** Используемый в настоящем документе термин «стереоизомеры» относится к соединениям, которые имеют идентичный химический состав, но отличаются расположением атомов или групп в пространстве, например, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры.

**[36]** Термин «пациент» или «субъект» используется в настоящем документе для описания животного, предпочтительно человека или домашнего животного, которому проводится лечение, включая профилактическое лечение, композициями согласно настоящему изобретению. Для лечения тех инфекций, состояний или болезненных состояний, которые являются специфическими для конкретного животного, такого как пациент-человек, термин «пациент» относится к этому конкретному животному, включая

домашнее животное, такое как собака или кошка, или сельскохозяйственное животное, такое как лошадь, корова, овца и т. д. По сути, в настоящем описании термин «пациент» относится к пациенту-человеку, если иное не указано или не подразумевается из контекста использования термина.

**[37]** Термин «эффективный» используется для описания количества соединения, композиции или компонента, которое при использовании в контексте его предполагаемого применения приводит к ожидаемому результату. Термин «эффективный» включает в себя все другие термины «эффективное количество» или «эффективная концентрация», которые иначе описаны или используются в настоящей заявке.

**[38]** «Фармацевтически приемлемый» означает одобренный или одобренный регулирующим органом федерального правительства или правительства штата или соответствующим агентством в странах, отличных от Соединенных Штатов, или который указан в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения у животных, например, у людей.

**[39]** «Фармацевтически приемлемая соль» относится к соли соединения по настоящему изобретению, которая является фармацевтически приемлемой и обладает требуемой фармакологической активностью исходного соединения. В частности, такие нетоксичные соли могут представлять собой соли присоединения неорганических или органических кислот и соли присоединения оснований. В частности, такие соли включают: (1) кислотнo-аддитивные соли, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т. п.; или образованы органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоkислота, этансульфоkислота, 1,2-этандисульфокислота, 2-гидроксиэтансульфоkислота, бензолсульфоkислота, 4-хлорбензолсульфоkислота, 2-нафталинсульфоkислота, 4-толуолсульфоkислота, камфорсульфоkислота, 4-метилбицикло[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, трет-бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и т. п.; или (2) соли, образующиеся при замещении кислотного

протона, присутствующего в исходном соединении, ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или координируется с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, N-метилглюкамин и т. п. Соли дополнительно включают, только в качестве примера, соли натрия, калия, кальция, магния, аммония, тетраалкиламмония и т. п.; и когда соединение содержит основную функциональную группу, соли нетоксичных органических или неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, мезилат, ацетат, малеат, оксалат и т. п.;

**[40]** Термин «фармацевтически приемлемый эксципиент» обозначает нетоксичное, биологически переносимое и иным образом биологически приемлемое для введения субъекту вещество, такое как инертное вещество, добавляемое в фармакологическую композицию или иным образом применяемое в качестве несущей среды, носителя или разбавителя для облегчения введения агента и совместимое с ним. Примеры эксципиентов включают в себя карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли.

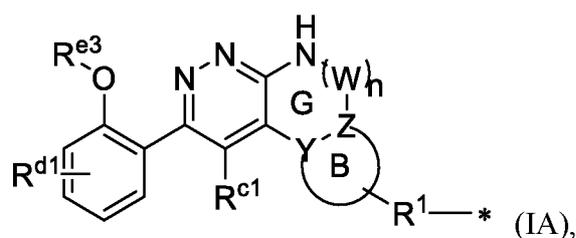
**[41]** Термин «сольват» относится к физической связи соединения формулы I с одной или более молекулами растворителя.

**[42]** «Излечение» или «лечение» какого-либо заболевания или расстройства относится в одном варианте осуществления к облегчению заболевания или расстройства (например, прекращению или уменьшению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления «лечение» относится к облегчению по меньшей мере одного физического параметра, который может быть нераспознаваем для субъекта. В еще одном варианте осуществления «лечение» относится к модуляции заболевания или расстройства либо физически (например, стабилизации распознаваемого симптома), либо физиологически (например, стабилизации физического параметра), либо к обоим видам. В еще одном варианте осуществления «лечение» относится к отсрочке начала заболевания или расстройства.

**[43]** В одном аспекте изобретение относится к соединению формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где PTM (нацеленный на белок фрагмент) представляет собой фрагмент формулы IA:



при этом

$R^1$  представляет собой ковалентную связь или химический фрагмент, который связывает РТМ и ULM; \* представляет собой точку присоединения к ULM;

$n = 0-3$ ;

каждый W независимо представляет собой необязательно замещенный  $-CH_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-S(O)-$  или  $-S(O)_2-$ , при этом когда  $n = 2$  или  $3$ , только один W представляет собой  $-C(O)-$ ,  $-S(O)-$  или  $-S(O)_2-$  и другие W представляют собой  $-CH_2-$  или замещенный  $-CH_2-$ ;

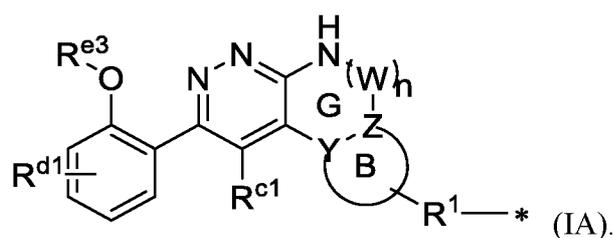
$R^{c1}$  и  $R^{d1}$  независимо представляют собой H, D, галоген,  $C_{1-3}$  алкил,  $C_{1-3}$  галогеналкил или  $C_{1-4}$  алкоксил;

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

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

B представляет собой необязательно замещенное 5–7-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 5–7-членное гетероарильное кольцо или необязательно замещенное 5–7-членное гетероциклическое кольцо, где кольцо B конденсировано с кольцом G через Y и Z; и ULM представляет собой небольшую молекулу, связывающую убиквитинлигазу E3, которая связывает убиквитинлигазу E3 Cereblon.

**[44]** В некоторых аспектах соединения формулы I включают РТМ. В соответствии с данным изобретением РТМ в соединениях формулы I представляет собой фрагмент формулы IA



**[45]** В соответствии с настоящим описанием B представляет собой кольцо, слитое с кольцом C, посредством Y и Z.

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

[47] В некоторых вариантах осуществления В в формуле IA представляет собой необязательно замещенное 5–7-членное циклоалкильное кольцо.

[48] В некоторых вариантах осуществления В в формуле IA представляет собой замещенное 5–7-членное циклоалкильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления В в формуле IA представляет собой замещенное 5–7-членное циклоалкильное кольцо, причем заместители представляют собой гидроксигруппы, галогены, алкокси, алкил, галогеналкил, амино, алкиламино или циано.

[49] В некоторых вариантах осуществления В в формуле IA представляет собой незамещенное 5–7-членное гетероарильное кольцо.

[50] В некоторых вариантах осуществления В в формуле IA представляет собой незамещенное 5–7-членное гетероарильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления В в формуле IA представляет собой замещенное 5–7-членное гетероарильное кольцо, причем заместители представляют собой гидроксигруппы, галогены, алкокси, алкил, галогеналкил, амино, алкиламино или циано.

[51] В других вариантах осуществления В в формуле IA представляет собой незамещенное 5–7-членное гетероциклическое кольцо.

[52] В некоторых вариантах осуществления В в формуле IA представляет собой незамещенное 5–7-членное гетероциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В в формуле IA представляет собой замещенное 5–7-членное гетероциклическое кольцо, причем заместители представляют собой гидроксигруппы, галогены, алкокси, алкил, галогеналкил, амино, алкиламино, циано.

[53] В некоторых аспектах n в формуле IA равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления n = 0. В других вариантах осуществления n = 1. В других вариантах осуществления n = 2. В других вариантах осуществления n = 3.

[54] В некоторых аспектах каждый W в формуле IA независимо необязательно замещен  $-CH_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-S(O)-$  или  $-S(O)_2-$ , при этом, когда n = 2 или 3, только один W может представлять собой  $-C(O)-$ ,  $-S(O)-$  или  $-S(O)_2-$ , а другие W представляют собой  $-CH_2-$  или замещенный  $-CH_2-$ . Предпочтительные заместители, когда W замещен  $-CH_2-$ , включают D, C<sub>1-3</sub>-алкил, C<sub>1-3</sub>-галогеналкил и C<sub>1-4</sub>-алкоксил.

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

Предпочтительные заместители, когда W замещен -CH<sub>2</sub>-, включают D, C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>галогеналкил и C<sub>1-4</sub>алкоксил.

[56] В некоторых вариантах осуществления W в формуле IA представляет собой -C(O)-.

[57] В некоторых вариантах осуществления W в формуле IA представляет собой -S(O)-.

[58] В некоторых вариантах осуществления W в формуле IA представляет собой -S(O)<sub>2</sub>-.

[59] В вариантах осуществления настоящего изобретения, где n равно 2 или 3, только один W может представлять собой -C(O)-, -S(O)- или -S(O)<sub>2</sub>-, а другой W представляет собой -CH<sub>2</sub>- или замещен -CH<sub>2</sub>-. Предпочтительные заместители, когда W замещен -CH<sub>2</sub>-, включают D, C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>галогеналкил и C<sub>1-4</sub>алкоксил.

[60] В некоторых аспектах R<sup>c1</sup> и R<sup>d1</sup> в формуле IA независимо представляют собой H, D, галоген, C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>1-3</sub> галогеналкил или C<sub>1-4</sub> алкоксил.

[61] В некоторых вариантах осуществления R<sup>c1</sup> представляет собой H.

[62] В некоторых вариантах осуществления R<sup>c1</sup> представляет собой D.

[63] В некоторых вариантах осуществления R<sup>c1</sup> представляет собой галоген, например, -F, -Cl, -Br или -I.

[64] В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>c1</sup> представляет собой C<sub>1-3</sub> алкил, например, -C<sub>1</sub> алкил, -C<sub>2</sub> алкил, -C<sub>3</sub> алкил, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и т. п.

[65] В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>c1</sup> представляет собой C<sub>1-3</sub> галогеналкил, например, -C<sub>1</sub> галогеналкил, -C<sub>2</sub> галогеналкил, -C<sub>3</sub> галогеналкил, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> и т. п.

[66] В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>c1</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub> алкоксил, например, -C<sub>1</sub> алкоксил, -C<sub>2</sub> алкоксил, -C<sub>3</sub> алкоксил, -C<sub>4</sub> алкоксил, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и т. п.

[67] В некоторых вариантах осуществления R<sup>d1</sup> представляет собой H.

[68] В некоторых вариантах осуществления R<sup>d1</sup> представляет собой D.

[69] В некоторых вариантах осуществления R<sup>d1</sup> представляет собой галоген, например, -F, -Cl, -Br или -I.

[70] В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>d1</sup> представляет собой C<sub>1-3</sub> алкил, например, -C<sub>1</sub> алкил, -C<sub>2</sub> алкил, -C<sub>3</sub> алкил, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и т. п.

[71] В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>d1</sup> представляет собой C<sub>1-3</sub> галогеналкил, например, -C<sub>1</sub> галогеналкил, -C<sub>2</sub> галогеналкил, -C<sub>3</sub> галогеналкил, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> и т. п.

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

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

[74] В некоторых вариантах осуществления  $R^{e3}$  представляет собой H.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

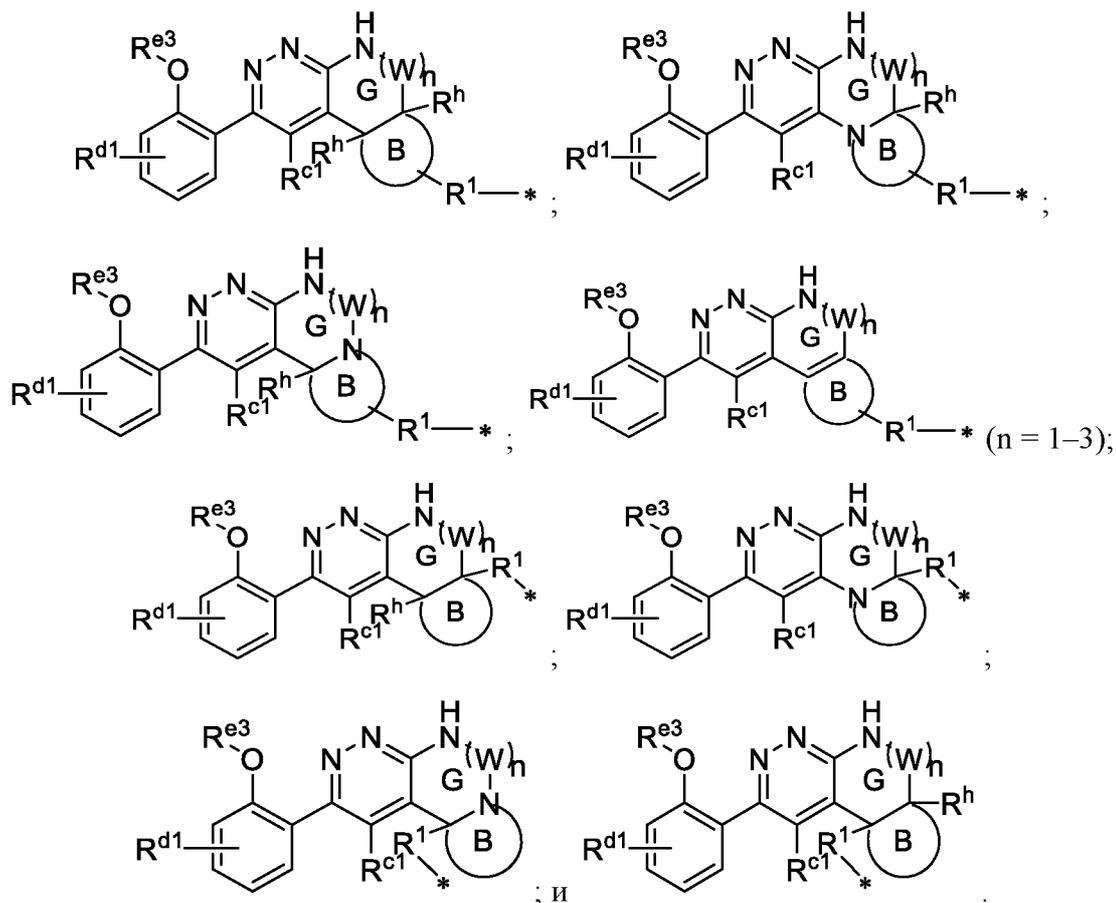
**[88]** В других вариантах осуществления  $R^{e3}$  представляет собой  $-P(O)(OR^g)_2$ ; где по меньшей мере один  $R^g$  представляет собой  $C_{3-8}$  замещенный циклоалкил, например,  $C_3$  замещенный циклоалкил,  $C_4$  замещенный циклоалкил,  $C_5$  замещенный циклоалкил,  $C_6$  замещенный циклоалкил,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

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

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

**[91]** В некоторых аспектах каждый из Z и Y в формуле IA независимо представляет собой N или  $CR^h$ , где  $R^h = H$  или может отсутствовать при  $N = 1-3$  таким образом, что между Z и Y образуется двойная связь или, если  $R^1$  присоединен к Z, то Z представляет

собой С, и Y представляет собой N или CR<sup>h</sup>, где R<sup>h</sup> представляет собой H; или если R<sup>1</sup> присоединен к Y, то Y представляет собой С и Z представляет собой N или CR<sup>h</sup>, где R<sup>h</sup> представляет собой H. Примеры этих вариантов осуществления включают:



[92] В некоторых вариантах осуществления изобретения Z представляет собой N.

[93] В других вариантах осуществления Z представляет собой CR<sup>h</sup>, где R<sup>h</sup> = H.

[94] В других вариантах осуществления Z представляет собой CR<sup>h</sup>, где R<sup>h</sup> = отсутствует, и Z связан с Y посредством двойной связи.

[95] В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой С и присоединен к R<sup>1</sup>.

[96] В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой N.

[97] В других вариантах осуществления Y представляет собой CR<sup>h</sup>, где R<sup>h</sup> = H.

[98] В других вариантах осуществления Y представляет собой CR<sup>h</sup>, где R<sup>h</sup> = отсутствует, и Y связан с Z посредством двойной связи.

[99] В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой С и присоединен к R<sup>1</sup>.

[100] В некоторых вариантах осуществления РТМ представляет собой фрагмент формулы IA, в котором \* представляет собой точку присоединения к ULM.

[101] В некоторых аспектах R<sup>1</sup> в формуле IA представляет собой ковалентную связь или химический фрагмент, который связывает РТМ и ULM.

**[102]** В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> в формуле IA представляет собой ковалентную связь.

**[103]** В других вариантах осуществления R<sup>1</sup> в формуле IA представляет собой химический фрагмент, который связывает PTM и ULM.

**[104]** Химические фрагменты, используемые для связывания фрагментов PTM и ULM, известны в данной области техники. Эти фрагменты в данной области иногда называют «линкерами». В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> в формуле IA представляет собой химический фрагмент, который используется для связывания PTM и ULM, который известен в данной области техники.

**[105]** В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> в формуле IA представляет собой химический фрагмент, который используется для связывания PTM и ULM, как описано в публикации заявки на патент США № 2019/0300521, полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки.

**[106]** В других вариантах осуществления R<sup>1</sup> в формуле IA представляет собой химический фрагмент, который используется для связывания PTM и ULM, как описано в публикации заявки на патент США № 2019/0255066, полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки.

**[107]** В других вариантах осуществления R<sup>1</sup> в формуле IA представляет собой химический фрагмент, который используется для связывания PTM и ULM, как описано в WO2019/084030, полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки.

**[108]** В других вариантах осуществления R<sup>1</sup> в формуле IA представляет собой химический фрагмент, который используется для связывания PTM и ULM, как описано в WO2019/084026, полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки.

**[109]** В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> в формуле IA представляет собой химический структурный блок, представленный формулой:



где:

q представляет собой целое число от 1 до 14;

каждый A независимо выбран из группы, состоящей из связи, CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>1c</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>1c</sup>, SONR<sup>1c</sup>, SO(=NR<sup>1c</sup>), SO(=NR<sup>1c</sup>)NR<sup>1d</sup>, CONR<sup>1c</sup>, NR<sup>1c</sup>CONR<sup>1d</sup>, NR<sup>1c</sup>C(O)O, NR<sup>1c</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>1d</sup>, CO, CR<sup>1a</sup>=CR<sup>1b</sup>, C≡C, SiR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, P(O)R<sup>1a</sup>, P(O)OR<sup>1a</sup>, (CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-4</sub>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-4</sub>O(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-4</sub>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-4</sub>S(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-4</sub>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-4</sub>NR(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-4</sub>, NR<sup>1c</sup>C(=NCN)NR<sup>1d</sup>NR<sup>1c</sup>C(=NCN), NR<sup>1c</sup>C(=CNO<sub>2</sub>)NR<sup>1d</sup>, 3–11-членного циклоалкила, необязательно замещенного 0–6 группами R<sup>1a</sup> и/или R<sup>1b</sup>, 3–11-членного гетероциклила, необязательно замещенного 0–6 группами R<sup>1a</sup> и/или R<sup>1b</sup>, арила, необязательно

замещенного 0–6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ , гетероарила, необязательно замещенного 0–6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ ,  
и  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$  и  $R^1$  каждый независимо представляют собой -H, D, -галоген, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, -S-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, -NHC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)<sub>2</sub>, 3–11-членный циклоалкил, арил, гетероарил, 3–11-членный гетероциклил, -O-(3–11-членный циклоалкил), -S-(3–11-членный циклоалкил), NH-(3–11-членный циклоалкил), N(3–11-членный циклоалкил)<sub>2</sub>, N-(3–11-членный циклоалкил) (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил), -OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, SO(NH)C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, P(O)(OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил), -P(O)(OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)<sub>2</sub>, -C≡C-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, -C≡CH, -CH=CH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил), -C(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)=CH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил), -C(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)=C(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)<sub>2</sub>, -Si(OH)<sub>3</sub>, -Si(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)<sub>3</sub>, -Si(OH)(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)<sub>2</sub>, -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, -CO<sub>2</sub>H, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -NO<sub>2</sub>, -SF<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>NHC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, -SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)<sub>2</sub>, -SO(NH)NHC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, -SO(NH)N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)<sub>2</sub>, -SONHC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, -SON(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)<sub>2</sub>, -CONHC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил, -CON(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)CON(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)<sub>2</sub>, -NHCONH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил), -NHCON(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)<sub>2</sub>, -NHCONH<sub>2</sub>, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил), -NHSO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил)<sub>2</sub> или -NHSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; или, если позволяет контекст,  $R^{1a}$  или  $R^{1b}$  связаны с другими группами или друг с другом с образованием циклоалкильного и/или гетероциклильного фрагмента, необязательно замещенного 0–4 группами  $R^{1c}$ .

**[110]** В этих вариантах осуществления  $q$  представляет собой число подключенных групп A. Например, когда  $q = 1$ ,  $-(A)_q$  представляет собой  $-A_1$ -; при  $q = 2$ ,  $-(A)_q$  представляет собой  $-A_1-A_2$ -; при  $q = 3$ ,  $-(A)_q$  представляет собой  $-A_1-A_2-A_3$ -; при  $q = 4$ ,  $-(A)_q$  представляет собой  $-A_1-A_2-A_3-A_4$ -; при  $q = 5$ ,  $-(A)_q$  представляет собой  $-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5$ -; при  $q = 6$ ,  $-(A)_q$  представляет собой  $-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6$ -; при  $q = 7$ ,  $-(A)_q$  представляет собой  $-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7$ -; при  $q = 8$ ,  $-(A)_q$  представляет собой  $-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8$ -; при  $q = 9$ ,  $-(A)_q$  представляет собой  $-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9$ -; при  $q = 10$ ,  $-(A)_q$  представляет собой  $-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-A_{10}$ -; при  $q = 11$ ,  $-(A)_q$  представляет собой  $-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-A_{10}-A_{11}$ -; при  $q = 12$ ,  $-(A)_q$  представляет собой  $-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-A_{10}-A_{11}-A_{12}$ -; при  $q = 13$ ,  $-(A)_q$  представляет собой  $-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-A_{10}-A_{11}-A_{12}-A_{13}$ -; и при  $q = 14$ ,  $-(A)_q$  представляет собой  $-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-A_6-A_7-A_8-A_9-A_{10}-A_{11}-A_{12}-A_{13}-A_{14}$ -.

**[111]** В некоторых вариантах осуществления  $q = 5$  и  $R^1$  представляет собой химический фрагмент, представленный формулами:  $-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5$ -, причем каждый из  $A_1$ ,  $A_3$  и  $A_5$  независимо выбран из группы, состоящей из связи,  $(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}O(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$ -,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}S(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$ -,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}NR^{1c}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$ -,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}SO(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$ -,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$ -.

$4\text{SO}_2(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{0-4}$ ,  $-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{0-4}$   $\text{SO}_2\text{NR}^{1c}(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{0-4}$ ,  $-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{0-4}\text{SONR}^{1c}(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{0-4}$ ,  $-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{0-4}\text{SO}(=\text{NR}^{1c})(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{0-4}$ ,  $-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{0-4}\text{SO}(=\text{NR}^{1c})\text{NR}^{1d}(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{0-4}$ ,  $-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{0-4}\text{CONR}^{1c}(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{0-4}$ ,  $-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{0-4}$ ,  $-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{0-4}\text{NR}^{1c}\text{CONR}^{1d}(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{0-4}$ ,  $-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{0-4}\text{NR}^{1c}\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{0-4}$ ,  $-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{0-4}\text{NR}^{1c}\text{SO}_2\text{NR}^{1d}(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{0-4}$ ,  $-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{0-4}\text{C}(\text{O})(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{0-4}$ ,  $-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{0-4}\text{CR}^{1a}=\text{CR}^{1b}(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{0-4}$ ,  $-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{0-4}\text{C}\equiv\text{C}(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{0-4}$ ,  $-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{0-4}\text{SiR}^{1a}\text{R}^{1b}(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{0-4}$ ,  $-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{0-4}\text{P}(\text{O})\text{R}^{1a}(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{0-4}$ ,  $-(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{0-4}\text{P}(\text{O})\text{OR}^{1a}(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{0-4}$ ,  $(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-4}$ , необязательно замещенного 3–11-членного циклоалкила, 3–11-членного гетероциклила, арила и гетероарила; где каждый из  $A_2$  и  $A_4$  независимо выбран из группы, состоящей из связи,  $(\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b})_{1-4}$ , необязательно замещенного 3–11-членного циклоалкила, 3–11-членного гетероциклила, арила и гетероарила; где  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H, D, -галогена, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -S-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -NHC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, 3–11-членного циклоалкила, арила, гетероарила, 3–11-членного гетероциклила, -O-(3–11-членного циклоалкила), -S-(3–11-членного циклоалкила), NH-(3–11-членного циклоалкила), N(3–11-членного циклоалкила)<sub>2</sub>, N-(3–11-членного циклоалкила)(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, SO(NH)C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, P(O)(OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -P(O)(OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -C≡C-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -C≡CH, -CH=CH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -C(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)=CH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -C(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)=C(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -Si(OH)<sub>3</sub>, -Si(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>3</sub>, -Si(OH)(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -CO<sub>2</sub>H, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SF<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>NHC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -SO(NH)NHC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -SO(NH)N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -SONHC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -SON(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -CONHC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -CON(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)CON(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -NHCONH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -NHCON(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -NHCONH<sub>2</sub>, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub> или -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; и  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, D, необязательно замещенного C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>3-8</sub> циклоалкила, C<sub>3-8</sub> гетероциклоалкила, арила или гетероарила.

**[112]** В некоторых вариантах осуществления  $q = 4$  и  $R^1$  представляет собой химический фрагмент, представленный формулой  $-\text{A}_1-\text{A}_2-\text{A}_3-\text{A}_4-$ , где каждый из  $1-4$  независимо выбран из группы, состоящей из O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>1c</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>1c</sup>, SONR<sup>1c</sup>, SO(=NR<sup>1c</sup>), SO(=NR<sup>1c</sup>)NR<sup>1d</sup>, CONR<sup>1c</sup>, NR<sup>1c</sup>CONR<sup>1d</sup>, NR<sup>1c</sup>C(O)O, NR<sup>1c</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>1d</sup>, CO, CR<sup>1a</sup>=CR<sup>1b</sup>, C≡C, SiR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, P(O)R<sup>1a</sup>, P(O)OR<sup>1a</sup>, (CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-4</sub>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-4</sub>O(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-4</sub>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-4</sub>SO<sub>2</sub>(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-4</sub>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-4</sub>NR(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-4</sub>, необязательно замещенного 3–11-членного циклоалкила, 3–11-членного гетероциклила, арила и гетероарила;

где  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H, D, -галогена, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -S-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -NHC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила) 2,3-11-членного циклоалкила, арила, гетероарила, 3-11-членного гетероциклила, -O-(3-11-членного циклоалкила), -S-(3-11-членного циклоалкила), NH-(3-11-членного циклоалкила), N(3-11-членного циклоалкила)<sub>2</sub>, N-(3-11-членного циклоалкила) (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, SO(NH)C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, P(O)(OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -P(O)(OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -C≡C-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -C≡CH, -CH=CH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -C(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)=CH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -C(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)=C(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -Si(OH)<sub>3</sub>, -Si(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>3</sub>, -Si(OH)(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -CO<sub>2</sub>H, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SF<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>NHC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -SO(NH)NHC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -SO(NH)N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -SONHC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -SON(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -CONHC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -CON(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)CON(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -NHCONH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -NHCON(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -NHCONH<sub>2</sub>, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -NHSO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub> или -NHSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; и  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, D, необязательно замещенного C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>3-8</sub> циклоалкила, C<sub>3-8</sub> гетероциклоалкила, арила или гетероарила.

**[113]** В других вариантах осуществления  $q = 3$  и  $R^1$  представляет собой химический фрагмент, представленный формулой  $-A_1-A_2-A_3-$ , где каждый из  $1-3$  независимо выбран из группы, состоящей из O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>1c</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>1c</sup>, SONR<sup>1c</sup>, SO(=NR<sup>1c</sup>), SO(=NR<sup>1c</sup>)NR<sup>1d</sup>, CONR<sup>1c</sup>, NR<sup>1c</sup>CONR<sup>1d</sup>, NR<sup>1c</sup>C(O)O, NR<sup>1c</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>1d</sup>, CO, CR<sup>1a</sup>=CR<sup>1b</sup>, C≡C, SiR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, P(O)R<sup>1a</sup>, P(O)OR<sup>1a</sup>, (CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-4</sub>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-4</sub>O(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-4</sub>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-4</sub>S(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-4</sub>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-4</sub>NR(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-4</sub>, необязательно замещенного 3-11-членного циклоалкила, 3-11-членного гетероциклила, арила и гетероарила;

где  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H, D, -галогена, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -S-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -NHC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила) 2,3-11-членного циклоалкила, арила, гетероарила, 3-11-членного гетероциклила, -O-(3-11-членного циклоалкила), -S-(3-11-членного циклоалкила), NH-(3-11-членного циклоалкила), N(3-11-членного циклоалкила)<sub>2</sub>, N-(3-11-членного циклоалкила) (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, SO(NH)C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, P(O)(OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -P(O)(OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -C≡C-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -C≡CH, -CH=CH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -C(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)=CH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -C(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)=C(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -Si(OH)<sub>3</sub>, -Si(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>3</sub>, -Si(OH)(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -CO<sub>2</sub>H, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SF<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>NHC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -SO(NH)NHC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -SO(NH)N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -SONHC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -SON(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -CONHC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -

CON(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)CON(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -NHCONH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -NHCON(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -NHCONH<sub>2</sub>, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -NHSO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub> или -NHSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; и R<sup>1c</sup> и R<sup>1d</sup>каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, D, необязательно замещенного C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>3-8</sub> циклоалкила, C<sub>3-8</sub> гетероциклоалкила, арила или гетероарила.

**[114]** В других вариантах осуществления q = 2 и R<sup>1</sup> представляет собой химический фрагмент, представленный формулой :-A<sub>1</sub>-A<sub>2</sub>-, где каждый из A<sub>1-2</sub> независимо выбран из группы, состоящей из O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>1c</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>1c</sup>, SONR<sup>1c</sup>, SO(=NR<sup>1c</sup>), SO(=NR<sup>1c</sup>)NR<sup>1d</sup>, CONR<sup>1c</sup>, NR<sup>1c</sup>CONR<sup>1d</sup>, NR<sup>1c</sup>C(O)O, NR<sup>1c</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>1d</sup>, CO, CR<sup>1a</sup>=CR<sup>1b</sup>, C≡C, SiR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, P(O)R<sup>1a</sup>, P(O)OR<sup>1a</sup>, (CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-4</sub>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-4</sub>O(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-4</sub>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-4</sub>S(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-4</sub>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-4</sub>NR(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-4</sub>, необязательно замещенного 3-11-членного циклоалкила, 3-11-членного гетероциклила, арила и гетероарила;

где R<sup>1a</sup> и R<sup>1b</sup> каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H, D, -галогена, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -S-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -NHC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, 3-11-членного циклоалкила, арила, гетероарила, 3-11-членного гетероциклила, -O-(3-11-членного циклоалкила), -S-(3-11-членного циклоалкила), NH-(3-11-членного циклоалкила), N(3-11-членного циклоалкила)<sub>2</sub>, N-(3-11-членного циклоалкила) (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, SO(NH)C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, P(O)(OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -P(O)(OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -C≡C-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -C≡CH, -CH=CH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -C(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)=CH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -C(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)=C(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -Si(OH)<sub>3</sub>, -Si(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>3</sub>, -Si(OH)(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -CO<sub>2</sub>H, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SF<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>NHC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -SO(NH)NHC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -SO(NH)N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -SONHC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -SON(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -CONHC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -CON(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)CON(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -NHCONH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -NHCON(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -NHCONH<sub>2</sub>, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -NHSO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub> или -NHSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; и R<sup>1c</sup> и R<sup>1d</sup>каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, D, необязательно замещенного C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>3-8</sub> циклоалкила, C<sub>3-8</sub> гетероциклоалкила, арила или гетероарила.

**[115]** В других вариантах осуществления q = 1 и R<sup>1</sup> представляет собой химический фрагмент, представленный формулой: -A<sub>1</sub>, где A<sub>1</sub> независимо выбран из группы, состоящей из O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>1c</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>1c</sup>, SONR<sup>1c</sup>, SO(=NR<sup>1c</sup>), SO(=NR<sup>1c</sup>)NR<sup>1d</sup>, CONR<sup>1c</sup>, NR<sup>1c</sup>CONR<sup>1d</sup>, NR<sup>1c</sup>C(O)O, NR<sup>1c</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>1d</sup>, CO, CR<sup>1a</sup>=CR<sup>1b</sup>, C≡C, SiR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, P(O)R<sup>1a</sup>, P(O)OR<sup>1a</sup>, (CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-4</sub>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-4</sub>O(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-4</sub>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-4</sub>S(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-4</sub>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-4</sub>NR(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-</sub>

4, необязательно замещенного 3-11-членного циклоалкила, 3-11-членного гетероциклила, арила и гетероарила; где  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H, D, -галогена, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, -S-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -NHC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, 3-11-членного циклоалкила, арила, гетероарила, 3-11-членного гетероциклила, -O-(3-11-членного циклоалкила), -S-(3-11-членного циклоалкила), NH-(3-11-членного циклоалкила), N(3-11-членного циклоалкила)<sub>2</sub>, N-(3-11-членного циклоалкила) (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, SO(NH)C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, P(O)(OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -P(O)(OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -C≡C-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -C≡CH, -CH=CH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -C(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)=CH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -C(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)=C(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -Si(OH)<sub>3</sub>, -Si(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>3</sub>, -Si(OH)(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -CO<sub>2</sub>H, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SF<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>NHC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -SO(NH)NHC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -SO(NH)N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -SONHC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -SON(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -CONHC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила, -CON(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)CON(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -NHCONH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -NHCON(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -NHCONH<sub>2</sub>, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила), -NHSO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкила)<sub>2</sub> или -NHSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; и  $R^{1c}$  и  $R^{1d}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, D, необязательно замещенного C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>3-8</sub> циклоалкила, C<sub>3-8</sub> гетероциклоалкила, арила или гетероарила.

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



представляет собой O, S или NR<sup>1c</sup>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R<sup>1a</sup> и/или R<sup>1b</sup>)-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-A-(CO)-, где A представляет собой O, S или NR<sup>1c</sup>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R<sup>1a</sup> и/или R<sup>1b</sup>)-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-A-(CO)-, где A представляет собой O, S или NR<sup>1c</sup>, -(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R<sup>1a</sup> и/или R<sup>1b</sup>)-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>- или -(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R<sup>1a</sup> и/или R<sup>1b</sup>)-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>.

[117] В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой -CR<sup>1a</sup>=CR<sup>1b</sup>-, например, -CH=CH-.

[118] В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>, например, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- и т. п.

[119] В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-A-, где A представляет собой O, S, или NR<sup>1c</sup>, например, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>-O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>-S-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>-NH- или -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-(C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-O-.

[120] В других вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой (CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-A-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-, где A представляет собой O, S или NR<sup>1c</sup>, например, (CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>-.

[121] В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой -(C≡C)-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-, например -(C≡C)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- и т. п.

[122] В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R<sup>1a</sup> и/или R<sup>1b</sup>)-, например, -CH<sub>2</sub>-циклобутил-.

[123] В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R<sup>1a</sup> и/или R<sup>1b</sup>)-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-, например, -CH<sub>2</sub>-циклобутил-CH<sub>2</sub>- и т. п.

[124] В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R<sup>1a</sup> и/или R<sup>1b</sup>)-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-, например, -CH<sub>2</sub>-азетидинил-CH<sub>2</sub>-.

[125] В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R<sup>1a</sup> и/или R<sup>1b</sup>)-, например, -CH<sub>2</sub>- азетидинил-.

[126] В некоторых вариантах осуществления изобретения R<sup>1</sup> представляет собой -(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R<sup>1a</sup> и/или R<sup>1b</sup>)-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-, например, -азетидинил-CH<sub>2</sub>-, -пирролидин-CH<sub>2</sub>-, -пиперидинил-CH<sub>2</sub>- и т. п.

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

[128] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой  $(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ - $(3-11$ -членный гетероциклил, необязательно замещенный 0–6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ )- $(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ -A-, где A представляет собой O, S или  $NR^{1c}$ , например,  $-CH_2$ -пиперидинил- $CH_2CH_2$ -O- и т. п.

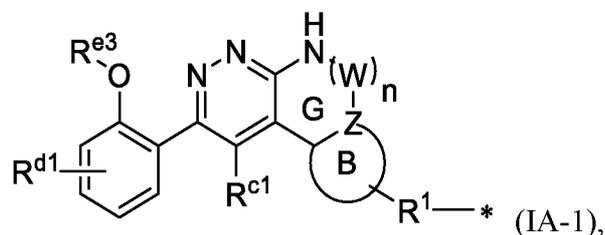
[129] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой  $(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ - $(3-11$ -членный гетероциклил, необязательно замещенный 0–6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ )-, где A представляет собой O, S или  $NR^{1c}$ , например,  $-CH_2$ -азетидинил-O- и т. п.

[130] В некоторых вариантах осуществления изобретения  $R^1$  представляет собой  $(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ -A- $(3-11$ -членный гетероциклил, необязательно замещенный 0–6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ )-, где A представляет собой O, S или  $NR^{1c}$ , например,  $-CH_2$ -O-азетидинил-,  $-CH_2$ -NH-азетидинил- и т. п.

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

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

[133] В некоторых аспектах Y в соединении формулы IA представляет собой  $CR^h$ , где  $R^h$  представляет собой H, а соединение формулы IA имеет формулу IA-1:



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

[134] В некоторых вариантах осуществления n в формуле IA-1 равно 1.

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

[136] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IA-1 по меньшей мере один W представляет собой -CH<sub>2</sub>- или замещенный -CH<sub>2</sub>-, причем заместители представляют собой алкил, алкокси, алкиламино.

[137] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IA-1 по меньшей мере один W представляет собой -CH<sub>2</sub>-

[138] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IA-1 один W представляет собой -C(O)-.

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

[140] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IA-1 один W представляет собой -S(O)<sub>2</sub>-

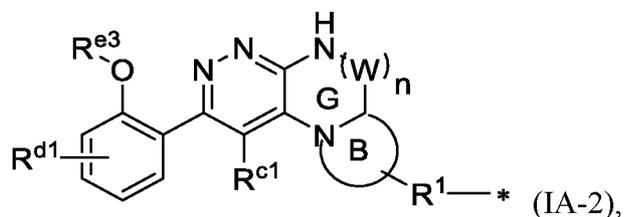
[141] В некоторых вариантах осуществления В в формуле IA-1 представляет собой необязательно замещенное 5–7-членное циклоалкильное кольцо.

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

[143] В других вариантах осуществления В в формуле IA-1 представляет собой необязательно замещенное 5–7-членное гетероциклическое кольцо.

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

[145] В других аспектах Y в соединении формулы IA представляет собой N, а Z представляет собой CR<sup>h</sup>, где R<sup>h</sup> представляет собой H, а соединение формулы IA имеет формулу IA-2:



где R<sup>c1</sup>, R<sup>d1</sup>, R<sup>e3</sup>, W, B, n и R<sup>1</sup> описаны выше для формулы IA.

[146] В некоторых вариантах осуществления n в формуле IA-2 равно 1.

[147] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IA-2 по меньшей мере один W представляет собой -CH<sub>2</sub>- или замещенный -CH<sub>2</sub>-.

[148] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IA-2 по меньшей мере один W представляет собой -CH<sub>2</sub>- или замещенный -CH<sub>2</sub>-, причем заместители представляют собой алкил, алкокси, алкиламино.

[149] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IA-2 по меньшей мере один W представляет собой -CH<sub>2</sub>-

[150] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IA-2 один W представляет собой -C(O)-.

[151] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IA-2 один W представляет собой -S(O)-.

[152] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IA-2 один W представляет собой -S(O)<sub>2</sub>-.

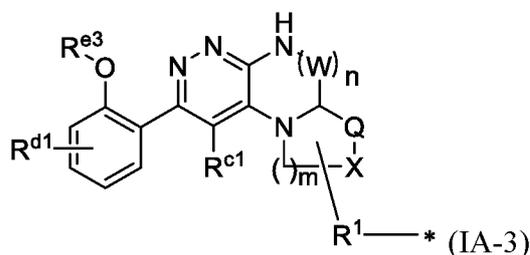
[153] В некоторых вариантах осуществления В в формуле IA-2 представляет собой необязательно замещенное 5–7-членное гетероциклическое кольцо.

[154] В некоторых вариантах осуществления В в формуле IA-2 представляет собой необязательно замещенное 5–7-членное гетероциклическое кольцо, причем необязательные заместители представляют собой гидроксид, галоген, алкокси, алкил, галогеналкил, амино, алкиламино, циано.

[155] В других вариантах осуществления В в формуле IA-2 представляет собой необязательно замещенное 5–7-членное гетероциклическое кольцо.

[156] В некоторых вариантах осуществления В в формуле IA-2 представляет собой необязательно замещенное 5–7-членное гетероциклическое кольцо, причем необязательные заместители представляют собой гидроксид, галоген, алкокси, алкил, галогеналкил, амино, алкиламино или циано.

[157] В некоторых аспектах соединение формулы IA представляет собой соединение формулы IA-3:



где m = 1–3;

X представляет собой необязательно замещенный -CH<sub>2</sub>- или NH; или, если R<sup>1</sup> присоединен к X, и X представляет собой -CH- или N;

Q необязательно замещен  $-\text{CH}_2-$ , необязательно замещен  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ , необязательно замещен  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$ , необязательно замещен  $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$  или необязательно замещен  $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$ ; и где  $\text{R}^{\text{cl}}$ ,  $\text{R}^{\text{dl}}$ ,  $\text{R}^{\text{e3}}$ , W, Z, V, n и  $\text{R}^1$  описаны выше для формулы IA.

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

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

[160] В других вариантах осуществления соединения формулы IA-3 X представляет собой NH.

[161] В некоторых из вариантов осуществления соединения формулы IA-3, где  $\text{R}^1$  присоединен к X, X представляет собой CH.

[162] В других вариантах осуществления соединения формулы IA-3, где  $\text{R}^1$  присоединен к X, X представляет собой N.

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

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

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

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

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

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

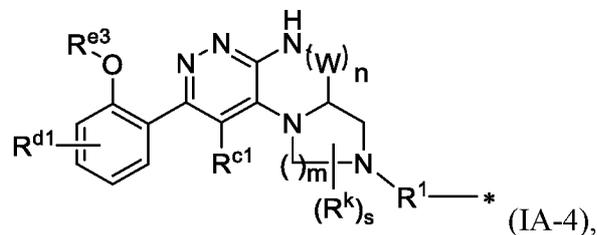
[169] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IA-3 Q представляет собой  $-\text{S}(\text{O})-$ .

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

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

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

[173] В некоторых аспектах соединение формулы IA представляет собой соединение формулы IA-4



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

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

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

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

[177] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IA-4  $R^k = \text{H}$ .

[178] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IA-4  $R^k = \text{D}$ .

[179] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IA-4  $R^k = \text{F}$ .

[180] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IA-4  $R^k = \text{C}_{1-3}$  алкил, например,  $\text{C}_1$  алкил,  $\text{C}_2$  алкил,  $\text{C}_3$  алкил,  $-\text{CH}_3, -\text{CH}_2\text{CH}_3$  и т. п.

[181] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IA-4  $R^k = \text{C}_{1-3}$  галогеналкил, например,  $\text{C}_1$  галогеналкил,  $\text{C}_2$  галогеналкил,  $\text{C}_3$  галогеналкил,  $-\text{CF}_3, -\text{CH}_2\text{CF}_3$  и т. п.

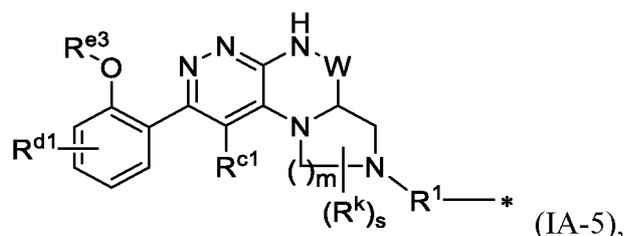
[182] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IA-4  $R^k = \text{C}_{1-4}$  алкоксил, например,  $\text{C}_1$  алкоксил,  $\text{C}_2$  алкоксил,  $\text{C}_3$  алкоксил,  $-\text{OCH}_3, -\text{OCH}_2\text{CH}_3$  и т. п.

[183] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IA-4  $R^k =$  замещенный  $\text{C}_{1-3}$  алкил, например, замещенный  $\text{C}_1$  алкил, замещенный  $\text{C}_2$  алкил, замещенный  $\text{C}_3$  алкил и т. п.

[184] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IA-4  $R^k$ = замещенный  $C_{1-3}$  галогеналкил, например, замещенный  $C_1$  галогеналкил, замещенный  $C_2$  галогеналкил, замещенный  $C_3$  галогеналкил и т. п.

[185] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IA-4  $R^k$ = замещенный  $C_{1-4}$  алкоксил, например, замещенный  $C_1$  алкоксил, замещенный  $C_2$  алкоксил, замещенный  $C_3$  алкоксил и т. п.

[186] В некоторых аспектах соединение формулы IA представляет собой соединение формулы IA-5:



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

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

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

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

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

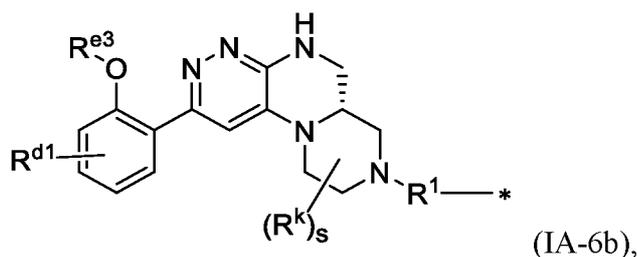
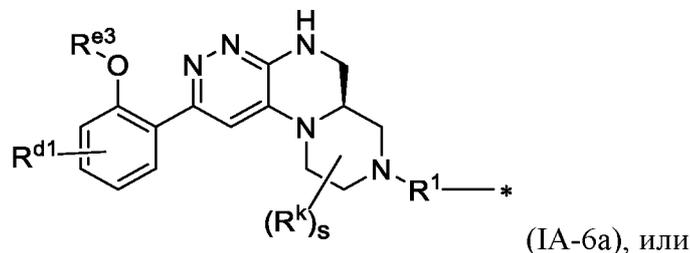
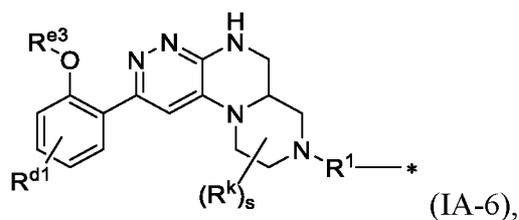
[191] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IA-5  $R^k = F$ .

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

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

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

[195] В некоторых аспектах соединение формулы IA представляет собой соединение формулы IA-6, формулы IA-6a или формулы IA-6b:



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

**[196]** В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы IA-6. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы IA-6a. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение формулы IA-6b.

**[197]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IA-6, IA-6a или IA-6b  $s = 0$ . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IA-6, IA-6a или IA-6b  $s = 1$ . В других вариантах осуществления соединения формулы IA-6, IA-6a или IA-6b  $s = 2$ . В других вариантах осуществления соединения формулы IA-6, IA-6a или IA-6b  $s = 3$ .

**[198]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IA-6, IA-6a или IA-6b,  $R^k = H$ .

**[199]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IA-6, IA-6a или IA-6b,  $R^k = D$ .

**[200]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IA-6, IA-6a или IA-6b,  $R^k = F$ .

**[201]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IA-6, IA-6a или IA-6b,  $R^k = C_{1-3}$  алкил, например,  $C_1$  алкил,  $C_2$  алкил,  $C_3$  алкил,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$  и т. п.

**[202]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IA-6, IA-6a или IA-6b,  $R^k = C_{1-3}$  галогеналкил, например,  $C_1$  галогеналкил,  $C_2$  галогеналкил,  $C_3$  галогеналкил,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$  и т. п.

[203] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IA-6, IA-6a или IA-6b,  $R^k = H$  или  $C_{1-4}$  алкоксил, например,  $C_1$  алкоксил,  $C_2$  алкоксил,  $C_3$  алкоксил,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$  и т. п.

[204] В некоторых аспектах ULM-фрагмент в соединениях по настоящему изобретению представляет собой низкомолекулярный фрагмент, связывающий убиквитинлигазу E3, который связывает убиквитинлигазу E3 Cereblon (CRBN). Такие фрагменты ULM, которые связываются с CRBN, известны специалистам в данной области. Способы определения того, связывается ли малая молекула с убиквитинлигазой Cereblon E3, известны в данной области техники, например, см. Lai A.C., Crews C.M. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(2):101–114.

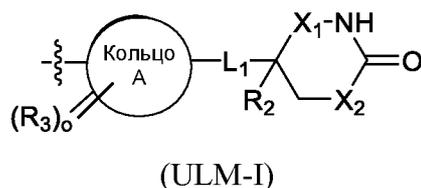
[205] В некоторых вариантах осуществления ULM представляет собой ранее описанный ULM.

[206] В некоторых вариантах осуществления ULM представляет собой фрагмент ULM, описанный в публикации WO2020/010227, которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

[207] В других вариантах осуществления ULM представляет собой фрагмент ULM, описанный в публикации WO2020/081450, которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

[208] В других вариантах осуществления ULM представляет собой фрагмент ULM, описанный в публикации WO2018/102725, которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

[209] В некоторых вариантах осуществления ULM представляет собой фрагмент, имеющий формулу ULM-I



где:

представляет собой точку присоединения к  $R^1$  РТМ формулы IA;

Кольцо А представляет собой моноциклическую, бициклическую или трициклическую арильную, гетероарильную или гетероциклоалкильную группу,

$L_1$  представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NR^a-$ ,  $-C(R^a)_2-$   $-C(O)NR^a-$ ;

$X_1$  представляет собой связь,  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-CHCF_3-$ ,  $SO_2-$ ,  $-S(O)$ ,  $P(O)R^b-$  или  $-P(O)OR^b-$ ;

$X_2$  представляет собой  $-C(R^a)_2-$ ,  $-NR^a-$  или  $-S-$ ;

$R_2$  представляет собой H, D, необязательно замещенный  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  алкоксил,  $C_{1-4}$  галогеналкил, -CN, -OR<sup>a</sup>, -OR<sup>b</sup> или -SR<sup>b</sup>

каждый  $R_3$  независимо представляет собой H, D, галоген, оксо, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, - $C_1-C_6$  алкил, - $C_2-C_6$  алкенил, - $C_2-C_6$  алкинил,  $C_0-C_1$  алк-арил,  $C_0-C_1$  алк-гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, -C(O)R<sup>b</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -S(O)R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -S(O)(=NR<sup>b</sup>)R<sup>b</sup>, -SF<sub>5</sub>, -P(O)R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, -P(O)(OR<sup>b</sup>)(OR<sup>b</sup>), -B(OR<sup>d</sup>)(OR<sup>c</sup>) или -S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>;

каждый  $R^a$  независимо представляет собой H, D, -C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)OR<sup>c</sup>, -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -C(=NR<sup>b</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(=NOR<sup>b</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(=NCN)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -P(OR<sup>c</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)R<sup>c</sup>R<sup>b</sup>, -P(O)OR<sup>c</sup>OR<sup>b</sup>, -S(O)R<sup>b</sup>, -S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, SiR<sup>b</sup><sub>3</sub>, - $C_1-C_{10}$  алкил, - $C_2-C_{10}$  алкенил, - $C_2-C_{10}$  алкинил, арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил;

каждый  $R^b$  независимо представляет собой H, D, - $C_1-C_6$  алкил, - $C_2-C_6$  алкенил, - $C_2-C_6$  алкинил, арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил;

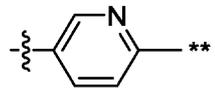
каждый  $R^c$  или  $R^d$  независимо представляет собой H, D, - $C_1-C_{10}$  алкил, - $C_2-C_6$  алкенил, - $C_2-C_6$  алкинил, -OC<sub>1-C<sub>6</sub></sub> алкил, -O-циклоалкил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил;

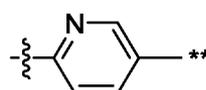
или  $R^c$  и  $R^d$  вместе с атомом, к которому они оба присоединены, образуют моноциклическую или полициклическую гетероциклоалкильную или моноциклическую или полициклическую гетероцикло-алкенильную группу;

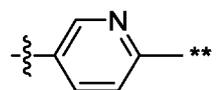
о равно 1, 2, 3, 4 или 5;

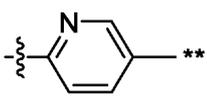
**[210]** В некоторых вариантах осуществления ULM-I кольцо а представляет собой бициклическую или трициклическую гетероарильную или гетероциклоалкильную группу. В некоторых вариантах осуществления ULM-1 кольцо А гетероарилбициклическое. В некоторых вариантах осуществления ULM-1 кольцо А представляет собой гетероарил трициклический. В некоторых вариантах осуществления ULM-1 кольцо А представляет собой гетеробициклоалкил. В некоторых вариантах осуществления ULM-1 кольцо А представляет собой гетеротрициклоалкил.

**[211]** В других вариантах осуществления ULM-I кольцо А представляет собой моноциклический гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом N. В других вариантах осуществления ULM-I кольцо А представляет собой пиридин или пиридазин. В

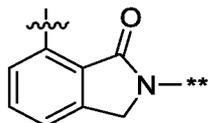
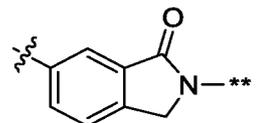
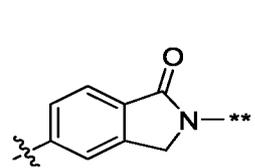
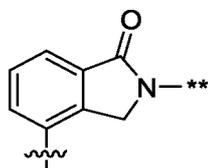
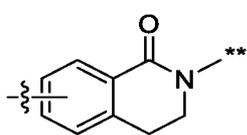
других вариантах осуществления ULM-I кольцо А представляет собой  или

 , где  представляет собой точку присоединения к РТМ и \*\* представляет собой точку присоединения к L<sub>1</sub>.

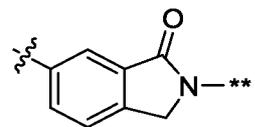
[212] В других вариантах осуществления кольцо представляет собой А  , где  представляет собой точку присоединения к РТМ и \*\* представляет собой точку присоединения к L<sub>1</sub>. В других вариантах осуществления кольцо А представляет собой

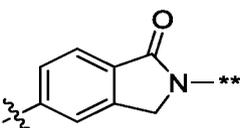
с собой  , где  представляет собой точку присоединения к РТМ и \*\* представляет собой точку присоединения к L<sub>1</sub>.

[213] В других вариантах осуществления ULM-I кольцо А представляет собой бициклический гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом N. В других вариантах осуществления ULM-I кольцо А представляет собой изоиндолин-он, изоиндолин-дион, изохинолин-он или изохинолин-дион. В других вариантах

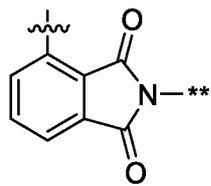
осуществления ULM-I кольцо А представляет собой  ,  ,  ,  или  ; где  представляет собой точку присоединения к РТМ и \*\* представляет собой точку присоединения к L<sub>1</sub>.

[214] В других вариантах осуществления кольцо представляет собой А

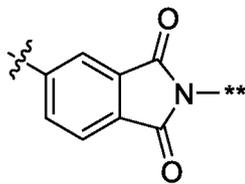
 , где  представляет собой точку присоединения к РТМ и \*\* представляет собой точку присоединения к L<sub>1</sub>. В других вариантах осуществления кольцо

А представляет собой  , где  представляет собой точку присоединения к РТМ и \*\* представляет собой точку присоединения к L<sub>1</sub>.

[215] В других вариантах осуществления ULM-I кольцо представляет собой А

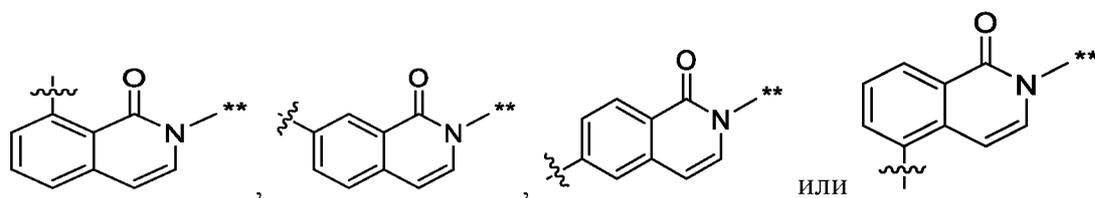


, где представляет собой точку присоединения к РТМ и \*\* представляет собой точку присоединения к L<sub>1</sub>. В других вариантах осуществления ULM-I



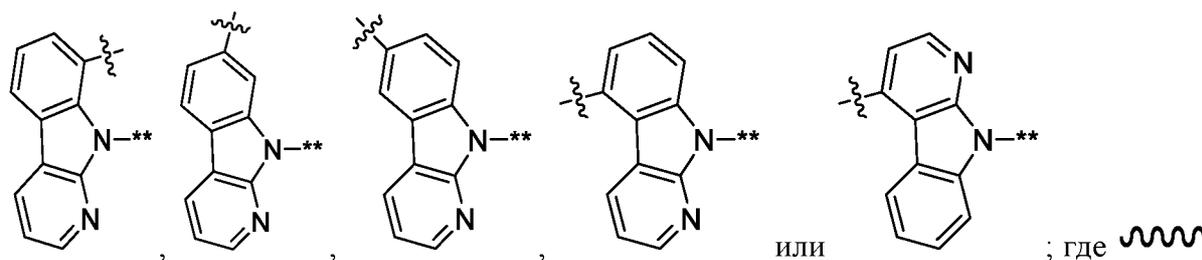
кольцо А представляет собой , где представляет собой точку присоединения к РТМ и \*\* представляет собой точку присоединения к L<sub>1</sub>.

[216] В других вариантах осуществления ULM-I кольцо А представляет собой



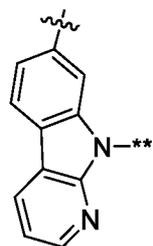
представляет собой точку присоединения к РТМ и \*\* представляет собой точку присоединения к L<sub>1</sub>.

[217] В других вариантах осуществления ULM-I кольцо А представляет собой трициклический гетероарил, имеющий по меньшей мере один атом N. В других вариантах осуществления ULM-I кольцо А представляет собой карбазол, пиридо-индол или пирроло-дипиридин. В других вариантах осуществления ULM-I кольцо А представляет собой



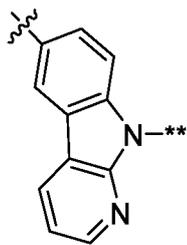
представляет собой точку присоединения к РТМ и \*\* представляет собой точку присоединения к L<sub>1</sub>.

[218] В других вариантах осуществления ULM-I кольцо А представляет собой



, где представляет собой точку присоединения к РТМ и \*\* представляет

собой точку присоединения к  $L_1$ . В других вариантах осуществления ULM-I кольцо А



представляет собой , где  представляет собой точку присоединения к РТМ и \*\* представляет собой точку присоединения к  $L_1$ .

**[219]** В некоторых вариантах осуществления ULM-I  $L_1$  представляет собой связь, -O-, -S-,  $-NR^a$ -,  $-C(R^a)_2-$   $-C(O)NR^a$ -. В некоторых вариантах осуществления ULM-I  $L^1$  представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления ULM-I  $L^1$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкилен. В некоторых вариантах осуществления ULM-I,  $L^1$  представляет собой  $-C(O)NR^a$ -.

**[220]** В некоторых вариантах осуществления ULM-I  $X_1$  представляет собой связь,  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-CHCF_3-$ ,  $SO_2-$ ,  $-S(O)$ ,  $P(O)R^b$ - или  $-P(O)OR^b$ -. В некоторых вариантах осуществления ULM-I  $X_1$  представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления ULM-I  $X_1$  представляет собой  $-C(O)-$ . В некоторых вариантах осуществления ULM-I  $X_1$  представляет собой  $-CH_2-$ . В некоторых вариантах осуществления ULM-I  $X_1$  представляет собой  $-CHCF_3-$ .

**[221]** В некоторых вариантах осуществления ULM-I  $X_2$  представляет собой  $-C(R^a)_2-$ ,  $-NR^a$ - или  $-S-$ . В некоторых вариантах осуществления  $X_2$  представляет собой  $-C(R^a)_2-$ .

**[222]** В некоторых вариантах осуществления ULM-IR<sub>2</sub> представляет собой H, D, необязательно замещенный  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкоксил,  $C_{1-4}$ галогеналкил,  $-CN$ ,  $-OR^a$ ,  $-OR^b$  или  $-SR^b$ . В некоторых вариантах осуществления ULM-I  $R_2$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления ULM-I  $R_2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-4}$ алкил.

**[223]** В некоторых вариантах осуществления ULM-I каждый  $R_3$  независимо представляет собой H, D, галоген, оксо,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C_1-C_6$ алкил,  $-C_2-C_6$ алкенил,  $-C_2-C_6$ алкинил,  $C_0-C_1$ алк-арил,  $C_0-C_1$ алк-гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил,  $-OR^a$ ,  $-OR^b$ ,  $NR^b$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-NR^aR^c$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-OC(O)R^b$ ,  $-C(O)OR^b$ ,  $-C(O)NR^cR^d$ ,  $-S(O)R^b$ ,  $-S(O)_2NR^cR^d$ ,  $-S(O)(=NR^b)R^b$ ,  $-SF_5$ ,  $-P(O)R^bR^b$ ,  $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ ,  $-V(OR^d)(OR^c)$  или  $-S(O)_2R^b$ ; В некоторых вариантах осуществления ULM-I по меньшей мере один  $R_3$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления ULM-I каждый  $R_3$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления ULM-I по меньшей мере один  $R_3$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил.

**[224]** В некоторых вариантах осуществления ULM-I каждый  $R^a$  независимо представляет собой H, D,  $-C(O)R^b$ ,  $-C(O)OR^c$ ,  $-C(O)NR^cR^d$ ,  $-C(=NR^b)NR^bR^c$ ,  $-C(=NOR^b)NR^bR^c$ , -

$C(=NCN)NR^bR^c$ ,  $-P(OR^c)_2$ ,  $-P(O)R^cR^b$ ,  $-P(O)OR^cOR^b$ ,  $-S(O)R^b$ ,  $-S(O)NR^cR^d$ ,  $-S(O)_2R^b$ ,  $-S(O)_2NR^cR^d$ ,  $SiR^b_3$ ,  $-C_1-C_{10}$  алкил,  $-C_2-C_{10}$  алкенил,  $-C_2-C_{10}$  алкинил, арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил; В некоторых вариантах осуществления ULM-I Ra представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления Ra представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления Ra представляет собой  $-C(O)R^b$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^a$  представляет собой  $-C(O)OR^c$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^a$  представляет собой  $-C(O)NR^cR^d$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^a$  представляет собой  $-C(=NR^b)NR^bR^c$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^a$  представляет собой  $-C(=NOR^b)NR^bR^c$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^a$  представляет собой  $-C(=NCN)NR^bR^c$ . В других вариантах осуществления  $R^a$  представляет собой  $-P(OR^c)_2$ ,  $-P(O)R^cR^b$ ,  $-P(O)OR^cOR^b$ ,  $-S(O)R^b$ ,  $-S(O)NR^cR^d$ ,  $-S(O)_2R^b$ ,  $-S(O)_2NR^cR^d$ ,  $SiR^b_3$  и т. п. В других дополнительных вариантах осуществления каждый  $R^a$  представляет собой  $-C_1-C_{10}$  алкил,  $-C_2-C_{10}$  алкенил,  $-C_2-C_{10}$  алкинил, арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероарил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил и т. п.

**[225]** В некоторых вариантах осуществления ULM-I каждый  $R^b$  независимо представляет собой H, D,  $-C_1-C_6$  алкил,  $-C_2-C_6$  алкенил,  $-C_2-C_6$  алкинил, арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил; В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-C_1-C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-C_2-C_6$  алкенил. В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-C_2-C_6$  алкинил. В других вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой арил. В других вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой циклоалкил. В других вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой циклоалкенил. В других вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой гетероарил. В других вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой гетероциклоалкил. В других вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой гетероциклоалкенил.

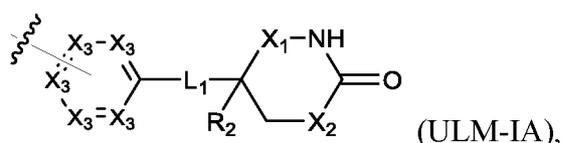
**[226]** В некоторых вариантах осуществления ULM-I каждый  $R^c$  или  $R^d$  независимо представляет собой H, D,  $-C_1-C_{10}$  алкил,  $-C_2-C_6$  алкенил,  $-C_2-C_6$  алкинил,  $-OC_1-C_6$  алкил,  $-O$ -циклоалкил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил; в некоторых вариантах осуществления  $R^c$  или  $R^d$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R^c$  или  $R^d$  представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления  $R^c$  или  $R^d$  представляет собой  $-C_1-C_{10}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^c$  или  $R^d$  представляет собой  $-C_2-C_6$  алкенил. В некоторых

вариантах осуществления  $R^c$  или  $R^d$  представляет собой  $-C_2-C_6$  алкинил. В других вариантах осуществления  $R^c$  или  $R^d$  представляет собой  $-OC_1-C_6$  алкил. В других вариантах осуществления  $R^c$  или  $R^d$  представляет собой  $-O$ -циклоалкил. В других вариантах осуществления  $R^c$  или  $R^d$  представляет собой арил. В других вариантах осуществления  $R^c$  или  $R^d$  представляет собой циклоалкил. В других вариантах осуществления  $R^c$  или  $R^d$  представляет собой циклоалкенил. В других вариантах осуществления  $R^c$  или  $R^d$  представляет собой гетероарил. В других вариантах осуществления  $R^c$  или  $R^d$  представляет собой гетероциклоалкил.

[227] В других дополнительных вариантах осуществления ULM-I  $R^c$  или  $R^d$  вместе с атомом, к которому они оба присоединены, образуют моноциклическую или полициклическую гетероциклоалкильную, или моноциклическую или полициклическую гетероцикло-алкенильную группу. В других вариантах осуществления  $R^c$  или  $R^d$  представляет собой гетероциклоалкенил. В других дополнительных вариантах осуществления  $R^c$  и  $R^d$ , вместе с атомом, к которому они оба присоединены, образуют моноциклическую или полициклическую гетероциклоалкильную, или моноциклическую или полициклическую гетероцикло-алкенильную группу. В других дополнительных вариантах осуществления  $R^c$  или  $R^d$  образуют моноциклический гетероциклоалкил. В других дополнительных вариантах осуществления  $R^c$  или  $R^d$  образуют полициклический гетероциклоалкил. В других дополнительных вариантах осуществления  $R^c$  или  $R^d$  образуют моноциклическую гетероцикло-алкенильную группу. В других дополнительных вариантах осуществления  $R^c$  или  $R^d$  образуют моноциклическую гетероцикло-алкенильную группу.

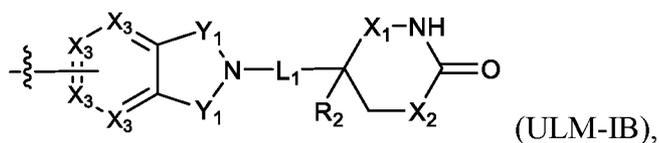
[228] В некоторых вариантах осуществления ULM-1,  $o$  равно 1, 2, 3, 4 или 5. В некоторых вариантах осуществления  $o$  равно 1. В некоторых вариантах осуществления  $o$  равно 2. В других вариантах осуществления  $o$  равно 3. В других вариантах осуществления  $o$  равно 4. В других дополнительных вариантах осуществления  $o$  равно 5.

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



где каждый  $X_3$  независимо представляет собой N, N-оксид или  $CR^3$  и по меньшей мере один  $X_3$  представляет собой N или N-оксид,

где  $\sim$  представляет собой точку присоединения к РТМ; или

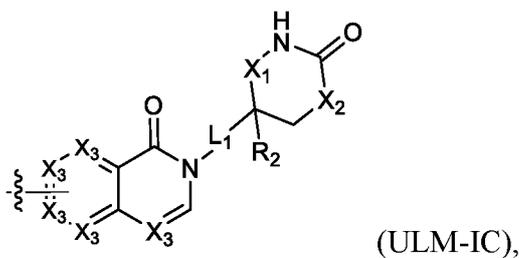


где каждый  $X_3$  независимо представляет собой N,N-оксид или  $CR^3$ ;

где каждый Y независимо представляет собой  $-C(R^a)_2-$  и по меньшей мере один Y

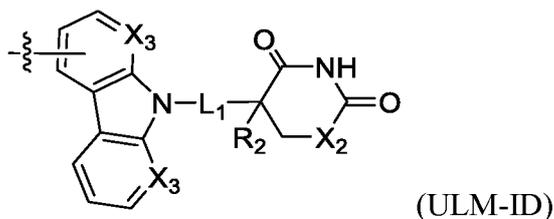
представляет собой  $-C(O)-$ ; и где  $\sim$  представляет собой точку присоединения к РТМ;

или



где каждый  $X_3$  независимо представляет собой N, N-оксид или  $CR^3$ , и где  $\sim$

представляет собой точку присоединения к РТМ; или



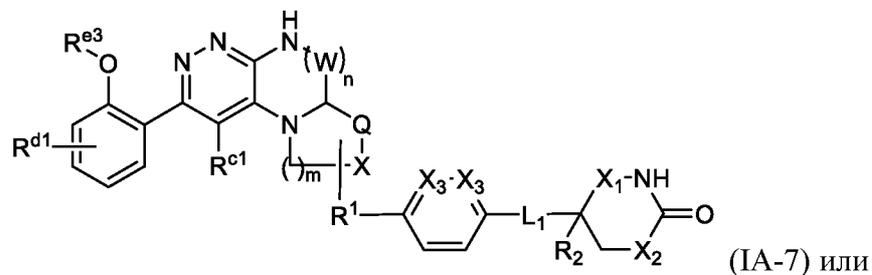
где каждый  $X_3$  независимо представляет собой N, N-оксид или  $CR^3$ , и где  $\sim$  представляет собой точку присоединения к РТМ.

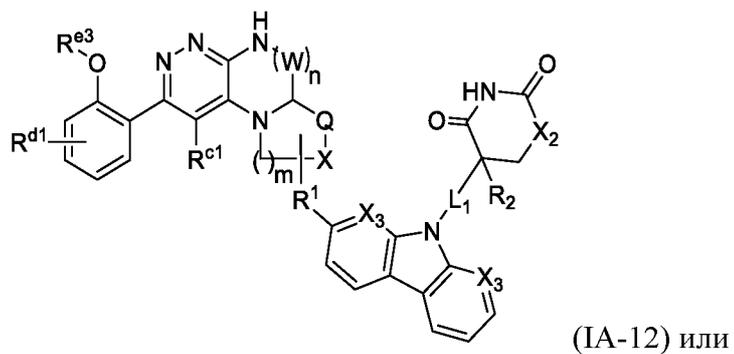
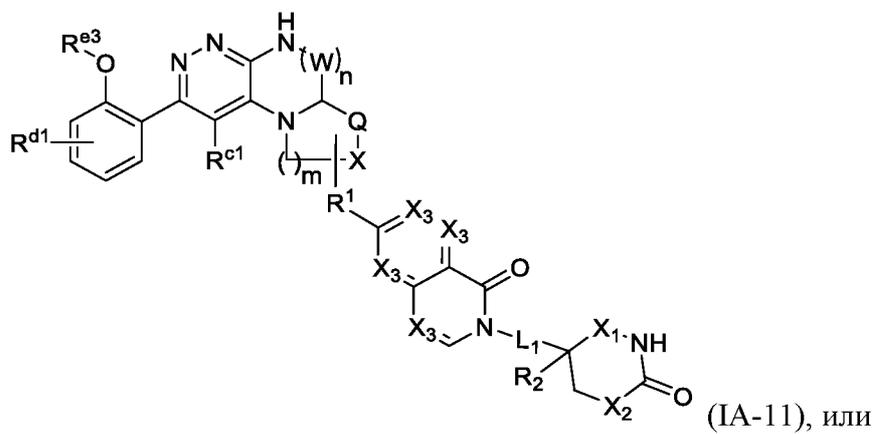
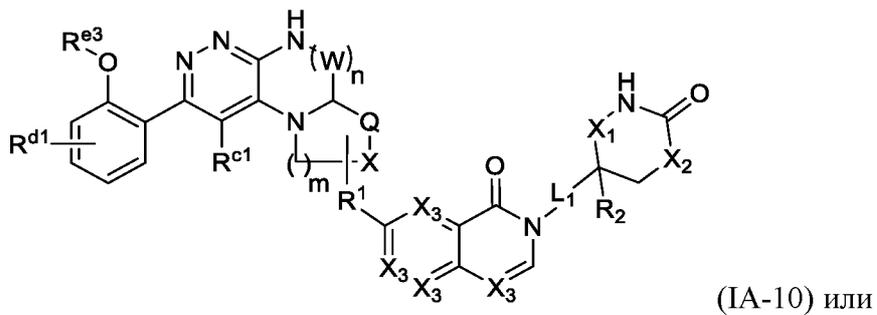
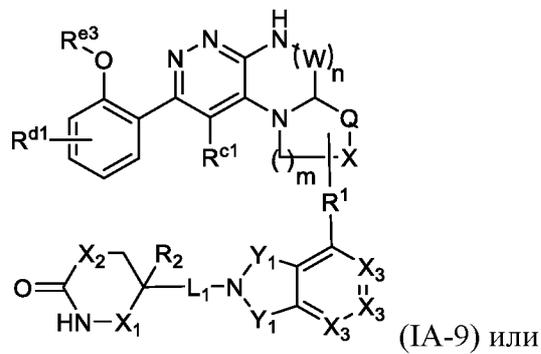
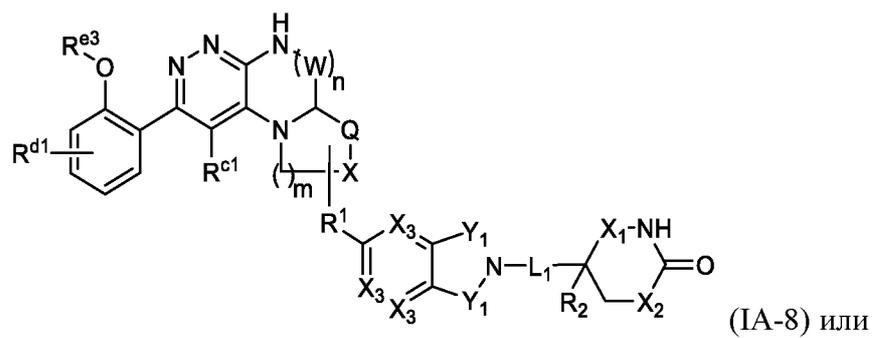
**[228]** В некоторых вариантах осуществления ULM-IA, ULM-IB, ULM-IC или ULM-ID  $X_2$  представляет собой  $-C(R^a)_2-$  и

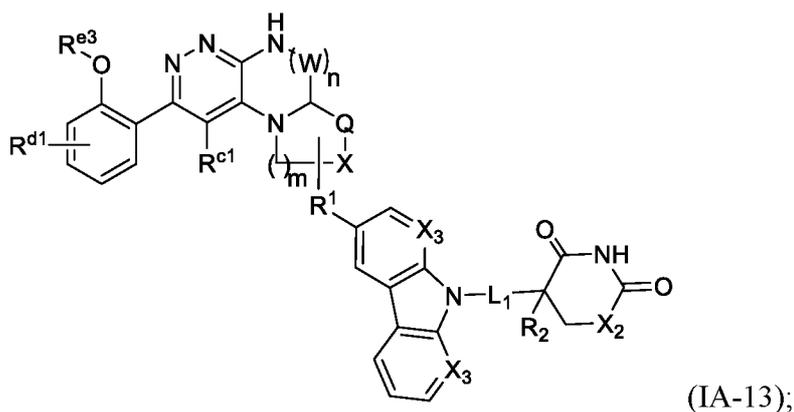
и  $R_2$  представляет собой H.

**[229]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I представляют собой соединения, имеющие формулу IA-7, формулу IA-8, формулу IA-9, формулу IA-10,

формулу IA-11, формулу IA-12 или формулу IA-13:







где:

каждый W независимо представляет собой необязательно замещенный -CH<sub>2</sub>-, -C(O)-, -S(O)- или -S(O)<sub>2</sub>-; где, когда n = 2 или 3, только один W может представлять собой -C(O)-, -S(O)-или -S(O)<sub>2</sub>- и другие W представляют собой -CH<sub>2</sub>- или замещенный -CH<sub>2</sub>-;

n = 0–3;

m = 1–3;

X представляет собой необязательно замещенный -CH<sub>2</sub>- или NH; или, если R<sup>1</sup> присоединен к X, и X представляет собой -CH- или N;

Q представляет собой необязательно замещенный -CH<sub>2</sub>-, необязательно замещенный-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>--C(O)-, необязательно замещенный -CH<sub>2</sub>C(O)-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, необязательно замещенный -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>- или необязательно замещенный -CH<sub>2</sub>S(O)-;

R<sup>c1</sup> и R<sup>d1</sup> независимо представляют собой H, D, галоген, C<sub>1–3</sub> алкил, C<sub>1–3</sub> галогеналкил или C<sub>1–4</sub> алкоксил;

R<sup>e3</sup> представляет собой H, -C(O)R<sup>f</sup> или -P(O)(OR<sup>g</sup>)<sub>2</sub>; где R<sup>f</sup> и R<sup>g</sup> независимо представляют собой H, C<sub>1–4</sub> алкил, C<sub>1–4</sub> замещенный алкил, C<sub>3–8</sub> циклоалкил, C<sub>3–8</sub> замещенный циклоалкил, C<sub>3–8</sub> гетероциклоалкил или C<sub>3–8</sub> замещенный гетероциклоалкил;

R<sup>1</sup> представляет собой ковалентную связь, 3–11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0–6 группами R<sup>1a</sup> и/или R<sup>1b</sup>, 3–11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0–6 группами R<sup>1a</sup>и/или R<sup>1b</sup>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1–5</sub>-, -(CR<sup>1a</sup>=CR<sup>1b</sup>)-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1–5</sub>-A-, где A представляет собой O, S или NR<sup>1c</sup>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1–5</sub>-A-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1–5</sub>- где A представляет собой O, S или NR<sup>1c</sup>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1–5</sub>-A-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1–5</sub>-A-, где A представляет собой O, S или NR<sup>1c</sup>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1–5</sub>-(CR<sup>1a</sup>=CR<sup>1b</sup>)-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1–5</sub>-, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1–5</sub>-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1–5</sub>-(CR<sup>1a</sup>=CR<sup>1b</sup>)-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1–5</sub>-A-, где A представляет собой O, S или NR<sup>1c</sup>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1–5</sub>-(C≡C)-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1–5</sub>-, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1–5</sub>-(C≡C)-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1–5</sub>-A-, где A представляет собой O, S или NR<sup>1c</sup>, -(C≡C)-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1–5</sub>-A-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1–5</sub>- где A



NR<sup>1c</sup>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R<sup>1a</sup> и/или R<sup>1b</sup>)-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-A-(CO)-, где A представляет собой O, S или NR<sup>1c</sup>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-A-(CO)-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R<sup>1a</sup> и/или R<sup>1b</sup>)-, где A представляет собой O, S или NR<sup>1c</sup>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-A-(CO)-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R<sup>1a</sup> и/или R<sup>1b</sup>)-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-A-(CO)-, где A представляет собой O, S или NR<sup>1c</sup>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-A-(CO)-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R<sup>1a</sup> и/или R<sup>1b</sup>)-, где A представляет собой O, S или NR<sup>1c</sup>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-A-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R<sup>1a</sup> и/или R<sup>1b</sup>)-A-(CO)-, где каждый A независимо представляет собой O, S или NR<sup>1c</sup>, -(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R<sup>1a</sup> и/или R<sup>1b</sup>)-CO-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-A-, где A представляет собой O, S или NR<sup>1c</sup>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R<sup>1a</sup> и/или R<sup>1b</sup>)-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-A-(CO)-, где A представляет собой O, S или NR<sup>1c</sup>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R<sup>1a</sup> и/или R<sup>1b</sup>)-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-A-(CO)-, где A представляет собой O, S или NR<sup>1c</sup>, -(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами R<sup>1a</sup> и/или R<sup>1b</sup>)-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>- или -(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами R<sup>1a</sup> и/или R<sup>1b</sup>)-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-;

L<sub>1</sub> представляет собой связь, -O-, -S-, -NR<sup>a</sup>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>- -C(O)NR<sup>a</sup>-;

X<sub>1</sub> представляет собой связь, -C(O)-, -C(S)-, -CH<sub>2</sub>-, -CHCF<sub>3</sub>-, SO<sub>2</sub>-, -S(O), P(O)R<sup>b</sup>- или -P(O)OR<sup>b</sup>-;

X<sub>2</sub> представляет собой -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -NR<sup>a</sup>- или -S-;

R<sub>2</sub> представляет собой H, D, необязательно замещенный C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>1-4</sub> алкоксил, C<sub>1-4</sub> галогеналкил, -CN, -OR<sup>a</sup>, -OR<sup>b</sup> или -SR<sup>b</sup>

каждый X<sub>3</sub> независимо представляет собой N, N-оксид или CR<sup>3</sup> и

каждый Y независимо представляет собой -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>- и по меньшей мере один Y представляет собой -C(O).

**[230]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IA-7, формулы IA-8, формулы IA-9, формулы IA-10, формулы IA-11, формулы IA-12 и формулы IA-13 n = 1. В других вариантах осуществления соединения формулы IA-7, формулы IA-8, формулы IA-9, формулы IA-10, формулы IA-11, формулы IA-12 и формулы IA-13 n = 2. В других вариантах осуществления соединения формулы IA-7, формулы IA-8, формулы IA-9, формулы IA-10, формулы IA-11, формулы IA-12 и формулы IA-13 n = 3.

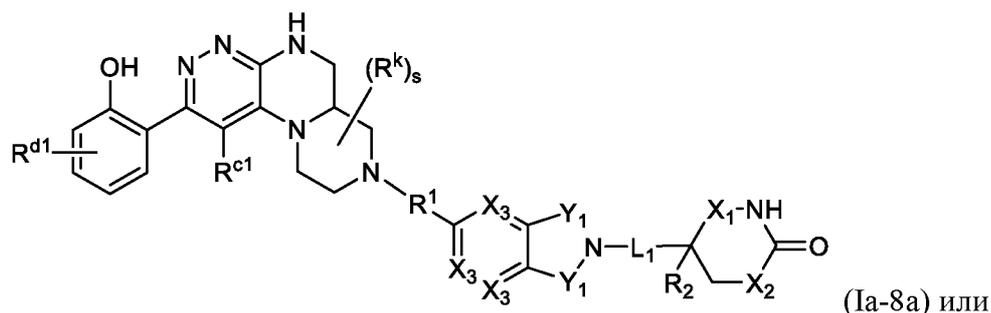
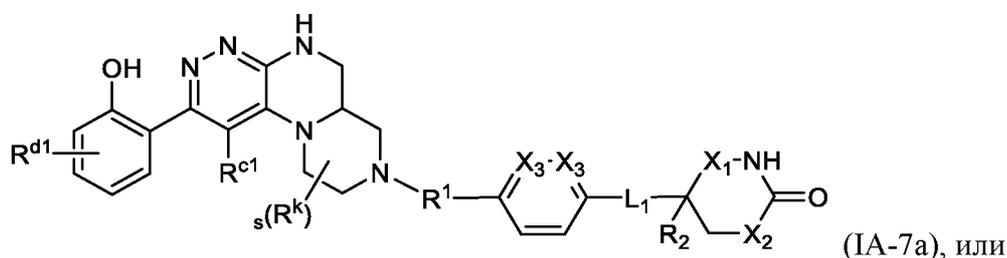
[231] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IA-7, формулы IA-8, формулы IA-9, формулы IA-10, формулы IA-11, формулы IA-12 и формулы IA-13  $m = 1$ . В других вариантах осуществления соединения формулы IA-7, формулы IA-8, формулы IA-9, формулы IA-10, формулы IA-11, формулы IA-12 и формулы IA-13  $m = 2$ . В других вариантах осуществления соединения формулы IA-7, формулы IA-8, формулы IA-9, формулы IA-10, формулы IA-11, формулы IA-12 и формулы IA-13  $m = 3$ .

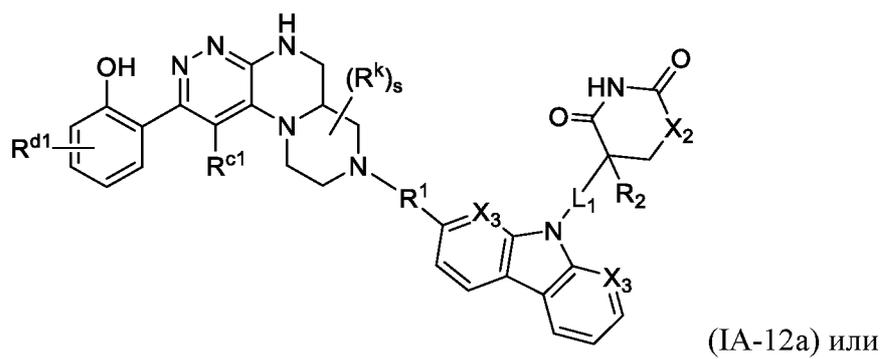
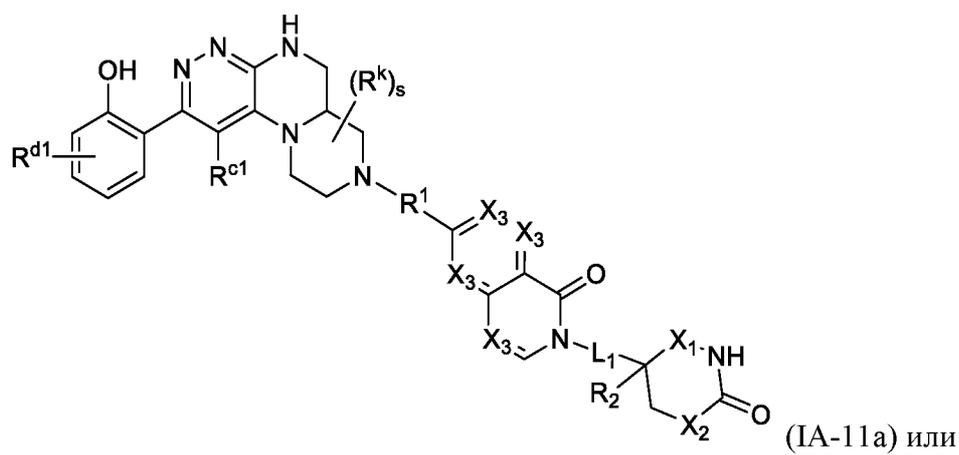
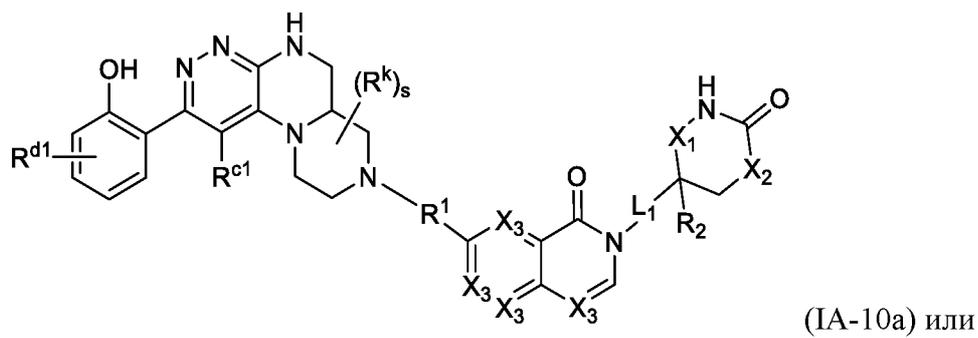
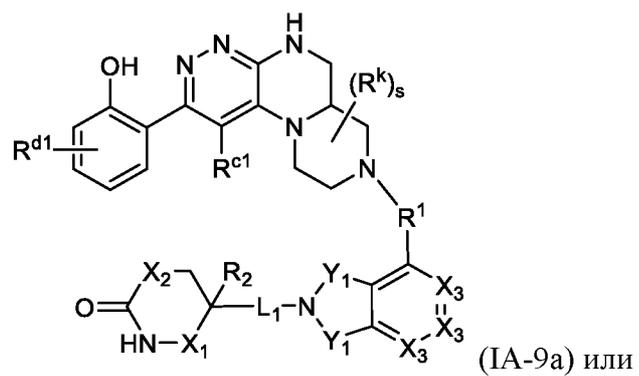
[232] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IA-7, формулы IA-8, формулы IA-9, формулы IA-10, формулы IA-11, формулы IA-12 и формулы IA-13  $R^{c1}$  и  $R^{d1}$  представляет собой H.

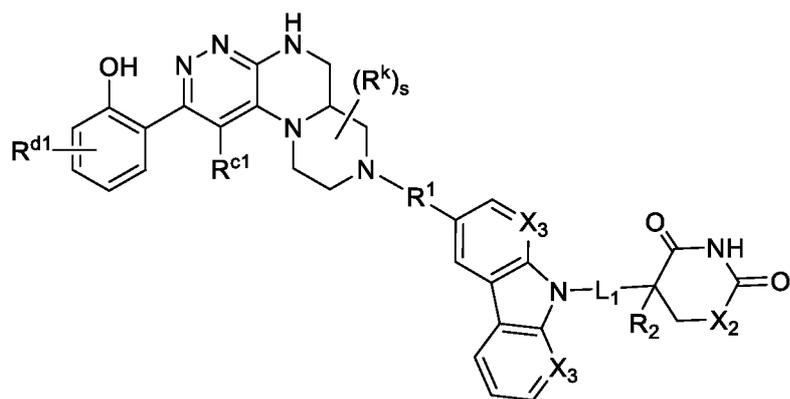
[233] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IA-7, формулы IA-8, формулы IA-9, формулы IA-10, формулы IA-11, формулы IA-12 и формулы IA-13  $R^{e3}$  представляет собой H.

[234] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IA-7, формулы IA-8, формулы IA-9, формулы IA-10, формулы IA-11, формулы IA-12 и формулы IA-13  $R^{c1}$ ,  $R^{d1}$  и  $R^{e3}$  каждый представляют собой H.

[235] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I представляют собой соединения, имеющие формулу IA-7a, формулу IA-8a, формулу IA-9a, формулу IA-10a, формулу IA-11a, формулу IA-12a или формулу IA-13a:







(IA-13a);

при этом

каждый R<sup>k</sup> независимо представляет собой H, D, F, C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>1-3</sub> галогеналкил, C<sub>1-4</sub> алкоксил, замещенный C<sub>1-3</sub> алкил, замещенный C<sub>1-3</sub> галогеналкил или замещенный C<sub>1-4</sub> алкоксил;

s равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый Y<sub>1</sub> независимо представляет собой -CH<sub>2</sub>- и по меньшей мере один Y<sub>1</sub> представляет собой -C(O); и

R<sup>d1</sup>, R<sup>c1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> и X<sub>3</sub> являются такими, как определено в настоящем документе.

**[236]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7a, формулы IA-8a, формулы IA-9a, формулы IA-10a, формулы IA-11a, формулы IA-12a и формулы IA-13a S равно 0. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7a, формулы IA-8a, формулы IA-9a, формулы IA-10a, формулы IA-11a, формулы IA-12a и формулы IA-13a S равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7a, формулы IA-8a, формулы IA-9a, формулы IA-10a, формулы IA-11a, формулы IA-12a и формулы IA-13a S равно 2. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7a, формулы IA-8a, формулы IA-9a, формулы IA-10a, формулы IA-11a, формулы IA-12a и формулы IA-13a S равно 3. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7a, формулы IA-8a, формулы IA-9a, формулы IA-10a, формулы IA-11a, формулы IA-12a и формулы IA-13a S равно 4.

**[237]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7a, формулы IA-8a, формулы IA-9a, формулы IA-10a, формулы IA-11a, формулы IA-12a и формулы IA-13a, по меньшей мере один R<sup>k</sup> представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7a, формулы IA-8a, формулы IA-9a, формулы IA-10a, формулы IA-11a, формулы IA-12a и формулы IA-13a, по меньшей мере два R<sup>k</sup> представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7a, формулы IA-8a,

формулы IA-9a, формулы IA-10a, формулы IA-11a, формулы IA-12a и формулы IA-13a, каждый  $R^k$  представляет собой H.

**[238]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7a, формулы IA-8a, формулы IA-9a, формулы IA-10a, формулы IA-11a, формулы IA-12a и формулы IA-13a по меньшей мере один  $R^k$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7a, формулы IA-8a, формулы IA-9a, формулы IA-10a, формулы IA-11a, формулы IA-12a и формулы IA-13a, по меньшей мере два  $R^k$  представляют собой  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7a, формулы IA-8a, формулы IA-9a, формулы IA-10a, формулы IA-11a, формулы IA-12a и формулы IA-13a каждый  $R^k$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил.

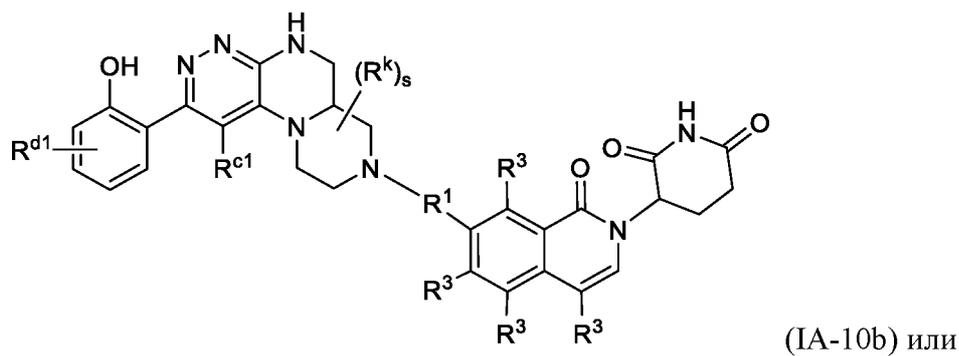
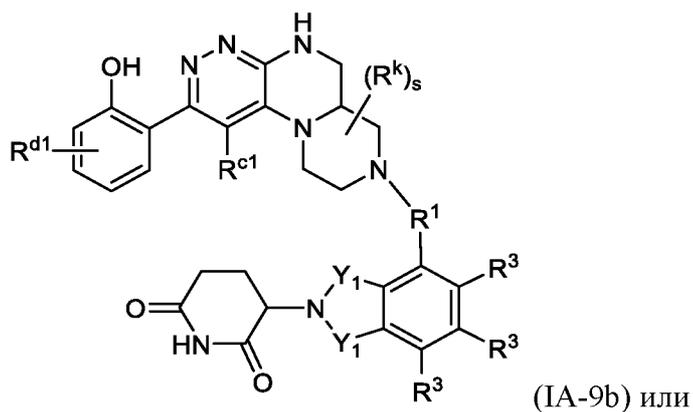
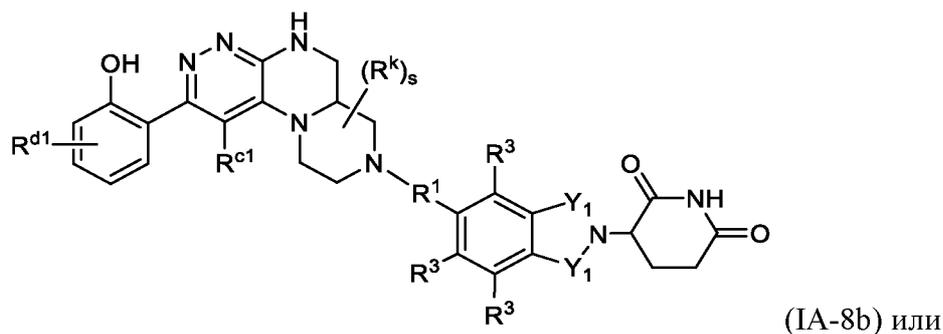
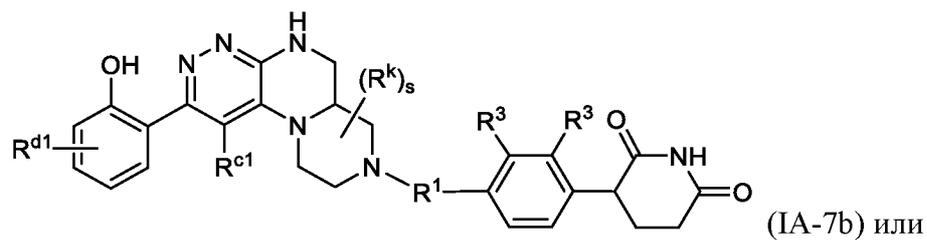
**[239]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7a, формулы IA-8a, формулы IA-9a, формулы IA-10a, формулы IA-11a, формулы IA-12a и формулы IA-13a, по меньшей мере один  $R^k$  представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7a, формулы IA-8a, формулы IA-9a, формулы IA-10a, формулы IA-11a, формулы IA-12a и формулы IA-13a, по меньшей мере два  $R^k$  представляют собой метил. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7a, формулы IA-8a, формулы IA-9a, формулы IA-10a, формулы IA-11a, формулы IA-12a и формулы IA-13a каждый  $R^k$  представляет собой метил.

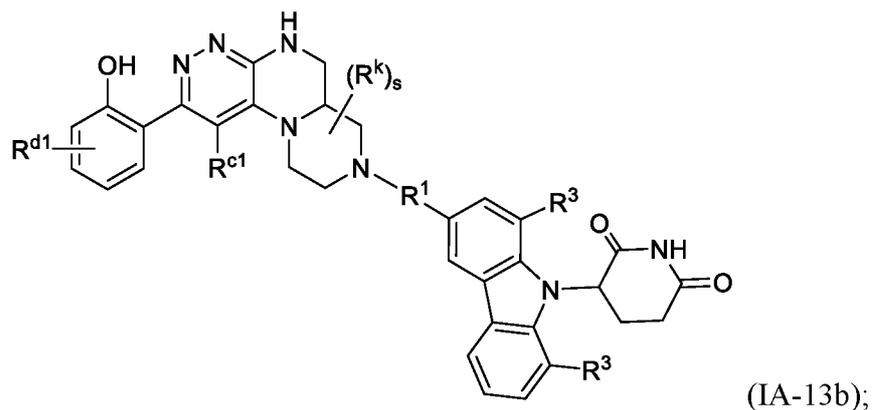
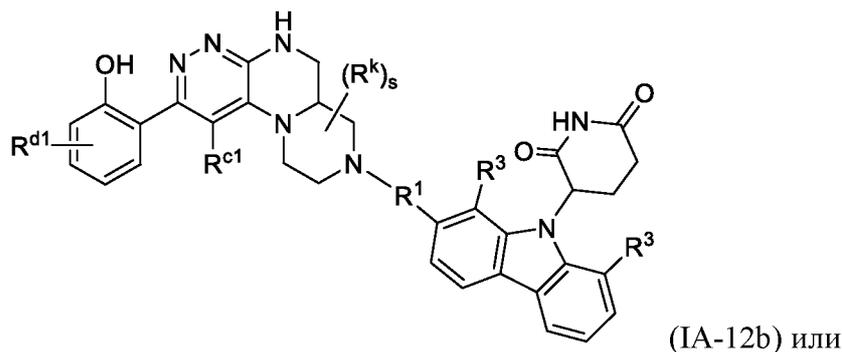
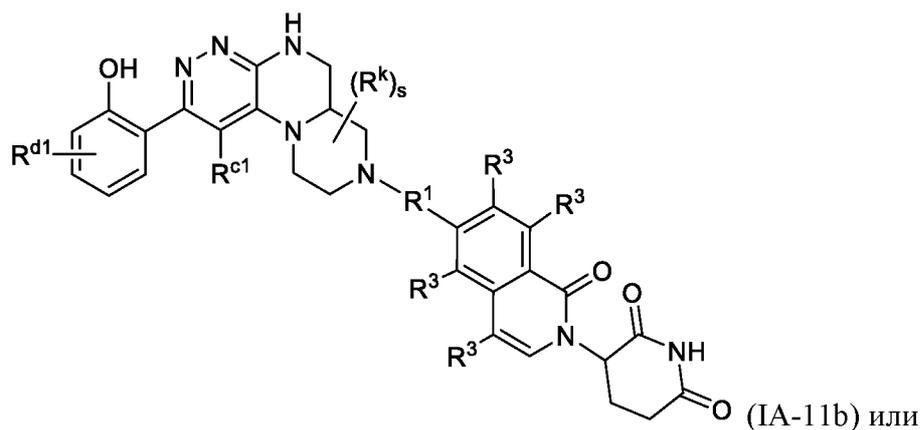
**[240]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7a, формулы IA-8a, формулы IA-9a, формулы IA-10a, формулы IA-11a, формулы IA-12a и формулы IA-13a по меньшей мере один  $Y_1$  представляет собой -C(O)-. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7a, формулы IA-8a, формулы IA-9a, формулы IA-10a, формулы IA-11a, формулы IA-12a и формулы IA-13a, каждый  $Y_1$  представляет собой -C(O)-.

**[241]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7a, формулы IA-8a, формулы IA-9a, формулы IA-10a, формулы IA-11a, формулы IA-12a и формулы IA-13a по меньшей мере один  $Y_1$  представляет собой -CH<sub>2</sub>-. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7a, формулы IA-8a, формулы IA-9a, формулы IA-10a, формулы IA-11a, формулы IA-12a и формулы IA-13a, каждый  $Y_1$  представляет собой -CH<sub>2</sub>-.

**[242]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7a, формулы IA-8a, формулы IA-9a, формулы IA-10a, формулы IA-11a, формулы IA-12a и формулы IA-13a, один  $Y_1$  представляет собой -CH<sub>2</sub>- и другой  $Y_1$  представляет собой -C(O)-.

[243] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I представляют собой соединения, имеющие формулу IA-7b, формулу IA-8b, формулу IA-9b, формулу IA-10b, формулу IA-11b, формулу IA-12b или формулу IA-13b:





при этом

каждый  $R^k$  независимо представляет собой H, D, F,  $C_{1-3}$  алкил,  $C_{1-3}$  галогеналкил,  $C_{1-4}$  алкоксил, замещенный  $C_{1-3}$  алкил, замещенный  $C_{1-3}$  галогеналкил или замещенный  $C_{1-4}$  алкоксил;

$s$  равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый  $Y_1$  независимо представляет собой  $-CH_2-$  и по меньшей мере один  $Y_1$  представляет собой  $-C(O)-$ ; и

$R^{d1}$ ,  $R^{c1}$ ,  $R^1$  и  $R^3$  являются такими, как определено в настоящем документе.

**[244]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7b, формулы IA-8b, формулы IA-9b, формулы IA-10b, формулы IA-11b, формулы IA-12b и формулы IA-13b  $s$  равно 0. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7b, формулы IA-8b, формулы IA-9b, формулы IA-10b, формулы IA-11b, формулы IA-12b и формулы IA-

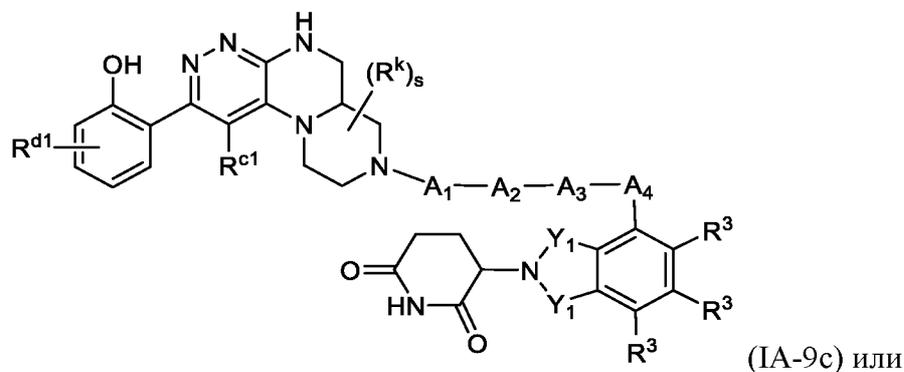
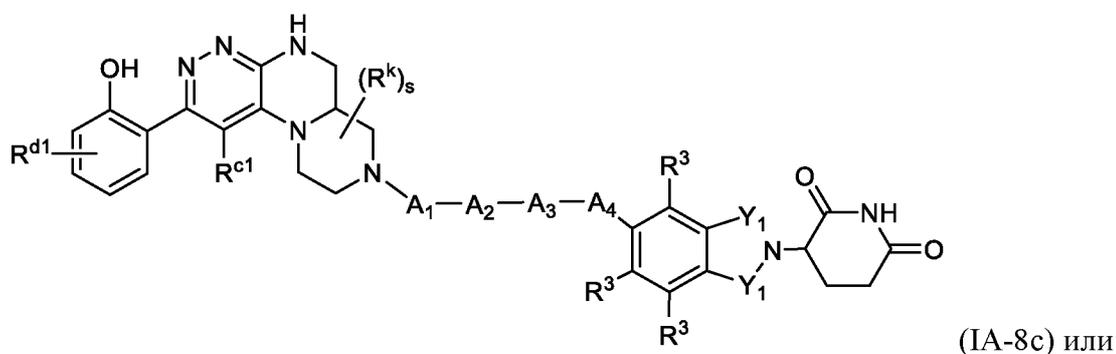
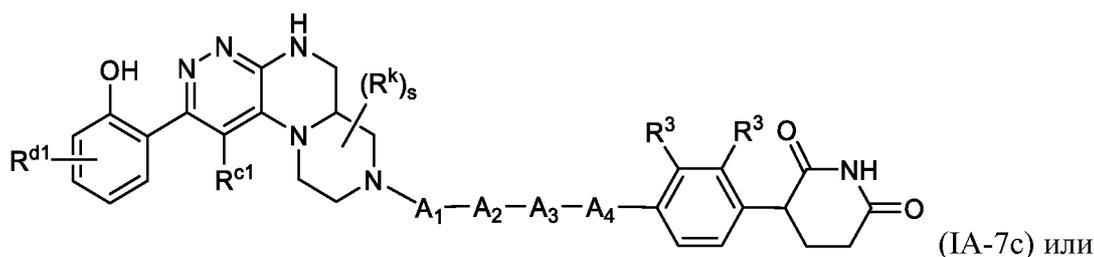


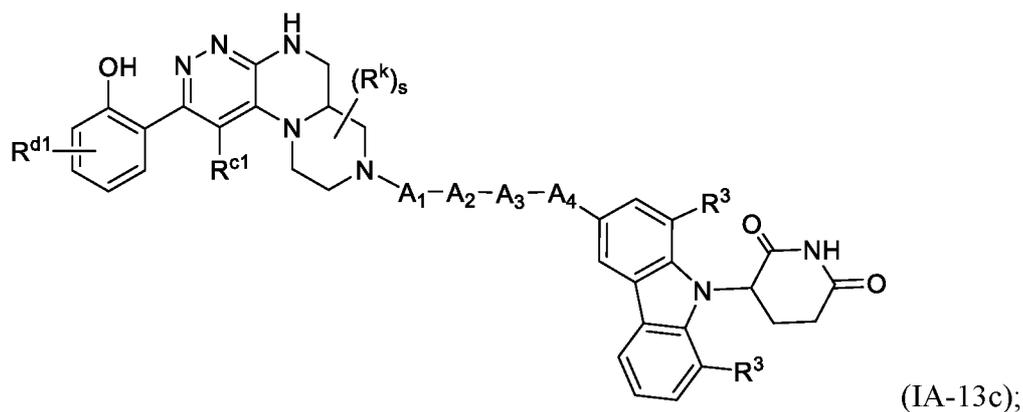
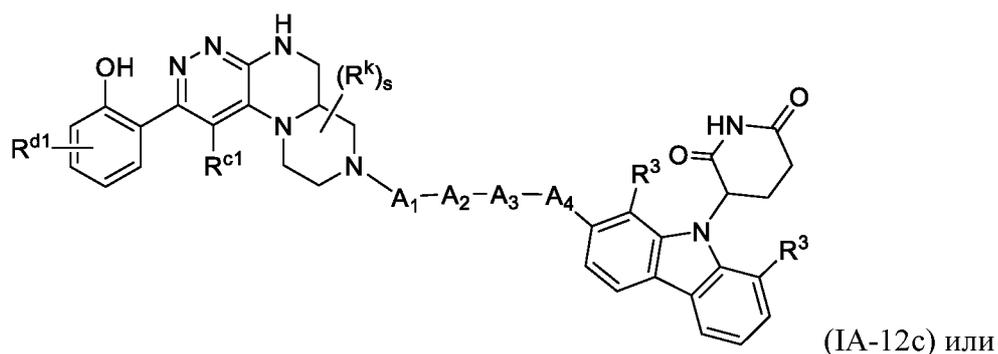
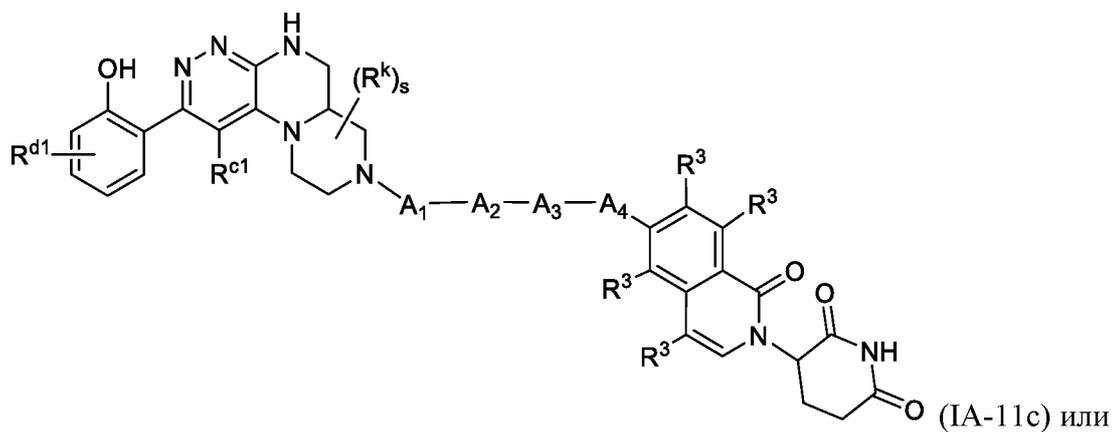
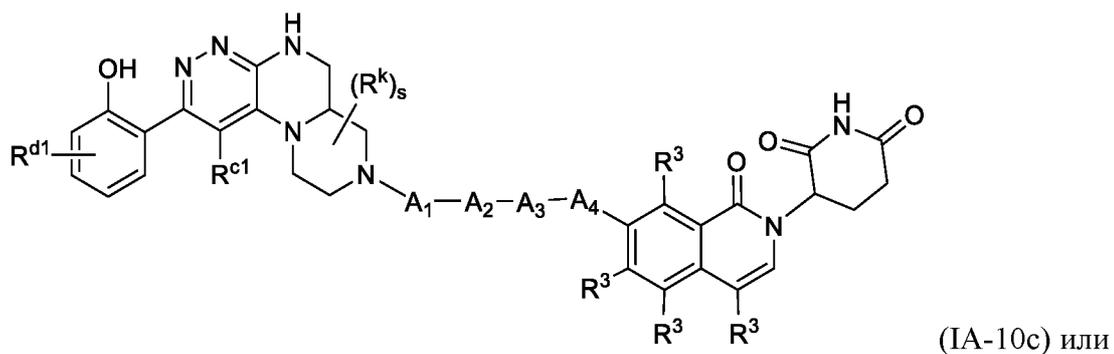
10b, формулы IA-11b, формулы IA-12b и формулы IA-13b каждый  $Y_1$  представляет собой  $-C(O)-$ .

[249] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7b, формулы IA-8b, формулы IA-9b, формулы IA-10b, формулы IA-11b, формулы IA-12b и формулы IA-13b по меньшей мере один  $Y_1$  представляет собой  $-CH_2-$ . В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7b, формулы IA-8b, формулы IA-9b, формулы IA-10b, формулы IA-11b, формулы IA-12b и формулы IA-13b каждый  $Y_1$  представляет собой  $-CH_2-$ .

[250] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7b, формулы IA-8b, формулы IA-9b, формулы IA-10b, формулы IA-11b, формулы IA-12b и формулы IA-13b  $Y_1$  представляет собой  $-CH_2-$  и другой  $Y_1$  представляет собой  $-C(O)-$ .

[251] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I представляют собой соединения, имеющие формулу IA-7c, формулу IA-8c, формулу IA-9c, формулу IA-10c, формулу IA-11c, формулу IA-12c или формулу IA-13c:





где каждый R<sup>k</sup> независимо представляет собой H, D, F, C<sub>1-3</sub> алкил, C<sub>1-3</sub> галогеналкил, C<sub>1-4</sub> алкоксил, замещенный C<sub>1-3</sub> алкил, замещенный C<sub>1-3</sub> галогеналкил или замещенный C<sub>1-4</sub> алкоксил;

s равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый Y<sub>1</sub> независимо представляет собой -CH<sub>2</sub>- и по меньшей мере один Y<sub>1</sub> представляет собой -C(O);

$A_1$  представляет собой связь,  $-(CR^1R^2)_n$ ,  $-C=O$ ,  $-C(=O)O$ ,  $-C(=O)NR^3$ ,  $-SO_2$ ,  $-SO$ , арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

$A_2$  представляет собой связь, алкил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклоалкил;

$A_3$  представляет собой связь,  $-(CR^1R^2)_n$ ,  $-C=O$ ,  $-SO_2$ ,  $SO$ , арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкила;

$A_4$  представляет собой связь, алкил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклоалкил;

где каждый из  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$  и  $A_4$  необязательно замещен  $D$ , галогеном, алкилом, галогеналкилом,  $-CN$ ,  $-OR^3$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NO_2$ ,  $-SR^3$ ,  $-C=OR^b$ ,  $-C(=O)OR^b$ ,  $-C(=O)NR^3R^3$ ,  $-SO_2R^b$ ,  $-SOR^b$ ,  $-S(=O)(=NR^b)N$ , циклоалкилом или гетероциклоалкилом; и

где два заместителя на каждом  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$ ,  $A_4$  могут быть соединены с образованием дополнительного 3–8-членного кольца, такого как спироцикл; и

$R^{d1}$ ,  $R^{c1}$  и  $R^3$  являются такими, как определено в настоящем документе.

**[252]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с  $A_1$  представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с  $A_1$  представляет собой  $-(CR^1R^2)_n$ . В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с  $A_1$  представляет собой  $-C=O$ . В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с  $A_1$  представляет собой  $-C(=O)O$ . В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с  $A_1$  представляет собой  $-C(=O)NR^3$ . В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с  $A_1$  представляет собой  $-SO_2$ . В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с  $A_1$  представляет собой  $-SO$ . В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с  $A_1$  представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с  $A_1$  представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с,

формулы IA-12с или формулы IA-13с A<sub>1</sub> представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с A<sub>1</sub> представляет собой гетероциклоалкил.

**[253]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с A<sub>1</sub> необязательно замещен D, галогеном, алкилом, галогеналкилом, -CN, -OR<sup>3</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NO<sub>2</sub>, -SR<sup>3</sup>, -C=OR<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SOR<sup>b</sup>, -S(=O)(=NR<sup>b</sup>)N, циклоалкилом или гетероциклоалкилом.

**[254]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с A<sub>2</sub> представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с A<sub>2</sub> представляет собой алкил. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с A<sub>2</sub> представляет собой гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с A<sub>2</sub> представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с A<sub>2</sub> представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с A<sub>2</sub> представляет собой гетероарил.

**[255]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с A<sub>2</sub> необязательно замещен D, галогеном, алкилом, галогеналкилом, -CN, -OR<sup>3</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NO<sub>2</sub>, -SR<sup>3</sup>, -C=OR<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SOR<sup>b</sup>, -S(=O)(=NR<sup>b</sup>)N, циклоалкилом или гетероциклоалкилом.

**[256]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с A<sub>3</sub> представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с A<sub>3</sub> представляет собой -(CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)<sub>n</sub>. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с,

формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с  $A_3$  представляет собой  $-C=O$ . В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с  $A_3$  представляет собой  $-SO_2$ . В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с  $A_3$  представляет собой  $SO$ . В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с  $A_3$  представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с  $A_3$  представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с  $A_3$  представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с  $A_3$  представляет собой гетероциклоалкил.

**[257]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с  $A_3$  необязательно замещен D, галогеном, алкилом, галогеналкилом,  $-CN$ ,  $-OR^3$ ,  $NR^cR^d$ ,  $NO_2$ ,  $-SR^3$ ,  $-C=OR^b$ ,  $-C(=O)OR^b$ ,  $-C(=O)NR^3R^3$ ,  $-SO_2R^b$ ,  $-SOR^b$ ,  $-S(=O)(=NR^b)N$ , циклоалкилом или гетероциклоалкилом.

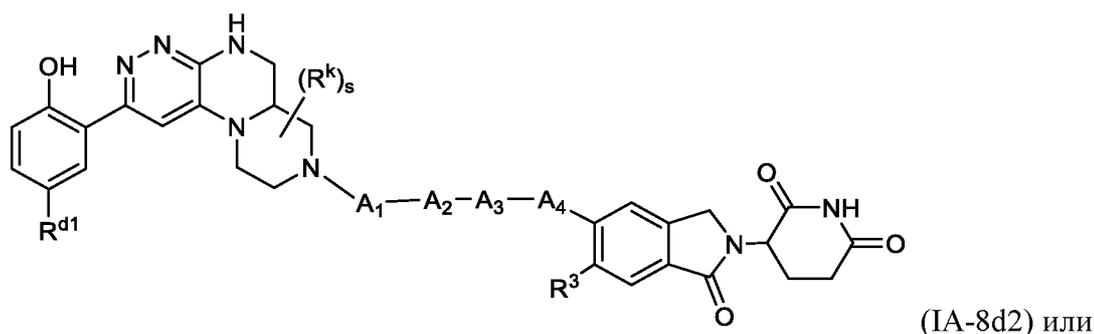
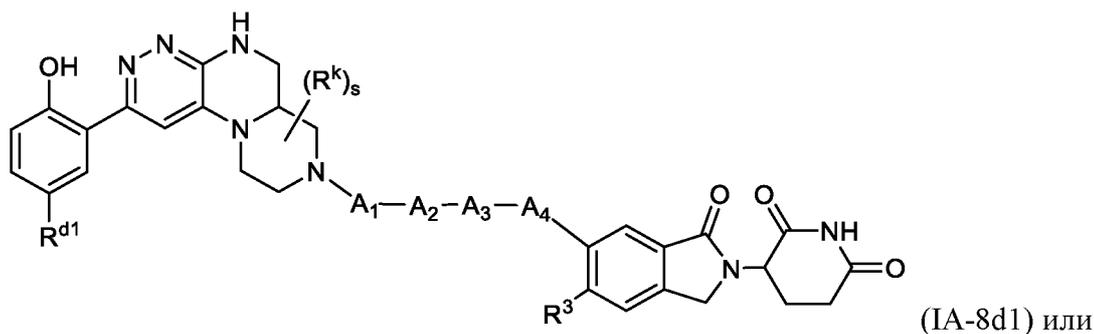
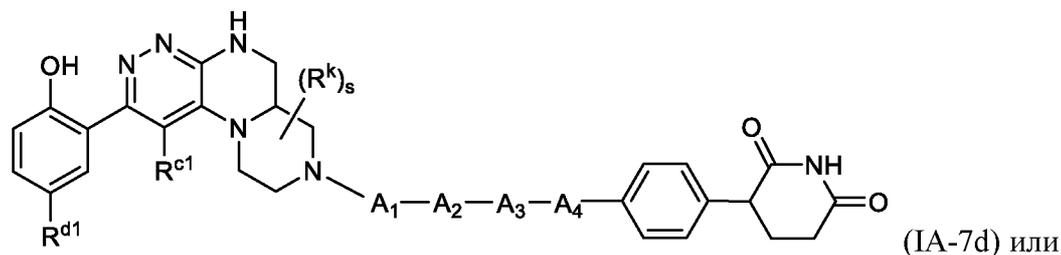
**[258]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с  $A_4$  представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с  $A_4$  представляет собой алкил. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с  $A_4$  представляет собой гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с  $A_4$  представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с  $A_4$  представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы

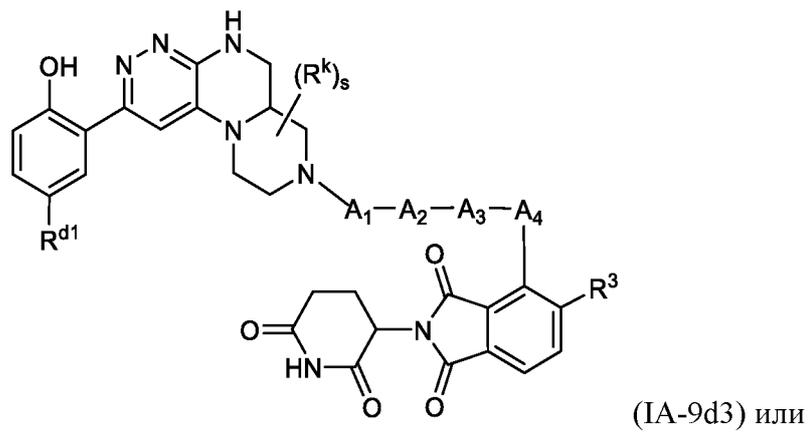
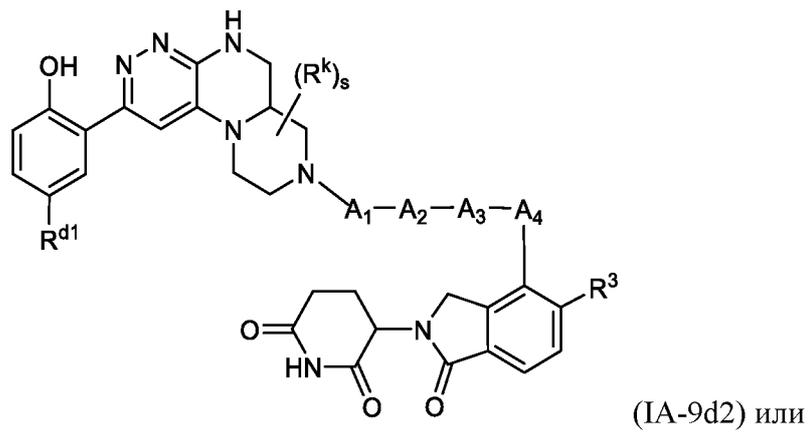
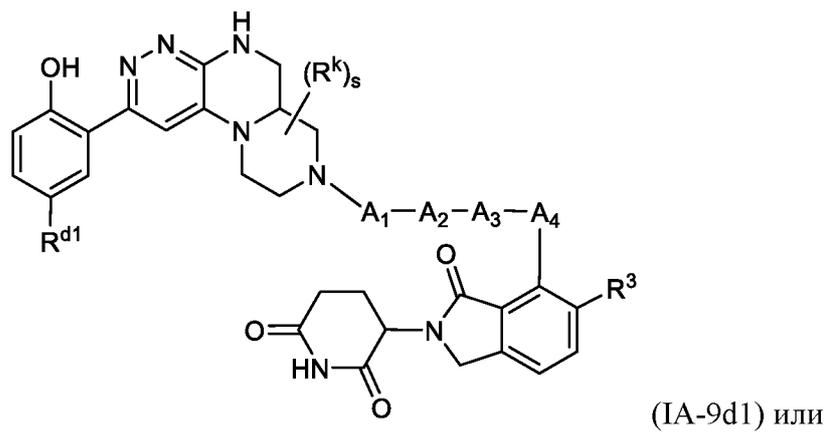
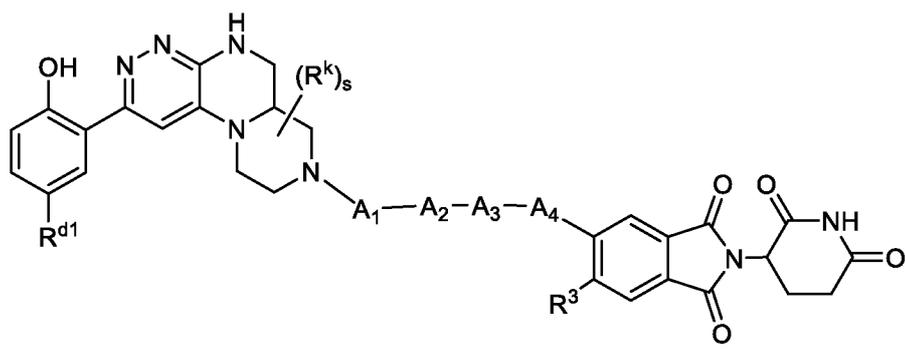
IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с A<sub>4</sub> представляет собой гетероарил.

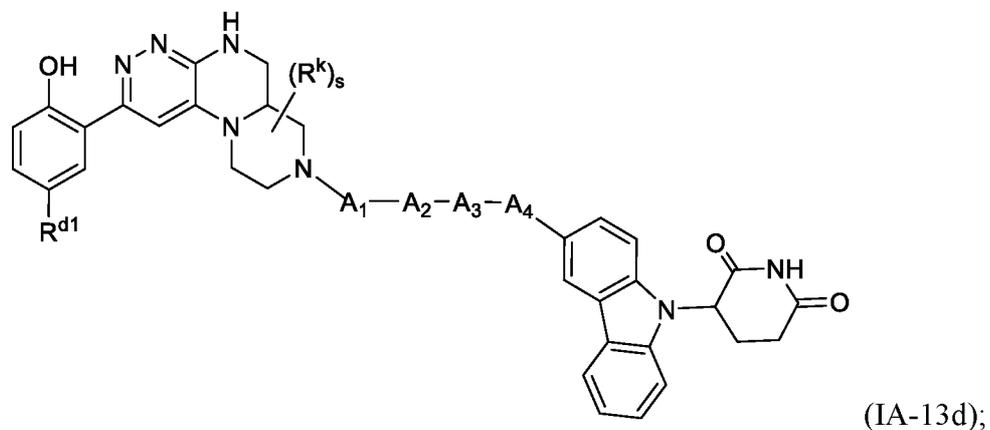
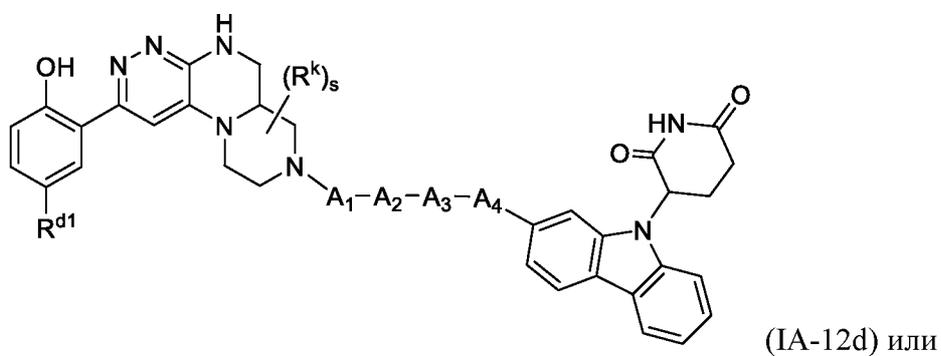
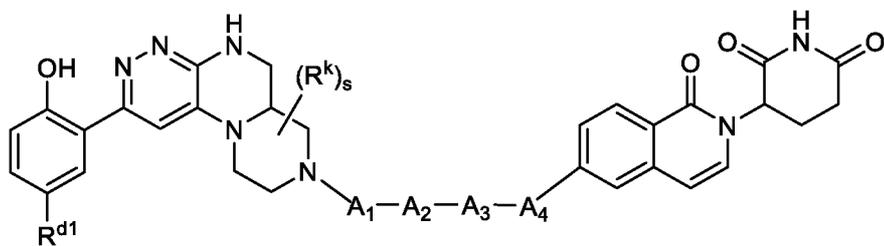
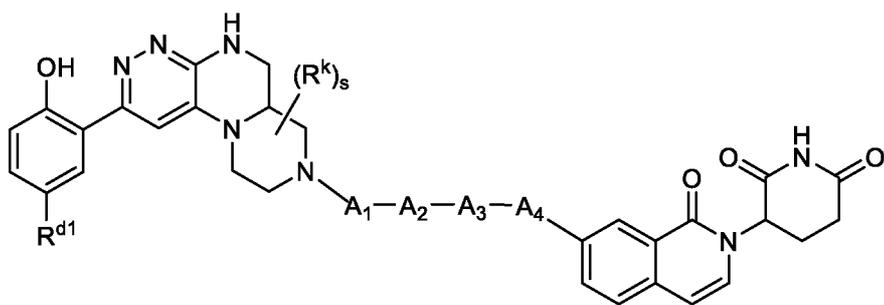
[259] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с<sub>4</sub> необязательно замещен D, галогеном, алкилом, галогеналкилом, -CN, -OR<sup>3</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NO<sub>2</sub>, -SR<sup>3</sup>, -C=OR<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SOR<sup>b</sup>, -S(=O)(=NR<sup>b</sup>)N, циклоалкилом или гетероциклоалкилом.

[260] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с, два заместителя A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>, A<sub>4</sub> можно соединить с образованием дополнительного 3–8-членного кольца. В некоторых вариантах осуществления 3–8-членное кольцо представляет собой спироцикл.

[261] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I представляют собой соединения формулы IA-7d, формулы IA-8d1, формулы IA-8d2, формулы IA-8d3, формулы IA-9d1, формулы IA-9d2, формулы IA-9d3, формулы IA-10d, формулы IA-11d, формулы IA-12d или формулы IA-13:







где каждый  $R^k$  независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил;

$s$  равно 0, 1, 2, 3 или 4;

$R^{d1}$  представляет собой H или F;

$R^3$  представляет собой H или F;

$A_1$  представляет собой  $-CR^1R^2$  или  $-C=O$ ;

$A_2$  представляет собой 3–8-членный гетероциклоалкил или 3–8-членный циклоалкил;

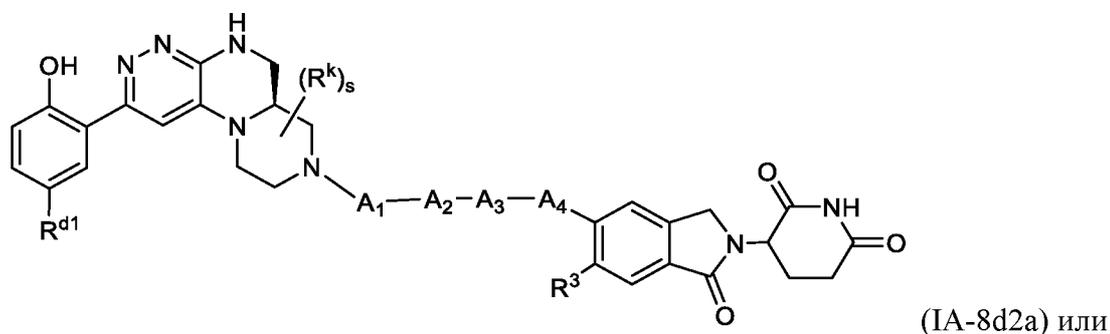
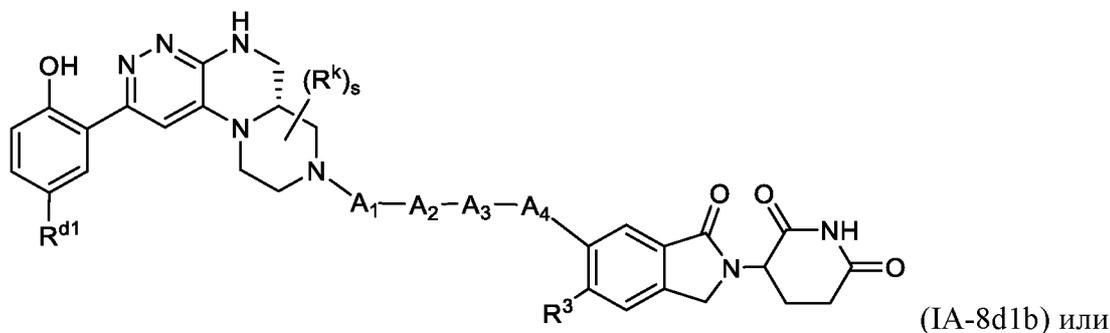
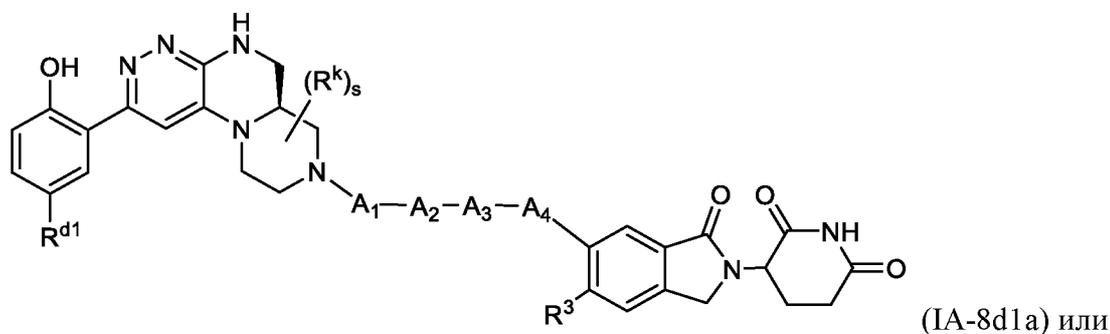
$A_3-CR^1R^2$  или  $-C=O$ ; и

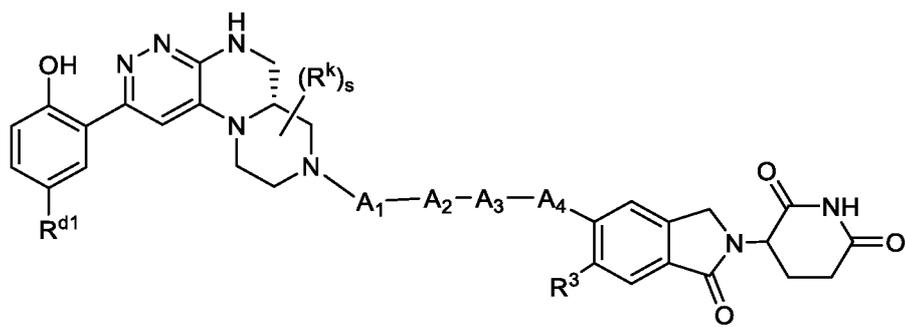




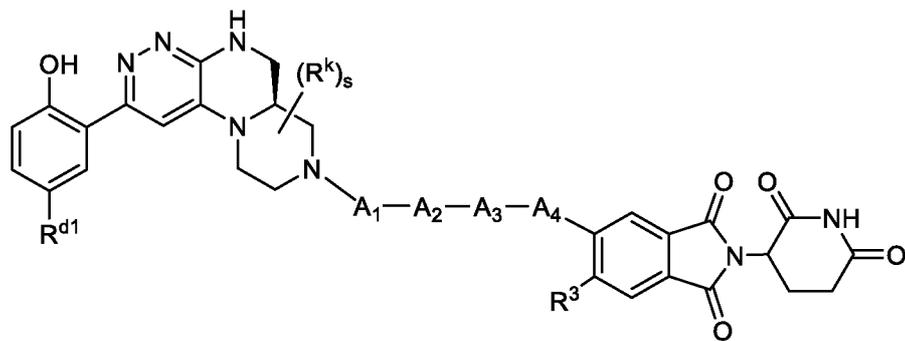
собой пиперидин. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с A<sub>4</sub> представляет собой пиперазин. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с A<sub>4</sub> представляет собой пирролидин. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с A<sub>4</sub> представляет собой азетидин.

[270] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I представляют собой соединения формулы IA-8d1a, формулы IA-8d1b, формулы IA-8d2a, формулы IA-8d2b, формулы IA-8d3a, формулы IA-8d3b, формулы IA-9d1a, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d2a, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d3a или формулы IA-9d3b:

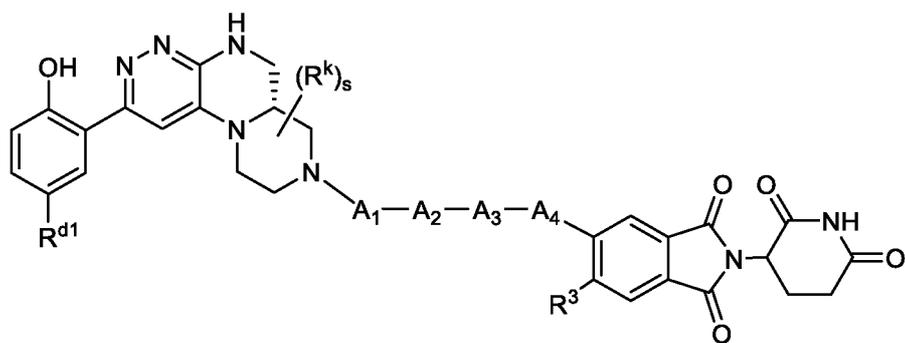




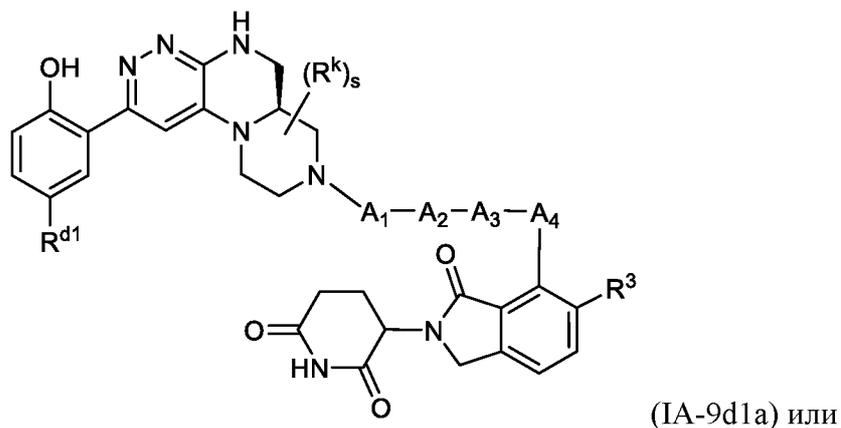
(IA-8d2b) или



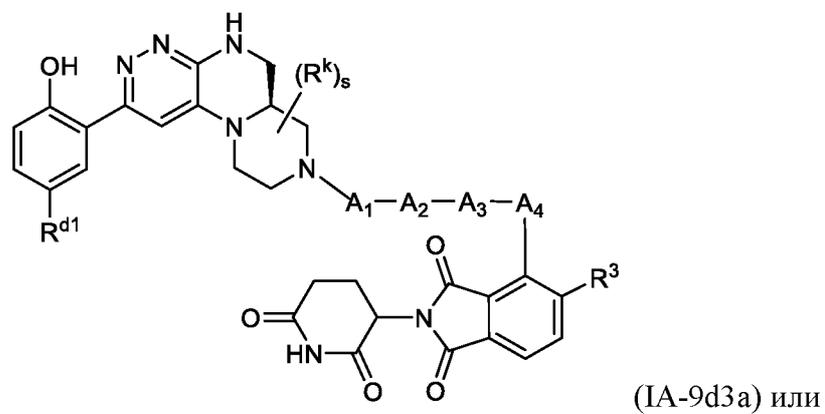
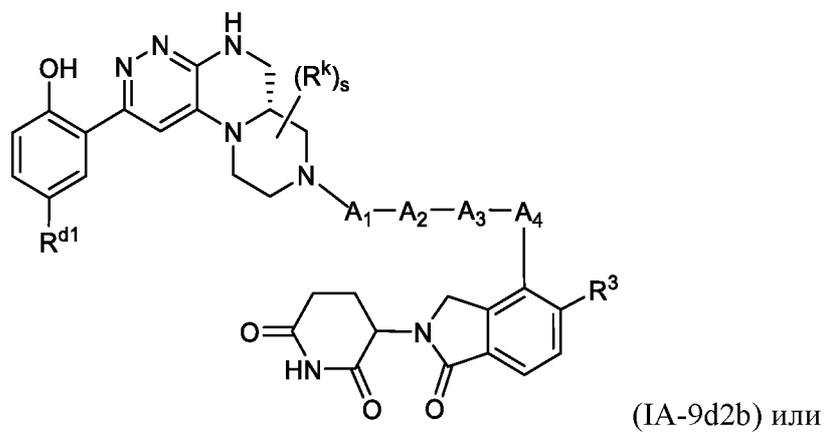
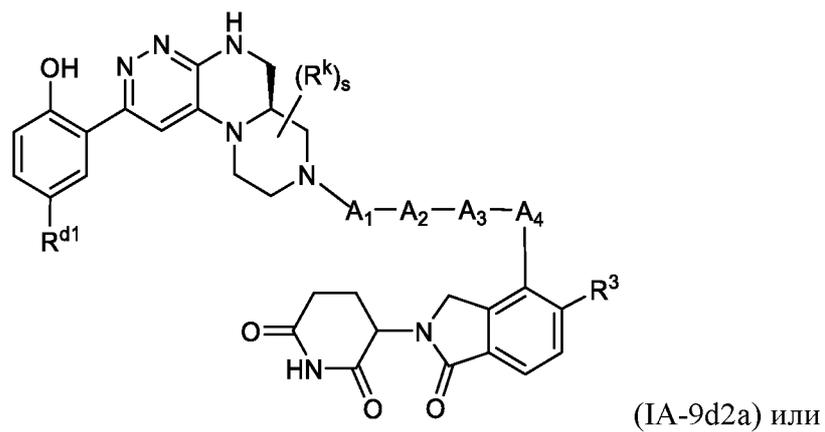
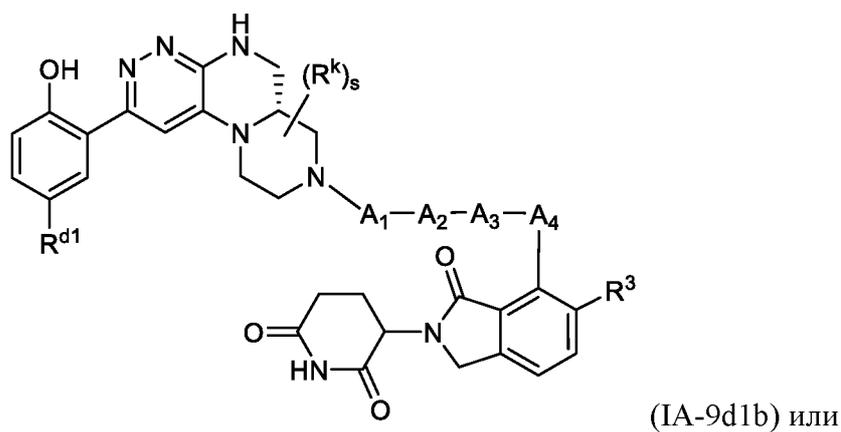
(IA-8d3a) или

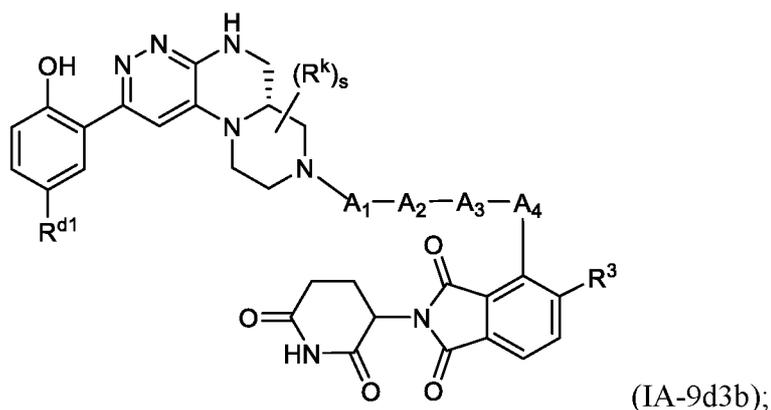


(IA-8d3b) или



(IA-9d1a) или





где каждый  $R^k$  независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил;

$s$  равно 0, 1, 2, 3 или 4;

$R^{d1}$  представляет собой H или F;

$R^3$  представляет собой H или F;

$A_1$  представляет собой  $-CH_2$  или  $-C=O$ ;

$A_2$  представляет собой 3–8-членный гетероциклоалкил или 3–8-членный циклоалкил;

$A_3-CR^1R^2$  или  $-C=O$ ; и

$A_4$  представляет собой 3–8-членный гетероциклоалкил или 3–8-членный циклоалкил.

**[271]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-8d1a, формулы IA-8d1b, формулы IA-8d2a, формулы IA-8d2b, формулы IA-8d3a, формулы IA-8d3b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d3b  $R^{d1}$  представляет собой H или F. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-8d1a, формулы IA-8d1b, формулы IA-8d2a, формулы IA-8d2b, формулы IA-8d3a, формулы IA-8d3b, формулы IA-9d1a, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d2a, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d3a или формулы IA-9d3b  $R^{d1}$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-8d1a, формулы IA-8d1b, формулы IA-8d2a, формулы IA-8d2b, формулы IA-8d3a, формулы IA-8d3b, формулы IA-9d1a, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d2a, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d3a или формулы IA-9d3b  $R^{d1}$  представляет собой F.

**[272]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-8d1a, формулы IA-8d1b, формулы IA-8d2a, формулы IA-8d2b, формулы IA-8d3a, формулы IA-8d3b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d3b  $R^3$  представляет собой H или F. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-8d1a, формулы IA-8d1b, формулы IA-8d2a, формулы IA-8d2b, формулы IA-8d3a, формулы IA-8d3b, формулы IA-9d1a, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d2a, формулы IA-

9d2b, формулы IA-9d3a или формулы IA-9d3b R<sup>3</sup> представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-8d1a, формулы IA-8d1b, формулы IA-8d2a, формулы IA-8d2b, формулы IA-8d3a, формулы IA-8d3b, формулы IA-9d1a, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d2a, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d3a или формулы IA-9d3b R<sup>3</sup> представляет собой F.

**[273]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-8d1a, формулы IA-8d1b, формулы IA-8d2a, формулы IA-8d2b, формулы IA-8d3a, формулы IA-8d3b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d3b, A<sub>1</sub> представляет собой -CH<sub>2</sub> или -C=O. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-8d1a, формулы IA-8d1b, формулы IA-8d2a, формулы IA-8d2b, формулы IA-8d3a, формулы IA-8d3b, формулы IA-9d1a, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d2a, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d3a или формулы IA-9d3b A<sub>1</sub> представляет собой -CH<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-8d1a, формулы IA-8d1b, формулы IA-8d2a, формулы IA-8d2b, формулы IA-8d3a, формулы IA-8d3b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d3b A<sub>1</sub> представляет собой -C=O.

**[274]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-8d1a, формулы IA-8d1b, формулы IA-8d2a, формулы IA-8d2b, формулы IA-8d3a, формулы IA-8d3b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d3b A<sub>2</sub> представляет собой 3–8-членный гетероциклоалкил или 3–8-членный циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-8d1a, формулы IA-8d1b, формулы IA-8d2a, формулы IA-8d2b, формулы IA-8d3a, формулы IA-8d3b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d3b, A<sub>2</sub> представляет собой 3–8-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-8d1a, формулы IA-8d1b, формулы IA-8d2a, формулы IA-8d2b, формулы IA-8d3a, формулы IA-8d3b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d3b, A<sub>2</sub> представляет собой 3–8-членный циклоалкил.

**[275]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-8d1a, формулы IA-8d1b, формулы IA-8d2a, формулы IA-8d2b, формулы IA-8d3a, формулы IA-8d3b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d3b, A<sub>2</sub> представляет собой пиперидин, пиперазин, азетидин или пирролидин.

**[276]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-8d1a, формулы IA-8d1b, формулы IA-8d2a, формулы IA-8d2b, формулы IA-8d3a, формулы IA-8d3b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d3b, A<sub>2</sub>

представляет собой пиперидин. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-8d1a, формулы IA-8d1b, формулы IA-8d2a, формулы IA-8d2b, формулы IA-8d3a, формулы IA-8d3b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d3b, A<sub>2</sub> представляет собой пиперазин. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-8d1a, формулы IA-8d1b, формулы IA-8d2a, формулы IA-8d2b, формулы IA-8d3a, формулы IA-8d3b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d3b, A<sub>2</sub> представляет собой азетидин. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-8d1a, формулы IA-8d1b, формулы IA-8d2a, формулы IA-8d2b, формулы IA-8d3a, формулы IA-8d3b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d3b, A<sub>2</sub> представляет собой пирролидин.

**[277]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-8d1a, формулы IA-8d1b, формулы IA-8d2a, формулы IA-8d2b, формулы IA-8d3a, формулы IA-8d3b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d3b, A<sub>3</sub> представляет собой -CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> или -C=O. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-8d1a, формулы IA-8d1b, формулы IA-8d2a, формулы IA-8d2b, формулы IA-8d3a, формулы IA-8d3b, формулы IA-9d1a, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d2a, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d3a или формулы IA-9d3b A<sub>3</sub> представляет собой -CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-8d1a, формулы IA-8d1b, формулы IA-8d2a, формулы IA-8d2b, формулы IA-8d3a, формулы IA-8d3b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d3b A<sub>3</sub> представляет собой -C=O.

**[278]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-8d1a, формулы IA-8d1b, формулы IA-8d2a, формулы IA-8d2b, формулы IA-8d3a, формулы IA-8d3b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d3b A<sub>4</sub> представляет собой 3–8-членный гетероциклоалкил или 3–8-членный циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-8d1a, формулы IA-8d1b, формулы IA-8d2a, формулы IA-8d2b, формулы IA-8d3a, формулы IA-8d3b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d3b, A<sub>4</sub> представляет собой 3–8-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-8d1a, формулы IA-8d1b, формулы IA-8d2a, формулы IA-8d2b, формулы IA-8d3a, формулы IA-8d3b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d3b, A<sub>4</sub> представляет собой 3–8-членный циклоалкил.

**[279]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-8d1a, формулы IA-8d1b, формулы IA-8d2a, формулы IA-8d2b, формулы IA-8d3a, формулы IA-8d3b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d3b, A<sub>4</sub> представляет собой пиперидин, пиперазин, азетидин или пирролидин.

**[280]** В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-8d1a, формулы IA-8d1b, формулы IA-8d2a, формулы IA-8d2b, формулы IA-8d3a, формулы IA-8d3b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d3b, A<sub>4</sub> представляет собой пиперидин. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-8d1a, формулы IA-8d1b, формулы IA-8d2a, формулы IA-8d2b, формулы IA-8d3a, формулы IA-8d3b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d3b, A<sub>4</sub> представляет собой пиперазин. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-8d1a, формулы IA-8d1b, формулы IA-8d2a, формулы IA-8d2b, формулы IA-8d3a, формулы IA-8d3b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d3b, A<sub>4</sub> представляет собой азетидин. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IA-8d1a, формулы IA-8d1b, формулы IA-8d2a, формулы IA-8d2b, формулы IA-8d3a, формулы IA-8d3b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d3b, A<sub>4</sub> представляет собой пирролидин.

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

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

**[283]** Изотопические варианты соединений по изобретению (включая все подроды, описанные в настоящем документе) также рассматриваются в настоящем описании.

#### Фармацевтические композиции и способы введения

**[284]** Рассматриваемые фармацевтические композиции, как правило, готовят для получения терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению в качестве активного ингредиента или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства, сольвата, гидрата либо производного. При

необходимости фармацевтические композиции содержат его фармацевтически приемлемую соль и/или координационный комплекс и одно или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, носителей, включая инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, включая стерильный водный раствор, и различные органические растворители, усилители проницаемости, солубилизаторы и адъюванты.

**[285]** Рассматриваемые фармацевтические композиции можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более другими агентами, которые также обычно вводят в форме фармацевтических композиций. При необходимости одно или более соединений согласно настоящему изобретению и другой(-ие) агент(-ы) могут быть смешаны с препаратом, или оба компонента могут быть составлены в отдельные препараты для применения в комбинации отдельно или одновременно.

**[286]** В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений, представленных в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению составляет менее 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% или 0,0001% (или число в диапазоне, определенном любыми двумя числами выше, и включающем их), масс./масс., масс./об. или об./об.

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

**[288]** В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений по настоящему изобретению находится в диапазоне от приблизительно 0,0001% до

приблизительно 50%, от приблизительно 0,001% до приблизительно 40%, от приблизительно 0,01% до приблизительно 30%, от приблизительно 0,02% до приблизительно 29%, от приблизительно 0,03% до приблизительно 28%, от приблизительно 0,04% до приблизительно 27%, от приблизительно 0,05% до приблизительно 26%, от приблизительно 0,06% до приблизительно 25%, от приблизительно 0,07% до приблизительно 24%, от приблизительно 0,08% до приблизительно 23%, от приблизительно 0,09% до приблизительно 22%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 21%, от приблизительно 0,2% до приблизительно 20%, от приблизительно 0,3% до приблизительно 19%, от приблизительно 0,4% до приблизительно 18%, от приблизительно 0,5% до приблизительно 17%, от приблизительно 0,6% до приблизительно 16%, от приблизительно 0,7% до приблизительно 15%, от приблизительно 0,8% до приблизительно 14%, от приблизительно 0,9% до приблизительно 12%, от приблизительно 1% до приблизительно 10% масс./масс., масс./об. или об./об.

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

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

**[291]** В некоторых вариантах осуществления количество одного или более соединений по настоящему изобретению равно или составляет более 0,0001 г, 0,0002 г, 0,0003 г, 0,0004 г, 0,0005 г, 0,0006 г, 0,0007 г, 0,0008 г, 0,0009 г, 0,001 г, 0,0015 г, 0,002 г, 0,0025 г,

0,003 г, 0,0035 г, 0,004 г, 0,0045 г, 0,005 г, 0,0055 г, 0,006 г, 0,0065 г, 0,007 г, 0,0075 г, 0,008 г, 0,0085 г, 0,009 г, 0,0095 г, 0,01 г, 0,015 г, 0,02 г, 0,025 г, 0,03 г, 0,035 г, 0,04 г, 0,045 г, 0,05 г, 0,055 г, 0,06 г, 0,065 г, 0,07 г, 0,075 г, 0,08 г, 0,085 г, 0,09 г, 0,095 г, 0,1 г, 0,15 г, 0,2 г, 0,25 г, 0,3 г, 0,35 г, 0,4 г, 0,45 г, 0,5 г, 0,55 г, 0,6 г, 0,65 г, 0,7 г, 0,75 г, 0,8 г, 0,85 г, 0,9 г, 0,95 г, 1 г, 1,5 г, 2 г, 2,5, 3 г, 3,5, 4 г, 4,5 г, 5 г, 5,5 г, 6 г, 6,5 г, 7 г, 7,5 г, 8 г, 8,5 г, 9 г, 9,5 г или 10 г (или количество в диапазоне, заданном двумя значениями выше и включающем их).

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

**[293]** Соединения согласно настоящему изобретению эффективны в широком диапазоне дозировок. Например, при лечении взрослых людей примеры дозировок, которые могут быть использованы, представляют дозировки от 0,01 до 1000 мг, от 0,5 до 100 мг, от 1 до 50 мг в сутки и от 5 до 40 мг в сутки. Типичная дозировка составляет от 10 до 30 мг в сутки. Точная дозировка будет зависеть от пути введения, формы, в которой вводят соединение, субъекта, подлежащего лечению, массы тела субъекта, подлежащего лечению, и предпочтений и опыта лечащего врача.

**[294]** Фармацевтическая композиция изобретения, как правило, содержит активный ингредиент (например, соединение изобретения) по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и/или координационный комплекс и одно или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, носителей, включая, без ограничений, инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, солюбилизаторы и адьюванты.

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

#### Фармацевтические композиции для перорального введения

**[296]** В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая соединение по изобретению, и фармацевтический эксципиент, приемлемый для перорального введения.

**[297]** В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена твердая фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая: (i) эффективное количество соединения по изобретению; необязательно (ii) эффективное количество второго агента; и (iii) фармацевтический эксципиент, приемлемый для перорального

введения. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит: (iv) эффективное количество третьего агента.

**[298]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может представлять собой жидкую фармацевтическую композицию, приемлемую для перорального употребления. Фармацевтические композиции изобретения, приемлемые для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных дозированных форм, таких как капсулы, облатки или таблетки, или жидкости, или аэрозольные распылители, каждый из которых содержит предварительно заданное количество активного ингредиента в виде порошка или в гранулах, раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, эмульсии типа «масло в воде» или жидкой эмульсии типа «вода в масле». Такие дозированные формы могут быть получены любым из способов фармакологии, но все способы включают этап приведения активного ингредиента в контакт с носителем, который представляет собой один или более необходимых ингредиентов. По существу, композиции получают посредством непрерывного и равномерного примешивания активного ингредиента к жидким носителям, или мелкодисперсным твердым носителям, или обоим типам носителей и последующего (при необходимости) формования продукта с получением желательной композиции. Например, таблетка может быть приготовлена путем прессования или формования, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно получать путем прессования в подходящей машине активного ингредиента, находящегося в свободнотекущей форме, такой как порошок или гранулы, и необязательно перемешанного с эксципиентом, включая, без ограничений, связующее вещество, смазывающее вещество, инертный разбавитель и/или поверхностно-активное вещество или диспергирующий агент. Формованные таблетки можно получать путем формования в приемлемой машине смеси порошкообразного соединения, смоченной инертным жидким разбавителем.

**[299]** Настоящее изобретение дополнительно охватывает безводные фармацевтические композиции и дозированные формы, содержащие активный ингредиент, поскольку вода может способствовать разложению некоторых соединений. Например, вода может быть добавлена (например, 5%) в фармацевтической области в качестве средства моделирования длительного хранения для определения характеристик, таких как срок хранения или стабильность составов с течением времени. Безводные фармацевтические композиции и дозированные формы по настоящему изобретению, могут быть получены с использованием безводных ингредиентов или ингредиентов с низким содержанием влаги и в условиях низкого содержания влаги или низкой влажности. Фармацевтические

композиции и дозированные формы по настоящему изобретению, содержащие лактозу, могут быть выполнены безводными, если ожидается существенный контакт с влагой и/или влажностью во время изготовления, упаковки и/или хранения. Безводная фармацевтическая композиция может быть приготовлена и храниться таким образом, чтобы сохранялась ее безводная природа. Соответственно, безводные композиции могут быть упакованы с использованием материалов, которые, как известно, предотвращают воздействие воды, так что они могут быть включены в подходящие наборы рецептур. Примеры подходящей упаковки включают, без ограничений, герметично запечатанную фольгу, пластик или т. п., контейнеры с единичной дозой, блистерную упаковку и контурную упаковку.

**[300]** Активный ингредиент может быть скомбинирован в однородной смеси с фармацевтической несущей средой в соответствии с обычными техниками приготовления фармацевтических составов. Носитель можно применять в самом широком разнообразии форм в зависимости от формы препарата, требуемого для введения. При получении композиций для пероральной дозированной формы любую из обычных фармацевтических сред можно использовать в качестве таких носителей, как, например, вода, гликоли, масла, спирты, ароматизирующие агенты, консерванты, красители и т. п. в случае пероральных жидких препаратов (таких как, суспензии, растворы и эликсиры) или аэрозолей; или в случае пероральных твердых препаратов могут использоваться такие носители, как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества и вещества для улучшения распадаемости таблеток, в некоторых вариантах осуществления без применения лактозы. Например, в случае твердых пероральных препаратов подходящие носители включают порошки, капсулы и таблетки. При необходимости на таблетки можно наносить покрытие с применением стандартных водных или безводных методик.

**[301]** К связующим веществам, приемлемым для применения в фармацевтических композициях и дозированных формах, без ограничений, относятся кукурузный крахмал, картофельный крахмал или другие крахмалы, желатин, природная и синтетическая камеди, такие как гуммиарабик, альгинат натрия, альгиновая кислота, другие альгинаты, трагакантовая камедь, гуаровая камедь, целлюлоза и ее производные (например, этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, кальций-карбоксиметилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза), поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, предварительно желатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза и их смеси.

**[302]** К примерам наполнителей, приемлемых для применения в фармацевтических композициях и дозированных формах, описанных в настоящем документе, без ограничений, относятся тальк, карбонат кальция (например, гранулы или порошок), микрокристаллическая целлюлоза, порошок целлюлозы, декстраты, каолин, маннит, кремниевая кислота, сорбит, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и их смеси.

**[303]** Вещества для улучшения распадаемости таблеток можно использовать в композициях изобретения для получения таблеток, которые распадаются при воздействии водной среды. Слишком большое количество вещества для улучшения распадаемости таблеток может приводить к получению таблеток, которые могут распадаться во флаконе. Слишком малое количество может быть недостаточным для обеспечения распадаемости и, таким образом, может изменять скорость и степень высвобождения активного ингредиента(-ов) из дозированной формы. Таким образом, для образования дозированных форм соединений, описанных в настоящем документе, следует использовать достаточное количество вещества для улучшения распадаемости таблеток, которое не является ни слишком малым, ни слишком большими, следовательно, не оказывает негативного влияния на высвобождение активного(-ых) ингредиента(-ов). Применяемое количество вещества для улучшения распадаемости таблеток может изменяться в зависимости от типа состава и маршрута введения и может быть хорошо известно рядовым специалистам в данной области. В фармацевтической композиции может быть использовано от примерно 0,5 до примерно 15 процентов по массе вещества для улучшения распадаемости таблеток или от примерно 1 до примерно 5 процентов по массе вещества для улучшения распадаемости таблеток. К веществам для улучшения распадаемости таблеток, которые можно использовать для образования фармацевтических композиций и дозированных форм изобретения, без ограничений, относятся агар-агар, альгиновая кислота, карбонат кальция, микрокристаллическая целлюлоза, натрий-кроскармеллоза, кросповидон, полакрилин калия, натриевую соль гликолята крахмала, картофельный или тапиоковый крахмал, другие крахмалы, предварительно желатинизированный крахмал, другие крахмалы, глины, другие альгины, другие целлюлозы, камеди и их смеси.

**[304]** К смазывающим веществам, которые можно применять для образования фармацевтических композиций и дозированных форм изобретения, без ограничений, относятся стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, легкое минеральное масло, глицерин, сорбит, маннит, полиэтиленгликоль, другие гликоли, стеариновая кислота, лаурилсульфат натрия, тальк, гидрогенизированное растительное масло (например, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло,

оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, этилолеат, этиллауреат, агар и их смеси. Дополнительные смазывающие вещества включают, например, силоидный силикагель, коагулированный аэрозоль синтетического диоксида кремния или их смеси. Смазывающее вещество необязательно может быть добавлено в количестве менее чем примерно 1 процент по массе фармацевтической композиции.

**[305]** Если для перорального введения желательны водные суспензии и/или эликсиры, активный ингредиент в них может быть объединен с различными подсластителями или ароматизаторами, красящим веществом или красителями, и, если это необходимо, эмульгаторами и/или суспендирующими агентами вместе с такими разбавителями, как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин и их различные комбинации.

**[306]** Таблетки могут не иметь покрытия или на них известными методами может быть нанесено покрытие, замедляющее распадаемость и всасывание в желудочно-кишечном тракте, таким образом обеспечивая устойчивое действие в течение более длительного периода времени. Например, может использоваться замедляющий высвобождение материал, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Составы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, и при этом активный ингредиент смешан с водной или масляной средой, например арахисовым маслом, парафиновым маслом или оливковым маслом.

**[307]** Поверхностно-активное вещество, которое можно использовать для образования фармацевтических композиций и дозированных форм изобретения, включает, без ограничений, гидрофильные поверхностно-активные вещества, липофильные поверхностно-активные вещества и их смеси. Таким образом, можно использовать смесь гидрофильных поверхностно-активных веществ, можно использовать смесь липофильных поверхностно-активных веществ или можно использовать смесь по меньшей мере одного гидрофильного поверхностно-активного вещества и по меньшей мере одного липофильного поверхностно-активного вещества.

**[308]** Приемлемое гидрофильное поверхностно-активное вещество обычно может иметь значение HLB по меньшей мере 10, в то время как приемлемые липофильные поверхностно-активные вещества могут по существу иметь значение HLB, равное или менее чем примерно 10. Эмпирический параметр, используемый для определения относительной гидрофильности и гидрофобности неионных амфифильных соединений, представляет собой гидрофильно-липофильный баланс (значение «HLB»). Поверхностно-активные вещества с более низкими значениями HLB являются более липофильными или

гидрофобными и обладают большей растворимостью в маслах, тогда как поверхностно-активные вещества с более высокими значениями HLB являются более гидрофильными и обладают большей растворимостью в водных растворах.

**[309]** Гидрофильными поверхностно-активными веществами по существу считаются такие соединения, которые имеют значение HLB более чем примерно 10, а также анионные, катионные или цвиттер-ионные соединения, для которых шкала HLB обычно не применима. Аналогичным образом, липофильные (например, гидрофобные) поверхностно-активные вещества представляют собой соединения, имеющие значение HLB, равное или составляющее менее чем примерно 10. Однако значение HLB поверхностно-активного вещества является просто общим правилом, обычно используемым для получения состава промышленных, фармацевтических и косметических эмульсий.

**[310]** Гидрофильные поверхностно-активные вещества могут быть либо ионными, либо неионными. Приемлемые ионные поверхностно-активные вещества включают, без ограничений, алкиламмониевые соли; соли фузидовой кислоты; жирнокислотные производные аминокислот, олигопептидов и полипептидов; глицеридные производные аминокислот, олигопептидов и полипептидов; лецитины и гидрогенизированные лецитины; лизолецитины и гидрогенизированные лизолецитины; фосфолипиды и их производные; лизофосфолипиды и их производные; соли сложных эфиров карнитина и жирной кислоты; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докузат натрия; ациллактаты; сложные эфиры моно- и диацетилизованной винной кислоты моно- и диглицеридов; сукцинизированные моно- и диглицериды; сложные эфиры лимонной кислоты моно- и диглицеридов; и их смеси.

**[311]** В пределах вышеупомянутой группы ионные поверхностно-активные вещества включают в себя, в качестве примера, лецитины, лизолецитин, фосфолипиды, лизофосфолипиды и их производные; соли сложных эфиров карнитина и жирной кислоты; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докузат натрия; ациллактаты; сложные эфиры моно- и диацетилизованной винной кислоты моно- и диглицеридов; сукцинизированные моно- и диглицериды; сложные эфиры лимонной кислоты моно- и диглицеридов; и их смеси.

**[312]** Ионные поверхностно-активные вещества могут представлять собой ионизированные формы лецитина, лизолецитина, фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилглицерина, фосфатидной кислоты, фосфатидилсерина, лизофосфатидилхолина, лизофосфатидилэтаноламина, лизофосфатидилглицерина, лизофосфатидиновой кислоты, лизофосфатидилсерина, PEG-

фосфатидилэтаноламина, PVP-фосфатидилэтаноламина, сложных эфиров лактиловых жирных кислот, стеароил-2-лактилата, стеароиллактилата, сукцинилированных моноглицеридов, моно/диацетилированных эфиров винной кислоты моно/диглицеридов, эфиров лимонной кислоты моно/диглицеридов, холилсаркозина, капроата, каприлата, капрата, лаурата, мирилата, пальмитата, олеата, рицинолеата, линолеата, линолената, стеарата, лаурилсульфата, терацецилсульфата, докузата, лауроилкарнитинов, пальмитоилкарнитинов, миристоилкарнитинов и их солей и смеси.

**[313]** Гидрофильные неионные поверхностно-активные вещества могут включать, без ограничений, алкилглюкозиды; алкилмальтозиды; алкилтиоглюкозиды; лаурилмакроголглицериды; простые эфиры полиоксиалкилена и алкила, такие как простые эфиры полиэтиленгликоля и алкила; алкилфенолы полиоксиалкилена, такие как алкилфенолы полиэтиленгликоля; сложные эфиры полиоксиалкилена, алкилфенола и жирной кислоты, такие как моноэфиры жирных кислот с полиэтиленгликолем и диэфиры жирных кислот с полиэтиленгликолем; сложные эфиры полиэтиленгликоля, глицерина и жирной кислоты; сложные эфиры полиглицерина и жирной кислоты; сложные эфиры полиоксиалкилена, сорбитана и жирной кислоты, такие как сложные эфиры полиэтиленгликоля, сорбитана и жирной кислоты; гидрофильные продукты переэтерификации полиола с по меньшей мере одним членом группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, жирных кислот и стеролов; полиоксиэтиленстеролы, производные и их аналоги; полиоксиэтилированные витамины и их производные; блок-сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилена; и их смеси; сложный эфир полиэтиленгликоля, сорбитана и жирной кислоты и продукты гидрофильной переэтерификации полиола с по меньшей мере одним членом группы, состоящей из глицеридов, растительных масел и гидрогенизированных растительных масел. Полиол может представлять собой глицерин, этиленгликоль, полиэтиленгликоль, сорбит, пропиленгликоль, пентаэритритол или сахарид.

**[314]** Другие гидрофильно-неионогенные поверхностно-активные вещества включают, без ограничения, PEG-10 лаурат, PEG-12 лаурат, PEG-20 лаурат, PEG-32 лаурат, PEG-32 дилаурат, PEG-12 олеат, PEG-15 олеат, PEG-20 олеат, PEG-20 диолеат, PEG-32 олеат, PEG-200 олеат, PEG-400 олеат, PEG-15 стеарат, PEG-32 дистеарат, PEG-40 стеарат, PEG-100 стеарат, PEG-20 дилаурат, PEG-25 глицерилтриолеат, PEG-32 диолеат, PEG-20 глицериллаурат, PEG-30 глицериллаурат, PEG-20 глицерилстеарат, PEG-20 глицерилолеат, PEG-30 глицерилолеат, PEG-30 глицерилалаурат, PEG-40 глицериллаурат, PEG-40 пальмоядровое масло, PEG-50 гидрогенизированное касторовое масло, PEG-40 касторовое масло, PEG-35 касторовое масло, PEG-60 касторовое масло, PEG-40

гидрогенизированное касторовое масло, PEG-60 гидрогенизированное касторовое масло, PEG-60 кукурузное масло, PEG-6 капрат/каприлат глицериды, PEG-8 капрат/каприлат глицериды, полиглицерил-10 лаурат, PEG-30 холестерин, PEG-25 фитостерол, PEG-30 соевый стерол, PEG-20 триолеат, PEG-40 сорбитанолеат, PEG-80 сорбитана лаурат, полисорбат 20, полисорбат 80, POE-9 лауриловый эфир, POE-23 лауриловый эфир, POE-10 олеиловый эфир, POE-20 олеиловый эфир, POE-20 стеариловый эфир, токоферил PEG-100 сукцинат, PEG-24 холестерин, полиглицерил-10 олеат, Твин 40, Твин 60, моностеарат сахарозы, монолаурат сахарозы, монопальмитат сахарозы, ряд нонилфенолов PEG 10–100, ряд октилфенолов PEG 15–100 и поллоксамеры.

**[315]** Подходящие липофильные поверхностно-активные вещества включают только в качестве примера: жирные спирты; сложные эфиры глицерина и жирной кислоты; сложные эфиры ацетилированного глицерина и жирной кислоты; сложные эфиры жирных кислот и низшего спирта; сложные эфиры пропиленгликоля и жирной кислоты; сложные эфиры сорбитана и жирной кислоты; сложные эфиры полиэтиленгликоля, сорбитана и жирной кислоты; стеролы и производные стеролов; полиоксиэтилированные стеролы и производные стеролов; простые эфиры полиэтиленгликоля и алкила; сложные эфиры сахаров; простые эфиры сахаров; производные молочной кислоты моно- и диглицеридов; гидрофобные продукты переэтерификации полиола с по меньшей мере одним членом группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, жирных кислот и стеролов; маслорастворимые витамины / производные витаминов; и их смеси. В пределах этой группы предпочтительные липофильные поверхностно-активные вещества включают сложные эфиры глицерина и жирной кислоты, сложные эфиры пропиленгликоля и жирной кислоты и их смеси, или представляют собой гидрофобные продукты переэтерификации полиола с по меньшей мере одним членом группы, состоящей из растительных масел, гидрогенизированных растительных масел и триглицеридов.

**[316]** В одном варианте осуществления композиция может содержать солюбилизатор для обеспечения хорошей растворимости и/или растворения соединения настоящего изобретения и сведения к минимуму осаждения соединения настоящего изобретения. Это может быть особенно важно для композиций, не предназначенных для перорального применения, например, композиций для инъекций. Также солюбилизатор может быть добавлен для повышения растворимости гидрофильного лекарственного средства и/или других компонентов, таких как поверхностно-активные вещества, или для поддержания композиции в качестве стабильного или гомогенного раствора либо дисперсии.

**[317]** Примеры подходящих солюбилизаторов включают, без ограничений, следующие: спирты и полиолы, такие как этанол, изопропанол, бутанол, бензиловый спирт, этиленгликоль, пропиленгликоль, бутандиолы и их изомеры, глицерин, пентаэритрит, сорбит, маннит, транскутол, диметилизосорбид, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлоза и другие производные целлюлозы, циклодекстрины и производные циклодекстрина; простые эфиры полиэтиленгликолей, имеющие среднечисленную молекулярную массу от примерно 200 до примерно 6000, такие как простой эфир ПЭГ тетрагидрофурфурилового спирта (гликофуrol) или метокси ПЭГ; амиды и другие азотсодержащие соединения, такие как 2-пирролидон, 2-пиперидон,  $\epsilon$ -капролактam, n-алкилпирролидон, N-гидроксиалкилпирролидон, N-алкилпиперидон, N-алкилкапролактam, диметилацетамид и поливинилпирролидон; сложные эфиры, такие как этилпропионат, трибутилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, этилбутират, триацетин, моноацетат пропиленгликоля, диацетат пропиленгликоля,  $\epsilon$ -капролактон и его изомеры,  $\delta$ -валеролактон и его изомеры,  $\beta$ -бутиролактон и его изомеры; и другие солюбилизаторы, известные в данной области, такие как диметилацетамид, диметилизосорбид, N-метилпирролидон, монооктаноин, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля и воду.

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

**[319]** Количество солюбилизатора, которое может быть включено, не имеет четких ограничений. Количество заданного солюбилизатора может быть ограничено биологически приемлемым количеством, которое может быть легко определено специалистами в данной области. В некоторых случаях может быть выгодно включать количества солюбилизаторов, намного превышающие биологически приемлемые количества, например, для получения максимальной концентрации лекарственного средства, при этом избыток солюбилизатора удаляют перед обеспечением композиции субъекта с использованием традиционных методик, таких как дистилляция или выпаривание. Таким образом, в случае наличия солюбилизатор может иметь массовое

соотношение 10%, 25%, 50%), 100% или до примерно 200% по массе из расчета на общую массу лекарственного средства и других эксципиентов. При необходимости также можно использовать очень небольшие количества солубилизатора, такие как 5%, 2%, 1%) или даже менее. Как правило, солубилизатор может присутствовать в количестве от примерно 1% до примерно 100%, чаще всего от примерно 5% до примерно 25% по массе.

**[320]** Композиция может дополнительно включать одну или более фармацевтически приемлемых добавок и эксципиентов. Такие добавки и эксципиенты включают, без ограничений, агенты для снижения вязкости, противовспенивающие вещества, буферные вещества, полимеры, антиоксиданты, консерванты, хелатирующие агенты, модуляторы вязкости, тонирующие вещества, ароматизаторы, красители, отдушки, замутнители, суспендирующие агенты, связующие вещества, наполнители, пластификаторы, смазочные средства и их смеси.

**[321]** Кроме того, в композицию может быть включена кислота или основание для облегчения обработки, повышения стабильности или по другим причинам. Примеры фармацевтически приемлемых оснований включают аминокислоты, сложные эфиры аминокислот, гидроксид аммония, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидрокарбонат натрия, гидроксид алюминия, карбонат кальция, гидроксид магния, алюмосиликат магния, синтетический силикат алюминия, синтетический гидрокальцит, гидроксид магния-алюминия, диизопропилэтиламин, этаноламин, этилендиамин, триэтаноламин, триэтиламин, триизопропаноламин, триметиламин, трис(гидроксиметил)аминометана (ТРИС) и т. п. Также приемлемыми являются основания, которые представляют собой соли фармацевтически приемлемой кислоты, такой как уксусная кислота, акриловая кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, алкансульфоновая кислота, аминокислоты, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, борная кислота, масляная кислота, угольная кислота, лимонная кислота, жирные кислоты, муравьиная кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, гидрохиносульфоновая кислота, изоаскорбиновая кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, щавелевая кислота, парабромфенилсульфоновая кислота, пропионовая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, дубильная кислота, винная кислота, тиогликолевая кислота, толуолсульфоновая кислота, мочевая кислота и т. п. Также могут быть использованы соли многоосновных кислот, таких как фосфат натрия, гидрофосфат натрия и дигидрофосфат натрия. Если основание представляет собой соль, катион может представлять собой любой удобный и фармацевтически приемлемый катион, такой как аммоний, щелочные металлы, щелочноземельные металлы и т. п.

Пример может включать, без ограничений, натрий, калий, литий, магний, кальций и аммоний.

**[322]** Приемлемые кислоты представляют собой фармацевтически приемлемые органические или неорганические кислоты. Примеры приемлемых неорганических кислот включают хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, иодистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, борную кислоту, фосфорную кислоту и т. п. Примеры приемлемых органических кислот включают уксусную кислоту, акриловую кислоту, адипиновую кислоту, альгиновую кислоту, алкансульфоновые кислоты, аминокислоты, аскорбиновую кислоту, бензойную кислоту, борную кислоту, масляную кислоту, угольную кислоту, лимонную кислоту, жирные кислоты, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, глюконовую кислоту, гидрохиносульфоновую кислоту, изоаскорбиновую кислоту, молочную кислоту, малеиновую кислоту, металсульфоновую кислоту, щавелевую кислоту, парабромфенилсульфоновую кислоту, пропионовую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, дубильную кислоту, винную кислоту, тиогликолевую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, мочевую кислоту и т. п.

#### Фармацевтические композиции для инъекций.

**[323]** В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена фармацевтическая композиция для инъекций, содержащая соединение по настоящему изобретению, и фармацевтический эксципиент, приемлемый для инъекций. Компоненты и количества агентов в композициях соответствуют описанным в настоящем документе.

**[324]** Формы, в которые могут быть включены новые композиции по настоящему изобретению для введения путем инъекции, включают водные или масляные суспензии или эмульсии с кунжутным маслом, кукурузным маслом, хлопковым маслом или арахисовым маслом, а также эликсиры, маннит, декстрозу, или стерильный водный раствор и аналогичные фармацевтические носители.

**[325]** Водные растворы в солевом растворе также обычно применяют для инъекций. Также может быть использован этанол, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и т. п. (и их подходящие смеси), производные циклодекстрина и растительные масла. Надлежащую текучесть можно обеспечить, например, посредством применения веществ для создания оболочки, таких как лецитин, для поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии, а также посредством применения поверхностно-активных веществ. Предотвращение воздействия микроорганизмов может

быть достигнуто различными антибактериальными и противогрибковыми агентами, например парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой, тимеросалом и т. п.

**[326]** Стерильные растворы для инъекций получают путем включения соединения по настоящему изобретению в требуемое количество в подходящем растворителе с различными другими ингредиентами, как указано выше, при необходимости с последующей стерилизацией фильтрованием. По существу дисперсии получают посредством введения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильную несущую среду, которая содержит основную дисперсионную среду и другие требуемые ингредиенты из числа перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций определенные желаемые способы приготовления представляют собой методики вакуумной сушки и сублимационной сушки, в результате которых из предварительно стерилизованного фильтрацией раствора образуется порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный нужный ингредиент.

*Фармацевтические композиции для местной (например, трансдермальной) доставки*

**[327]** В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена фармацевтическая композиция для трансдермальной доставки, содержащая соединение по настоящему изобретению, и фармацевтический эксципиент, приемлемый для трансдермальной доставки.

**[328]** Композиции настоящего изобретения могут быть составлены в препараты в твердых, полужидких или жидких формах, подходящих для локального или местного введения, такие как гели, водорастворимые желе, кремы, лосьоны, суспензии, пены, порошки, суспензии, мази, растворы, масла, пасты, суппозитории, распылители, эмульсии, растворы солевые растворы, растворы на основе диметилсульфоксида (DMSO). Как правило, носители с более высокими плотностями способны обеспечивать область с длительным воздействием активных ингредиентов. Напротив, композиция раствора может обеспечивать более быстрое воздействие активного ингредиента на выбранную область.

**[329]** Фармацевтические композиции также могут содержать подходящие твердые или гелефазные носители либо эксципиенты, которые представляют собой соединения, обеспечивающие повышенное проникновение или способствующие доставке терапевтических молекул через барьер проницаемости рогового слоя кожи. Существует множество этих улучшающих проникновение молекул, известных специалистам в области составов для местного применения.

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

**[331]** С другим взятым в качестве примера составом для применения в способах настоящего изобретения используют устройства для трансдермальной доставки («пластыри»). Такие трансдермальные пластыри можно применять для обеспечения непрерывной или прерывистой инфузии соединения настоящего изобретения в контролируемых количествах с другим агентом или без него.

**[332]** Структура и применение трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических агентов хорошо известны в данной области техники. См., например, патент США № 5,023,252, 4,992,445 и 5,001,139. Такие пластыри могут быть созданы для непрерывной, пульсирующей доставки фармацевтических агентов или доставки по мере необходимости.

#### Фармацевтические композиции для ингаляции

**[333]** Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях либо их смесях, а также порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать приемлемые фармацевтически приемлемые эксципиенты, как описано выше. Предпочтительно композиции вводят пероральным или назальным респираторным способом для получения местного или системного эффекта. Композиции в фармацевтически приемлемых растворителях можно небулизировать путем использования инертных газов. Небулизованные растворы можно вдыхать непосредственно из небулизирующего устройства, или же небулизирующее устройство может быть прикреплено к лицевой маске или дыхательному аппарату с перемежающимся положительным давлением. Раствор, суспензию или порошкообразные композиции можно вводить, предпочтительно перорально или назально, из устройств, которые доставляют состав надлежащим образом.

#### Другие фармацевтические композиции

**[334]** Фармацевтические композиции также могут быть получены из композиций, описанных в настоящем документе, и одного или более фармацевтически приемлемых

эксципиентов, подходящих для сублингвального, трансбуккального, ректального, внутрикостного, интраокулярного, интраназального, эпидурального или интраспинального введения. Приготовление таких фармацевтических композиций хорошо известны в данной области техники. См., например, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 20037ybg; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remingtons Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999); все из которых полностью включены в настоящий документ путем ссылки.

**[335]** Введение соединений или фармацевтической композиции настоящего изобретения можно осуществлять любым способом, который позволяет доставлять соединения к месту действия. Эти способы включают в себя пероральные пути, интрадуоденальные пути, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутримышечную, внутрисосудистую, внутрибрюшинную или инфузию), местное введение (например, трансдермальное нанесение), ректальное введение, посредством местной доставки с помощью катетера или стента или путем ингаляции. Соединения также можно вводить интраадипозно или интратекально.

**[336]** В некоторых вариантах осуществления соединения или фармацевтические композиции по настоящему изобретению вводят внутривенной инъекцией.

**[337]** Количество вводимого соединения будет зависеть от субъекта, проходящего лечение, тяжести расстройства или состояния, скорости введения, фармакокинетики соединения и решения лечащего врача. Однако эффективная дозировка находится в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 100 мг на кг массы тела в сутки, предпочтительно от примерно 1 до примерно 35 мг/кг/сутки, в однократных или разделенных дозах. Для человека массой 70 кг это количество составляет от примерно 0,05 до 7 г/сутки, предпочтительно от примерно 0,05 до примерно 2,5 г/сутки. В некоторых случаях уровни дозировки ниже нижнего предела вышеуказанного диапазона могут быть более чем достаточными, тогда как в других случаях можно использовать более крупные дозы без какого-либо вредного побочного эффекта, например, путем разделения таких больших доз на несколько меньших доз для введения в течение суток.

**[338]** В некоторых вариантах осуществления композицию изобретения вводят в виде однократной дозы.

**[339]** Как правило, такое введение будет осуществляться путем инъекции, например внутривенной инъекции, для быстрого введения агента. Однако при необходимости можно использовать другие пути. Также возможно применение однократной дозы соединения по настоящему изобретению для лечения острого состояния.

**[340]** В некоторых вариантах осуществления композицию изобретения вводят в виде нескольких доз. Дозирование может выполняться приблизительно один раз, два раза, три раза, четыре раза, пять раз, шесть раз или более шести раз в сутки. Дозирование может выполняться около одного раза в месяц, один раз в две недели, один раз в неделю или один раз в два дня. В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению и другой агент вводят вместе от примерно одного раза в сутки до примерно 6 раз в сутки. В другом варианте осуществления введение соединения по настоящему изобретению и агента продолжается менее примерно 7 дней. В еще одном варианте осуществления введение продолжается более чем около 6, 10, 14, 28 дней, двух месяцев, шести месяцев или одного года. В некоторых случаях непрерывное дозирование достигается и сохраняется столько, сколько необходимо.

**[341]** Введение соединений по настоящему изобретению может продолжаться столько, сколько необходимо. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению вводят в течение более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 или 28 дней. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению вводят в течение менее 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 дня. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению вводят постоянно на постоянной основе, например, для лечения хронических эффектов.

**[342]** Эффективное количество соединения по настоящему изобретению можно вводить либо в виде одной, либо в виде нескольких доз любым из принятых способов введения агентов, имеющих аналогичные полезные свойства, включая ректальный, трансбуккальный, интраназальный и трансдермальный пути, внутриартериальную инъекцию, внутривенно, внутрибрюшинно, парентерально, внутримышечно, подкожно, перорально, местно или в качестве ингалятора.

**[343]** Композиции по настоящему изобретению также могут быть доставлены посредством устройства с пропиткой или с покрытием, такого как стент, например, из цилиндрического полимера, вводимого в артерию. Такой способ введения может, например, способствовать предотвращению или уменьшению интенсивности рестеноза после процедур, таких как баллонная ангиопластика. Не ограничиваясь какой-либо теорией, соединения по настоящему изобретению могут замедлять или ингибировать миграцию и пролиферацию гладких мышечных клеток в артериальной стенке, которые

способствуют рестенозу. Соединение по настоящему изобретению можно вводить, например, посредством местной доставки из каркаса стента, из стента-трансплантата, из трансплантатов или из покрытия либо оболочки стента. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению смешивают с матрицей. Такая матрица может представлять собой полимерную матрицу и может служить для связывания соединения со стентом. Полимерные матрицы, подходящие для такого применения, включают, например, полиэфиры на основе лактона или сополиэфиры, такие как полилактид, поликапролактонгликолид, полиортоэфиры, полиангидриды, полиаминокислоты, полисахариды, полифосфазены, поли(простой эфир-сложный эфир) сополимеры (например, PEO-PLLA); полидиметилсилоксан, поли(этилен-винилацетат), полимеры или сополимеры на основе акрилата (например, полигидроксиэтилметилметакрилат, поливинилпирролидинон), фторированные полимеры, такие как политетрафторэтилен и сложные эфиры целлюлозы. Приемлемые матрицы могут быть неразлагаемыми или могут разлагаться с течением времени, высвобождая соединение или соединения. Соединения по настоящему изобретению могут быть нанесены на поверхность стента различными способами, такими как покрытие погружением/центрифугированием, покрытие распылением, покрытие погружением и/или покрытие кистью. Эти соединения могут быть нанесены в растворителе, и растворителю может быть обеспечено выпаривание с образованием слоя соединения на стенте. В альтернативном варианте осуществления соединения может быть размещено в корпусе стента или трансплантата, например, в микроканалах или микропорах. При имплантации соединения диффундирует за пределы корпуса стента для вступления в контакт со стенкой артерии. Такие стенты могут быть получены путем погружения стента, изготовленного с возможностью содержания таких микропор или микроканалов, в раствор соединения по настоящему изобретению в подходящем растворителе с последующим испарением растворителя. Избыток лекарственного средства на поверхности стента может быть удален посредством дополнительной кратковременной промывки растворителем. В других дополнительных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению могут быть ковалентно связаны со стентом или трансплантатом. Может быть использован ковалентный линкер, который разлагается *in vivo*, что приводит к высвобождению соединения по настоящему изобретению. Для такой цели можно использовать любую биолабильную связь, такую как сложный эфир, амидные или ангидридные связи. Соединения по настоящему изобретению могут дополнительно вводиться интраваскулярно из баллона, применяемого в ангиопластике. Для уменьшения

рестеноза также может проводиться экстрагируемое введение соединений через перикард или посредством адвентивного применения составов изобретения.

**[344]** Различные устройства для стентирования, которые могут быть использованы в соответствии с описанием, описаны, например, в следующих документах, все из которых включены в настоящий документ путем ссылки: патент США № 5451233; патент США № 5040548; патент США № 5061273; патент США № 5496346; патент США № 5292331; патент США № 5674278; патент США № 3657744; патент США № 4739762; патент США № 5195984; патент США № 5292331; патент США № 5674278; патент США № 5879382; патент США № 6344053.

**[345]** Соединения по изобретению могут вводиться в дозировках. В данной области техники известно, что из-за вариабельности фармакокинетики соединения между разными субъектами необходимо индивидуализировать режим дозирования для оптимальной терапии. Дозирование соединения по настоящему изобретению можно получить посредством обычных экспериментов в свете настоящего описания.

**[346]** Если соединение по настоящему изобретению вводят в композиции, содержащей один или более агентов, и агент имеет более короткий период полувыведения, чем соединение по изобретению, единичные дозы агента и соединения по изобретению можно соответствующим образом регулировать.

**[347]** Рассматриваемая фармацевтическая композиция может, например, иметь форму, подходящую для перорального введения в виде таблетки, капсулы, пилюли, порошка, составов с замедленным высвобождением, раствора, суспензии, для парентеральной инъекции в виде стерильного раствора, суспензии или эмульсии, для местного введения в виде мази или крема или для ректального введения в виде суппозитория.

Фармацевтическая композиция может быть в единичных дозированных формах, подходящих для однократного введения точных доз. Фармацевтическая композиция будет включать обычный фармацевтический носитель или эксципиент и соединение в соответствии с изобретением в качестве активного ингредиента. Кроме того, она может включать другие лекарственные или фармацевтические агенты, носители, адъюванты и т. д.

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

### Способы применения

**[348]** Способ обычно включает в себя введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одной описанной в настоящем документе фармацевтической композиции. Терапевтически эффективное количество рассматриваемой комбинации соединений может варьироваться в зависимости от предполагаемого применения (*in vitro* или *in vivo*) или субъекта и состояния заболевания, подлежащего лечению, например, массы тела и возраста субъекта, тяжести патологического состояния, способа введения и т. п., которое может быть легко определено рядовыми специалистами в данной области. Термин также относится к дозе, которая индуцирует конкретный ответ в клетках-мишенях, например, снижение пролиферации или нисходящей регуляции активности белка-мишени. Конкретная доза будет варьироваться в зависимости от конкретных выбранных соединений, требуемого режима дозирования, независимо от того, вводят ли соединение в комбинации с другими соединениями, временем введения, тканью, в которую оно вводится, и физической системой доставки, в которой оно переносится.

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

**[350]** В определенном варианте осуществления в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение биспецифической формулы, для применения при деградации целевого белка в клетке.

**[351]** В определенном варианте осуществления способ деградации целевого белка включает введение в клетку терапевтически эффективного количества биспецифического соединения или фармацевтически приемлемой соли, где соединение является эффективным для деградации целевого белка.

**[352]** В определенном варианте осуществления в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение биспецифической формулы, для применения при лечении или профилактике заболевания или нарушения, в котором играют роль SMARCA2 и/или SMARCA4.

**[353]** В определенном варианте осуществления в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение биспецифической формулы, для применения при лечении или предупреждении заболевания или расстройства, в котором играют роль мутации SWI/SNF.

**[354]** В определенном варианте осуществления целевые белки представляют собой SMARCA2, SMARCA4 и/или PB1.

**[355]** В определенном варианте осуществления целевой белковый комплекс представляет собой SWI/SNF в клетке.

**[356]** В определенном варианте осуществления заболевания или расстройства, зависящие от SMARCA2 или SMARCA4, включают рак.

**[357]** В определенном варианте осуществления заболевания или расстройства, зависящие от комплекса SWI/SNF, включают рак.

**[358]** Примеры видов рака, которые можно лечить соединениями по настоящему изобретению либо отдельно, либо в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным противораковым средством, включают плоскоклеточную карциному, базальноклеточную карциному, аденокарциному, гепатоцеллюлярную карциному и почечно-клеточную карциному, рак мочевого пузыря, кишечника, молочной железы, шейки матки, толстой кишки, пищевода, головы, почки, печени, легкого, шеи, яичника, поджелудочной железы, предстательной железы и желудка; лейкоз; доброкачественные и злокачественные лимфомы, в частности лимфому Беркитта и неходжкинскую лимфому; доброкачественные и злокачественные меланомы; миелопролиферативные заболевания; саркомы, включая саркому Юинга, гемангиосаркому, саркому Капоши, липосаркому, миосаркому, периферическую нейроэпителиому, синовиальную саркому, глиому, астроцитому, олигодендроглиому, эпендимому, глиобластому, нейробластому, ганглионеврому, ганглиоглиому, медуллобластому, опухоли эпифиза, менингиомы, менингеальные саркомы, нейрофибромы и шванномы; рак кишечника, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак шейки матки, рак матки, рак легких, рак яичников, рак яичек, рак щитовидной железы, астроцитому, рак пищевода, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак печени, рак толстой кишки рак, меланому; карциносаркому, болезнь Ходжкина, опухоль Вильмса и тератокарциному.

**[359]** В некоторых вариантах осуществления рак, который можно лечить с использованием соединений по настоящему изобретению, включает, например, острый лимфобластный лейкоз Т-линии (Т-ОЛЛ), лимфобластную лимфому Т-линии (Т-ЛЛ), периферическую Т-клеточную лимфому, Т-клеточный лейкоз у взрослых, пре-В-ОЛЛ, пре-В-лимфому, большую В-клеточную лимфому, лимфому Беркитца, В-клеточный ОЛЛ, ОЛЛ с положительной филадельфийской хромосомой и положительный ХМЛ с филадельфийской хромосомой.

**[360]** В еще одном варианте осуществления рак представляет собой SMARCA2 и/или SMARCA4-зависимый рак.

**[361]** В определенном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение биспецифической формулы, для применения при заболеваниях или расстройствах, зависящих от SMARCA2 и/или SMARCA4, и представляет собой рак.

**[362]** Соединения по настоящему изобретению, а также содержащие их фармацевтические композиции можно вводить для лечения любого из описанных заболеваний, отдельно или в комбинации с медицинской терапией. Виды медицинской терапии включают, например, хирургическое вмешательство и лучевую терапию (например, гамма-излучение, лучевую терапию нейтронными пучками, лучевую терапию пучками электронов, протонную терапию, брахитерапию, системные радиоактивные изотопы).

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

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

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

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

#### Комбинированные виды терапии

**[367]** Для лечения онкологических заболеваний и других пролиферативных заболеваний соединения по настоящему изобретению можно применять в комбинации с химиотерапевтическими агентами, агонистами или антагонистами ядерных рецепторов или другими антипролиферативными агентами. Соединения по настоящему изобретению также можно применять в комбинации с медицинской терапией, такой как хирургическое вмешательство или лучевая терапия, например, гамма-излучение, лучевая терапия нейтронными пучками, лучевая терапия пучками электронов, протонная терапия, брахитерапия и системные радиоактивные изотопы. Примеры подходящих химиотерапевтических агентов включают любые из следующих агентов: абареликс, алдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, полностью транс-ретиноевая кислота, алтретамин, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназа, азацитидин, бендамустин, бевацизумаб, бексаротен, блеомицин, бортезомби, бортезомиб, бусульфан внутривенно, бусульфан перорально, калустерон, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, циклофосфамид,

цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, далтепарин натрия, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, денилейкин, денилейкин-дифтитокс, доцетаксел, доксорубицин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, экземестан, фентанилцитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб озогамин, гозерелина ацетат, гистрелина ацетат, ибритутумаб тиуксетан, идарубицин, ифофосфамид, иматиниба мезилат, интерферон альфа 2а, иринотекан, лапатиниба дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролида ацетат, левамизол, ломустин, меклоретамин, мегестрола ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, митомицин С, митотан, митоксантрон, нандролон фенопропионат, неларабин, нофетумомаб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, панобиностат, панитумомаб, пегаспаргаза, пегфилграстим, династрия пеметрексед, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, хинакрин, расбуриказа, ритуксимаб, руксолитиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниба малеат, тестол, темомазифен талидомид, тиогуанин, тиотепа, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, урациловый иприт, валрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин, воринстат и золедронат.

**[368]** В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с терапевтическим агентом, нацеленным на эпигенетический регулятор. Примеры эпигенетических регуляторов включают ингибиторы бромдомена, ингибиторы гистоновых лизин-метилтрансфераз, ингибиторы гистоновых аргинин-метилтрансфераз, ингибиторы гистондеметиلاзы, ингибиторы гистондеацетилазы, ингибиторы гистонацетилазы и ингибиторы метилтрансферазы ДНК. Ингибиторы гистондеацетилазы включают, например, воринстат. Ингибиторы гистоновых аргинин-метилтрансфераз включают ингибиторы протеинаргининметилтрансфераз (PRMT), такие как PRMT5, PRMT1 и PRMT4. Ингибиторы метилтрансферазы ДНК включают ингибиторы DNMT1 и DNMT3.

**[369]** Для лечения рака и других пролиферативных заболеваний соединения по данному изобретению можно применять в комбинации с таргетными терапиями, включая ингибиторы янус-киназы (например, руксолитиниб), ингибиторы PI3-киназы, включая селективные ингибиторы PI3K-дельта и ингибиторы широкого спектра PI3K, ингибиторы MEK, ингибиторы циклинзависимой киназы, включая ингибиторы CDK4/6 и ингибиторы CDK9, ингибиторы BRAF, ингибиторы mTOR, ингибиторы протеосом (например, бортезомиб, карфилзомиб), ингибиторы HDAC (например, панобиностат, воринстат), ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, дексаметазон, ингибиторы бромдомена и экстратерминального домена (BET), ингибиторы ВТК (например, ибрутиниб,

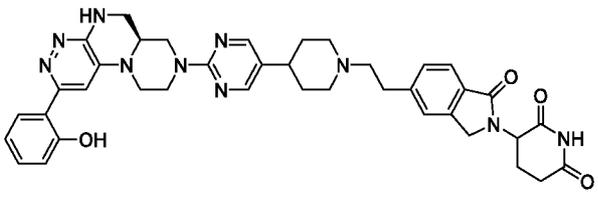
акалабрутиниб), ингибиторы BCL2 (например, венетоклакс), двойные ингибиторы семейства BCL2 (например, BCL2 /BCLxL), ингибиторы PARP, ингибиторы FLT3 или ингибиторы LSD1.

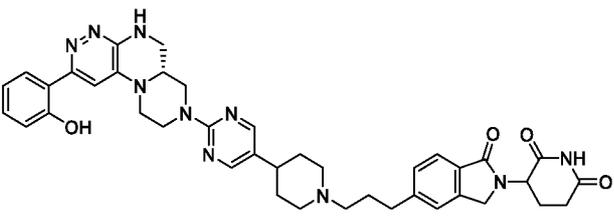
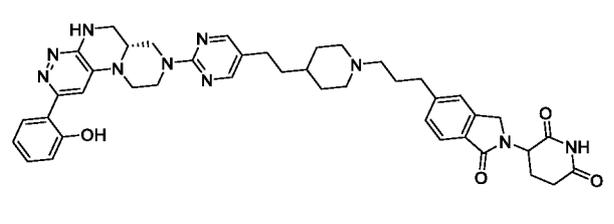
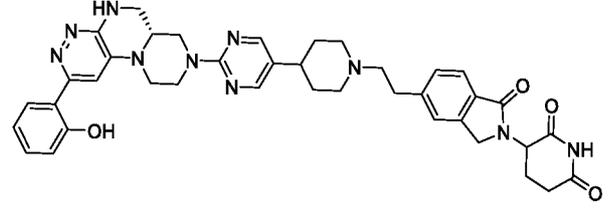
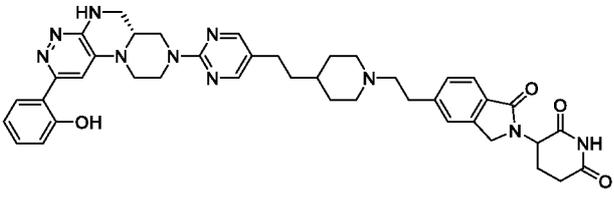
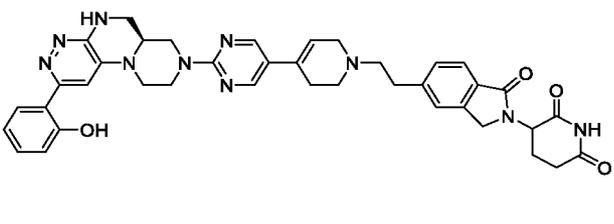
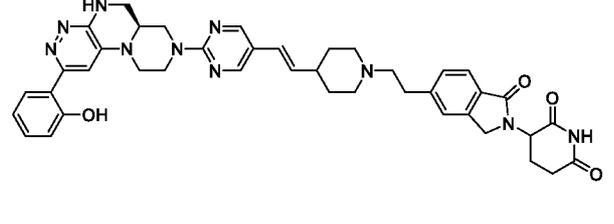
**[370]** В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1, например, моноклональное антитело к PD-1. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб (также известный как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

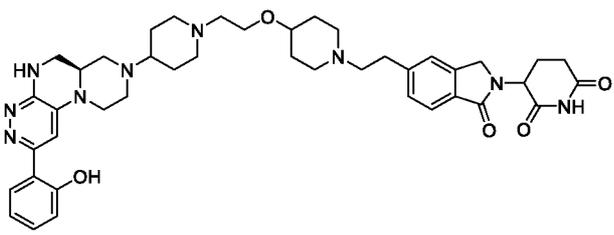
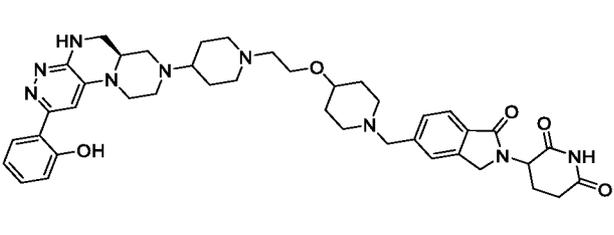
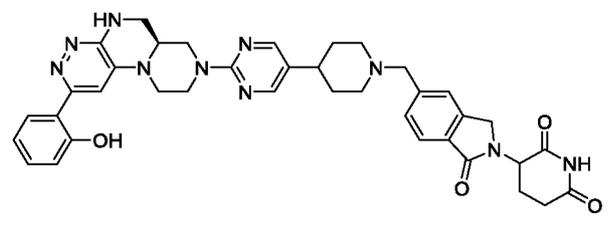
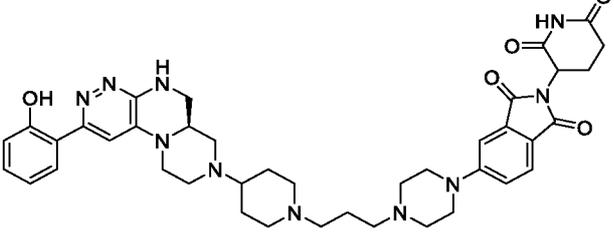
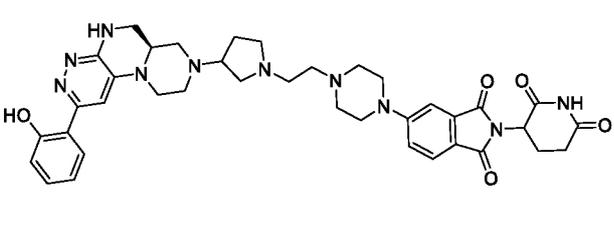
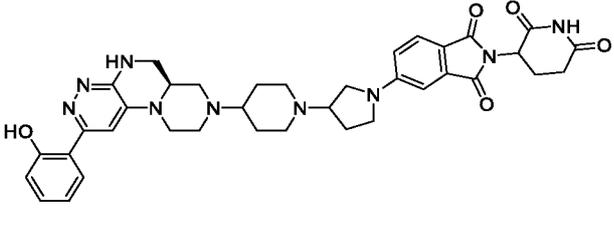
**[371]** В некоторых вариантах осуществления агент представляет собой алкилирующий агент, ингибитор протеосом, кортикостероид или иммуномодулирующий агент. Примеры алкилирующего агента включают циклофосфамид (CY), мелфалан (MEL) и бендамустин. В некоторых вариантах осуществления ингибитор протеосом представляет собой карфилзомиб. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид представляет собой дексаметазон (DEX). В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующий агент представляет собой линалидомид (LEN) или помалидомид (POM).

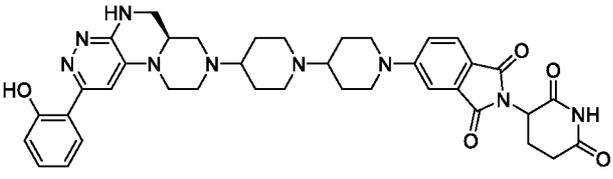
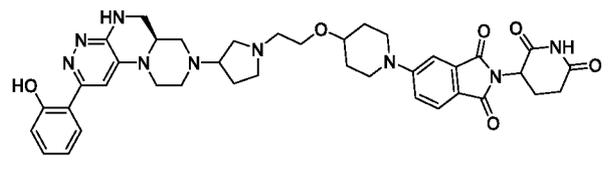
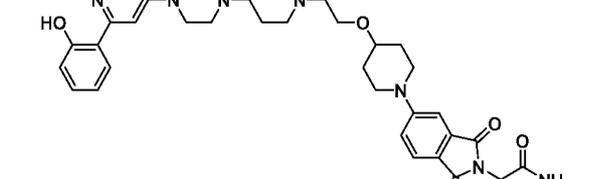
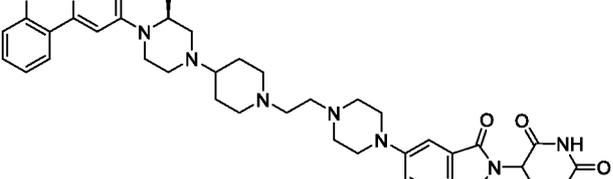
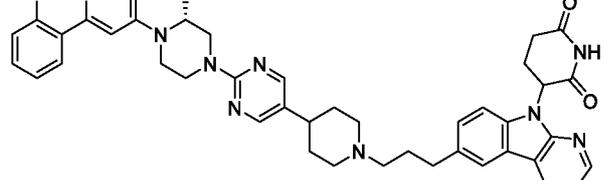
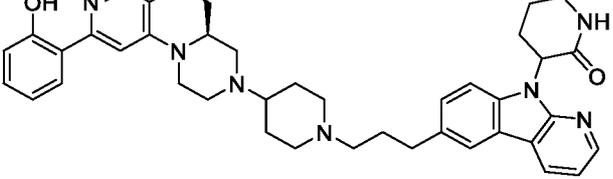
**[372]** Соединения по настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, соединения, показанные в таблице

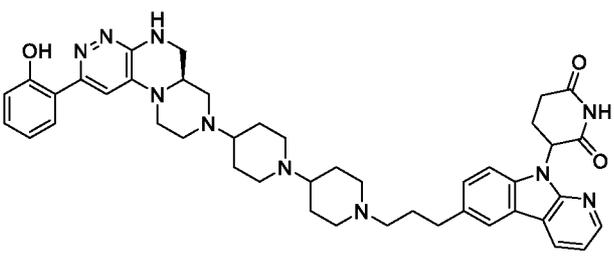
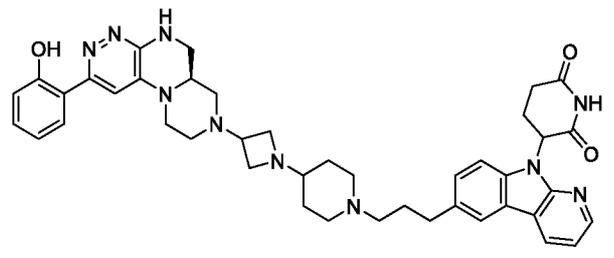
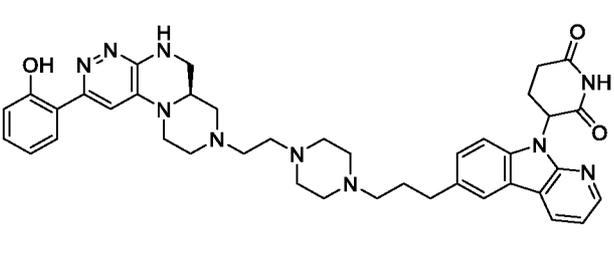
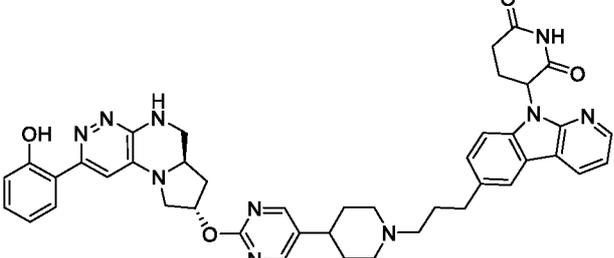
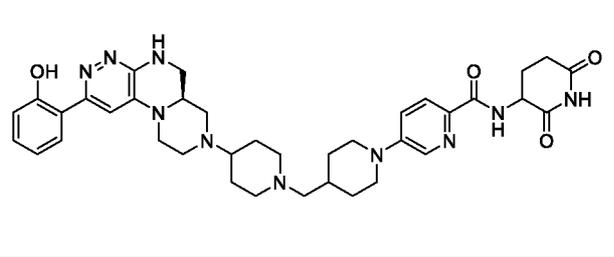
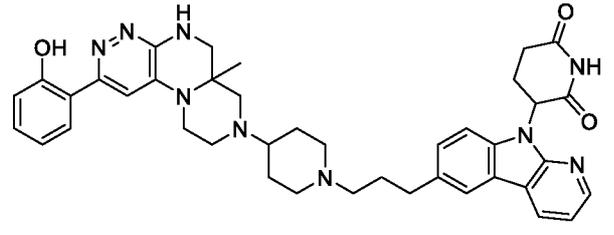
**Таблица 1. Соединения**

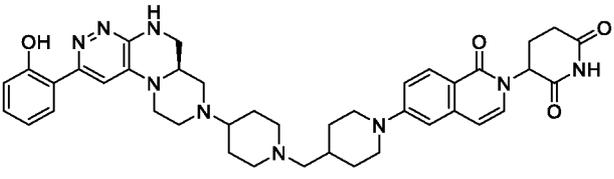
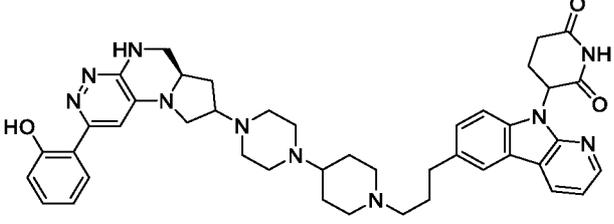
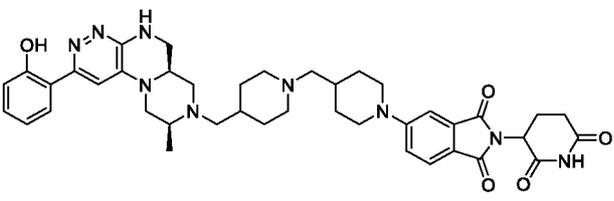
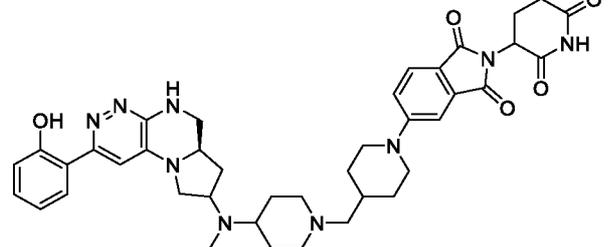
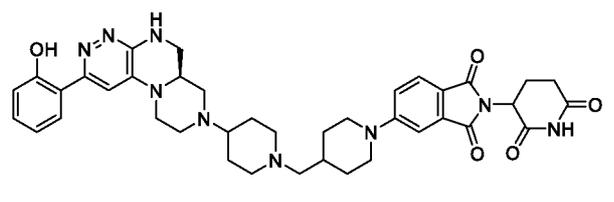
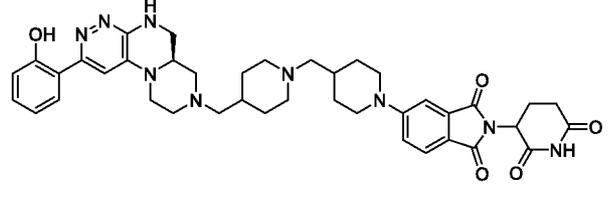
Пример	Структура	Название
1		3-(5-(2-(4-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

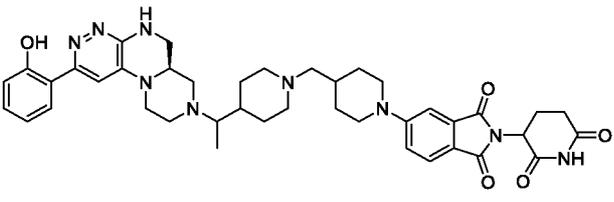
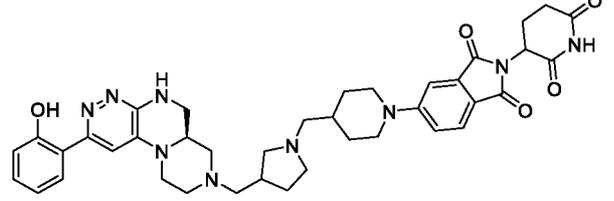
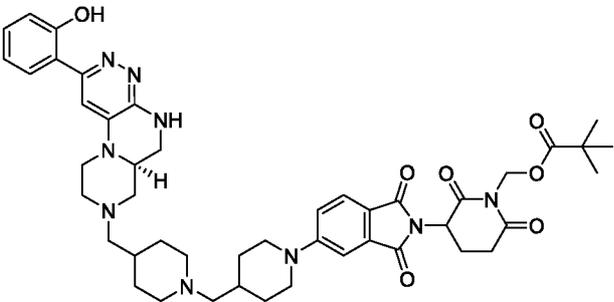
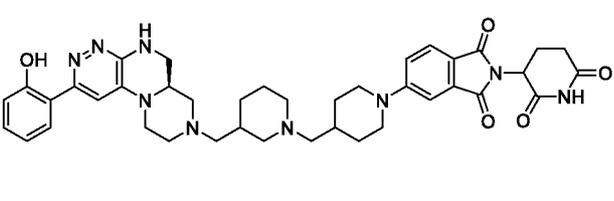
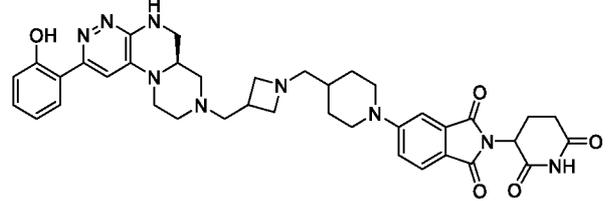
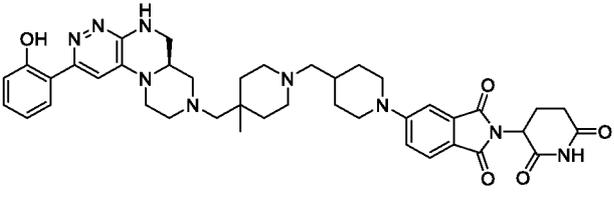
Пример	Структура	Название
2		<p>3-(5-(3-(4-(2-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)пиперидин-1-ил)пропил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
3		<p>3-(5-(3-(4-(2-(2-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)этил)пиперидин-1-ил)пропил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
4		<p>3-(5-(2-(4-(2-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
5		<p>3-(5-(2-(4-(2-(2-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)этил)пиперидин-1-ил)этил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
6		<p>3-(5-(2-(4-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)этил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
7		<p>3-(5-(2-(4-((E)-2-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)винил)пиперидин-1-ил)этил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>

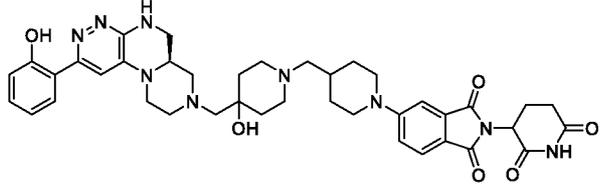
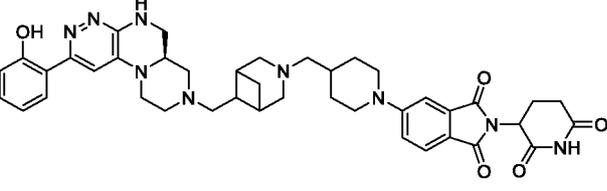
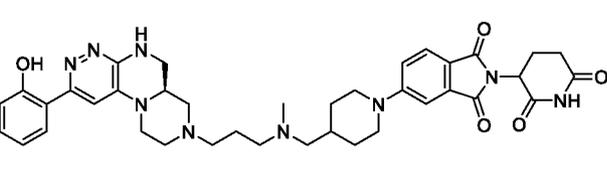
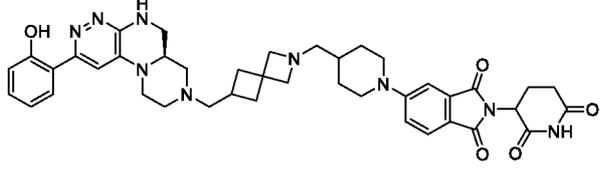
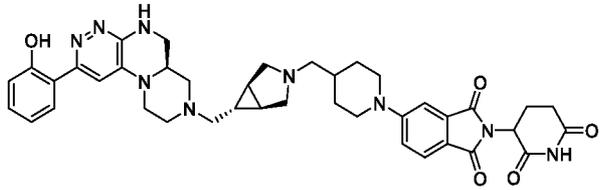
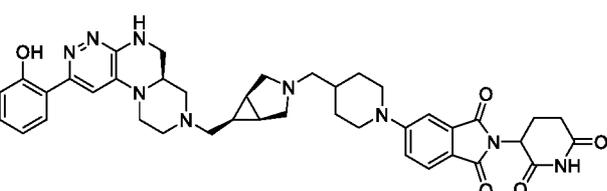
Пример	Структура	Название
8		<p>3-(5-(2-(4-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этоксипиперидин-1-ил) этил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
9		<p>3-(5-(4-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этоксипиперидин-1-ил)метил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
10		<p>3-(5-(4-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
11		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
12		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(2-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
13		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пирролидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>

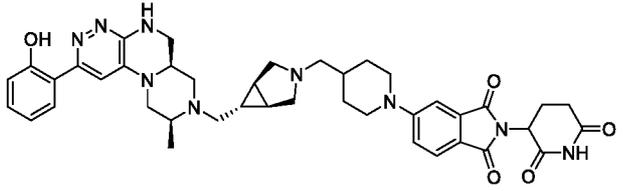
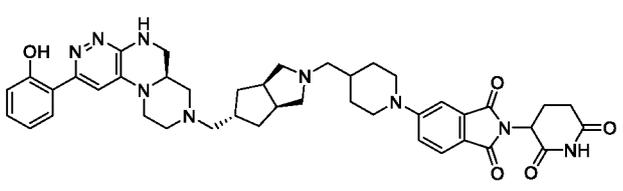
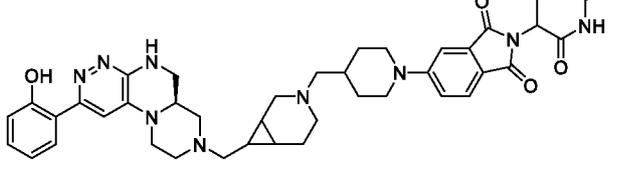
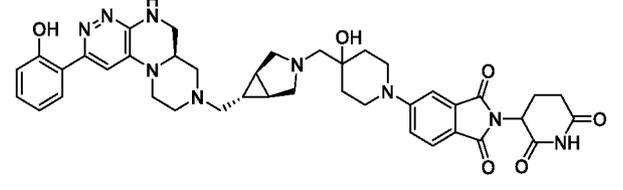
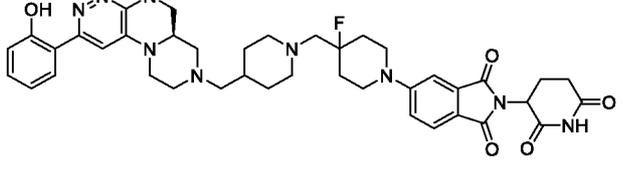
Пример	Структура	Название
14		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
15		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(2-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)этоксипиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
16		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этоксипиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
17		<p>3-(6-(4-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
18		<p>3-(6-(3-(4-(2-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)пиперидин-1-ил)пропил)-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил) пиперидин-2,6-дион</p>
19		<p>3-(6-(3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропил)-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион</p>

Пример	Структура	Название
20		<p>3-(6-(3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)пропил)-9Н-пиридо[2,3-б]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
21		<p>3-(6-(3-(4-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)азетидин-1-ил)пиперидин-1-ил)пропил)-9Н-пиридо[2,3-б]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
22		<p>3-(6-(3-(4-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)пиперазин-1-ил)пропил)-9Н-пиридо[2,3-б]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
23		<p>3-(6-(3-(4-(2-(((6aR, 8S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,8,9-гексагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)окси)пиримидин-5-ил)пиперидин-1-ил)пропил)-9Н-пиридо[2,3-б]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
24		<p>N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиколинамид</p>
25		<p>3-(6-(3-(4-(2-(2-гидроксифенил)-6а-метил-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропил)-9Н-пиридо[2,3-б]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион</p>

Пример	Структура	Название
26		<p>3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
27		<p>3-(6-(3-(4-(4-((6aR)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,8,9-гексагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пропил)-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
28		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((6aS,9S)-2-(2-гидроксифенил)-9-метил-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
29		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((4-((6aR)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,8,9-гексагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
30		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
31		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>

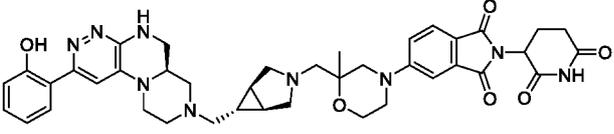
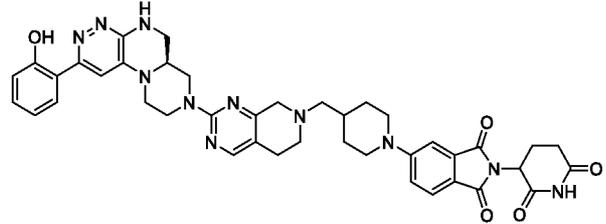
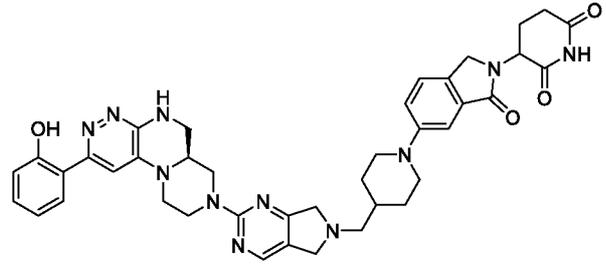
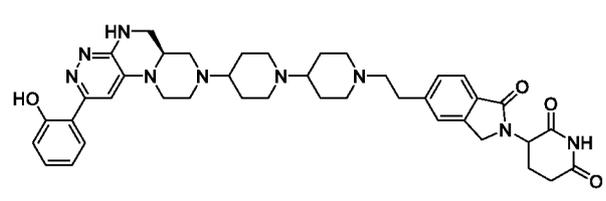
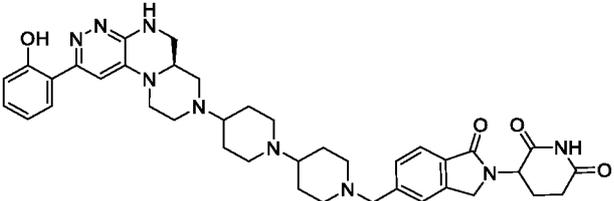
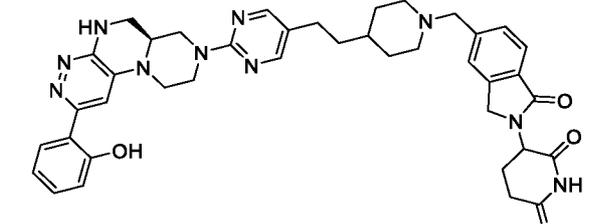
Пример	Структура	Название
32		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(4-(1-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
33		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пирролидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
34		<p>(3-(5-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-ил)метилпивалат</p>
35		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
36		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)азетидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
37		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-4-метилпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>

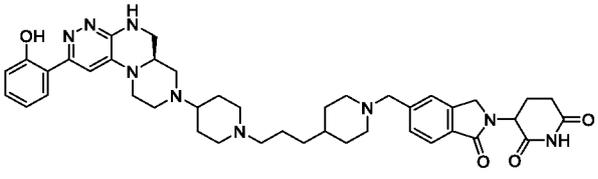
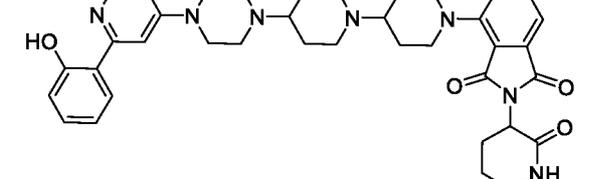
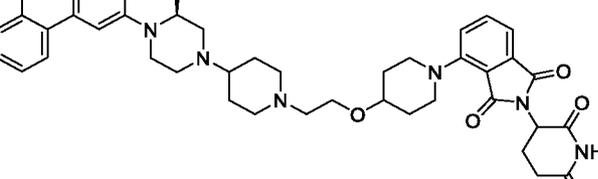
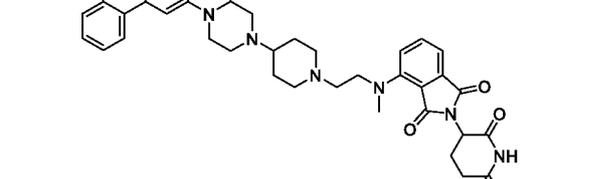
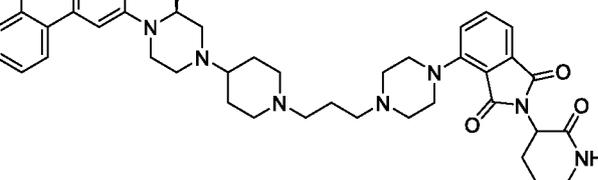
Пример	Структура	Название
38		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-гидрокси-4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
39		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабicyclo[3.1.1]гептан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
40		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пропил)(метил)амино)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
41		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
42		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабicyclo[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
43		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабicyclo[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>

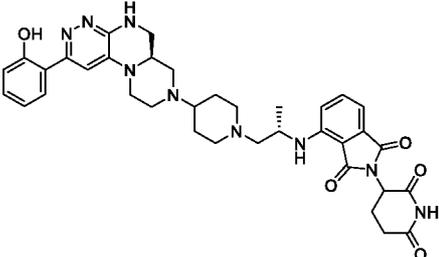
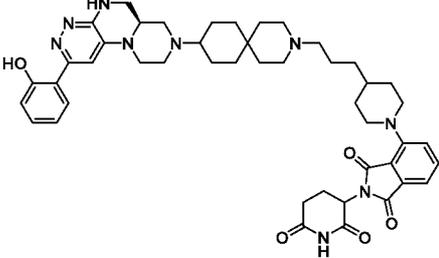
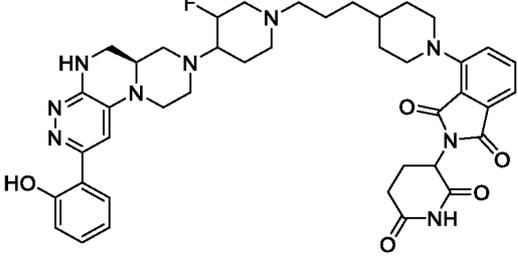
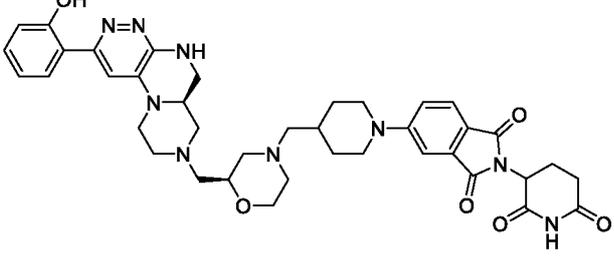
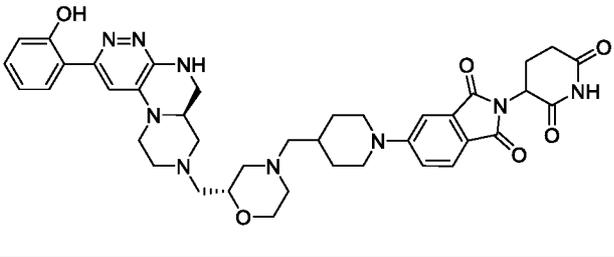
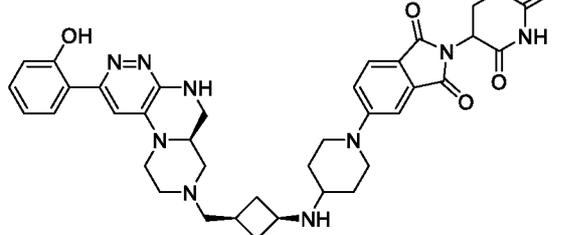
Пример	Структура	Название
44		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((6aS,9S)-2-(2-гидроксифенил)-9-метил-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
45		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((3aR,5s,6aS)-5-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
46		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((7-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
47		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-гидрокси-4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
48		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-фтор-4-(((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>

Пример	Структура	Название
49		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-(((1R,5S,6S)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)морфолино)изоиндолин-1,3-дион</p>
50		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-гидрокси-4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
51		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((S)-2-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)морфолино)изоиндолин-1,3-дион</p>
52		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((R)-2-(((1R,5S,6S)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)морфолино)изоиндолин-1,3-дион</p>
53		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(8-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>

Пример	Структура	Название
54		<p>3-(6-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((6aS,9S)-2-(2-гидроксифенил)-9-метил-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
55		<p>5-(4,4-дифтор-3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
56		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-4-метилпиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
57		<p>3-(5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((6aS,9S)-2-(2-гидроксифенил)-9-метил-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
58		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-d]пиримидин-6-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>

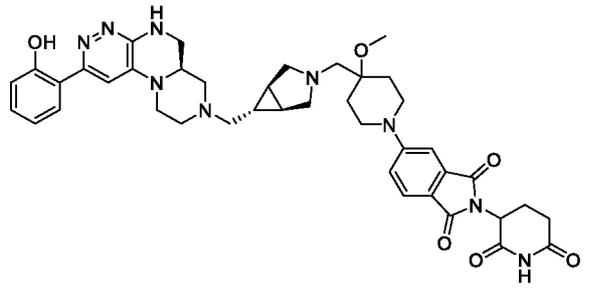
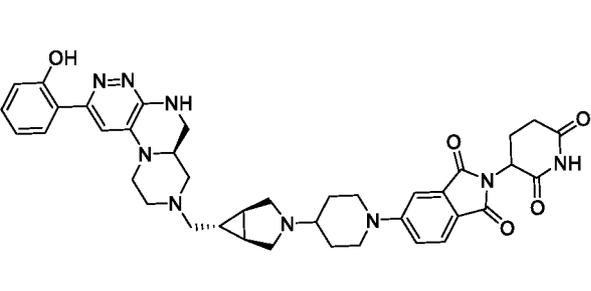
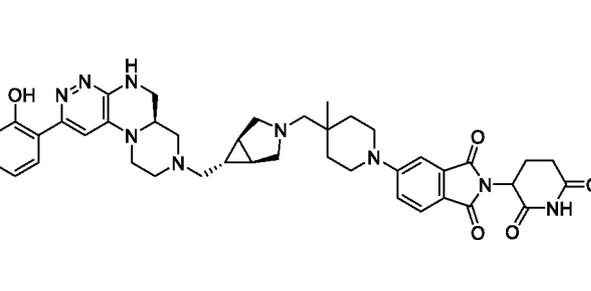
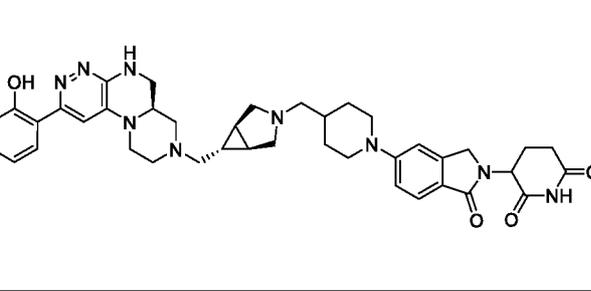
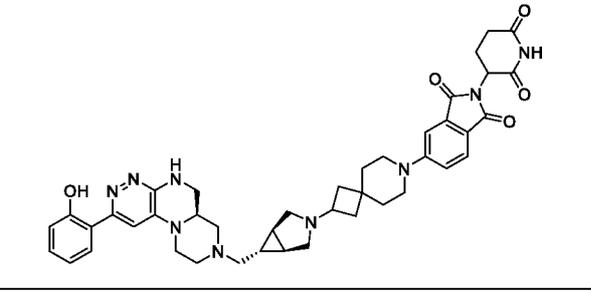
Пример	Структура	Название
59		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-2-метилморфолино)изоиндолин-1,3-дион</p>
60		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-5,8-дигидропиридо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
61		<p>3-(6-(4-((2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
62		<p>3-(5-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)этил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
63		<p>3-(5-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)метил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
64		<p>3-(5-(4-(2-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)этил)пиперидин-1-ил)метил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>

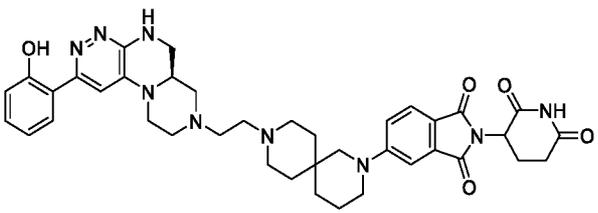
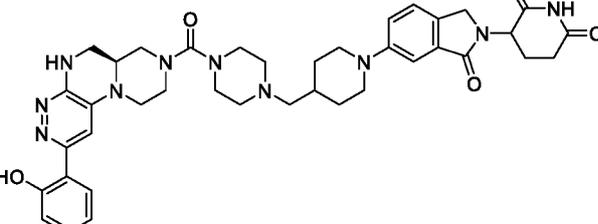
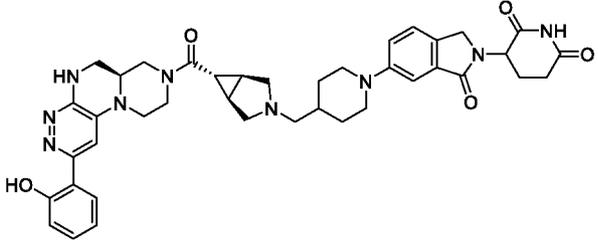
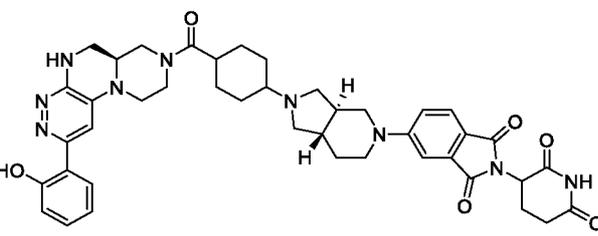
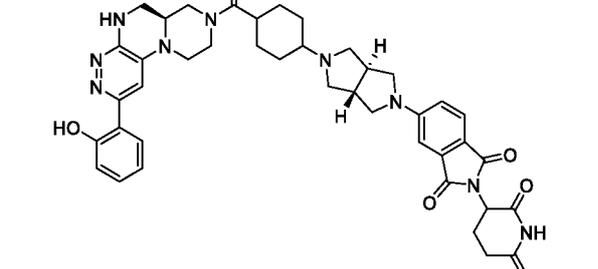
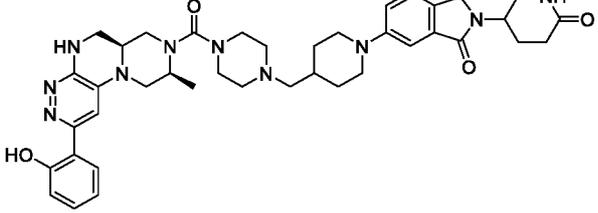
Пример	Структура	Название
65		3-(5-(4-(3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропил)пиперидин-1-ил)метил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
66		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)изоиндолин-1,3-дион
67		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этоксипиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион
68		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этил)(метил)амино)изоиндолин-1,3-дион
69		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-(3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион
70		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропил)амино)изоиндолин-1,3-дион

Пример	Структура	Название
71		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(((S)-1-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)изоиндолин-1,3-дион</p>
72		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-(3-(9-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-ил)пропил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
73		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-(3-(3-фтор-4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
74		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((S)-2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)морфолино)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
75		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((R)-2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)морфолино)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
76		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1R,3s)-3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)циклобутил)амино)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>

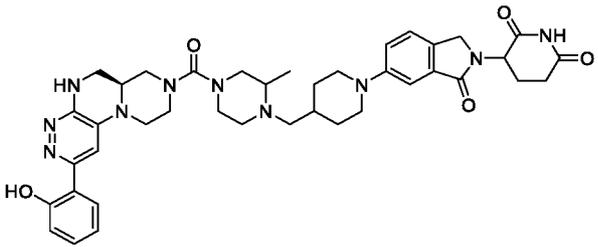
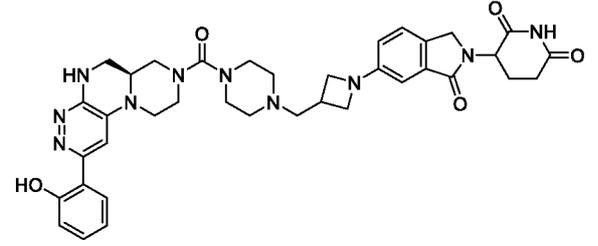
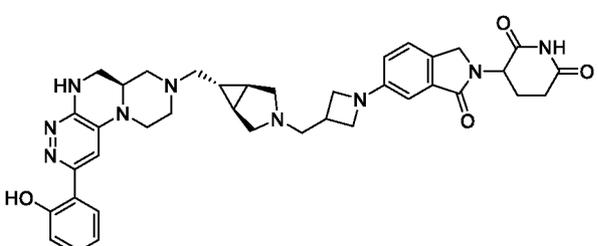
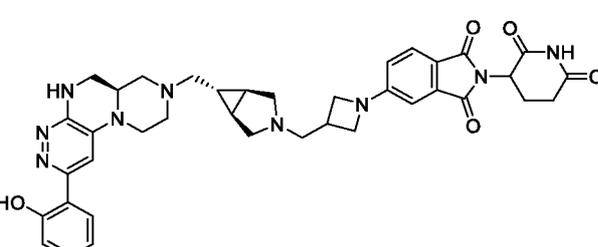
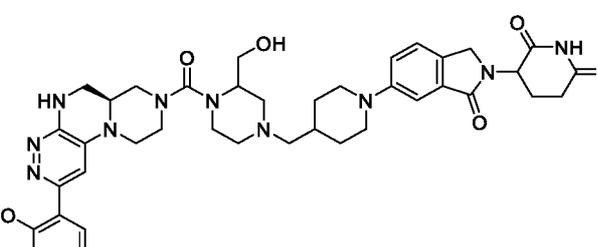
Пример	Структура	Название
77		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1S,3R)-3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)циклобутил)амино)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
78		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1R,3s)-3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)циклобутил)амино)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
79		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-(((S)-2-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)морфолино)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
80		<p>(6aS)-N-(1-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбоксамид</p>
81		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
82		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-(((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>

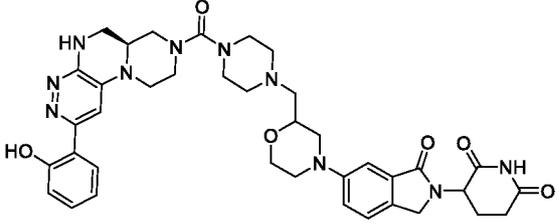
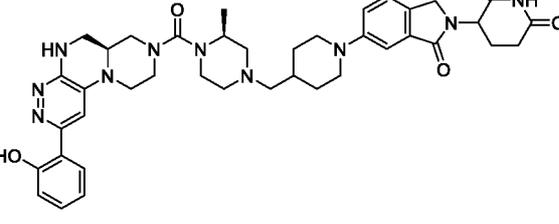
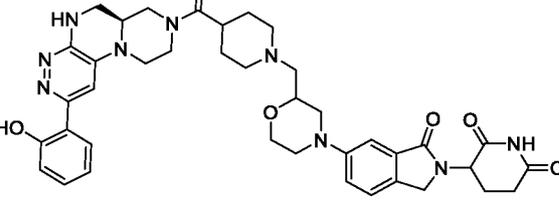
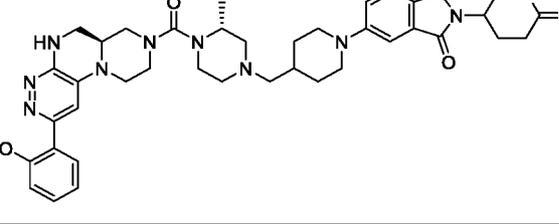
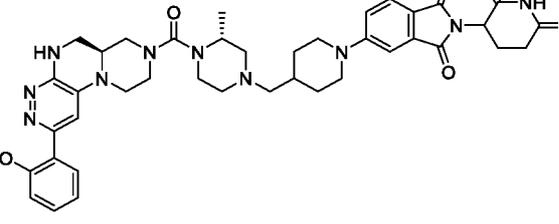
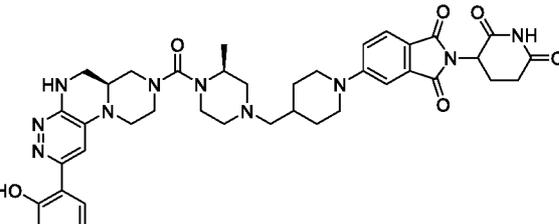
Пример	Структура	Название
83		<p>1-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил (6aS)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбоксилат</p>
84		<p>3-(5-(4-(((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
85		<p>1-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил (6aS)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбоксилат</p>
86		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-(((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
87		<p>3-(5-(4-(((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-1,4-дiazепан-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
88		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-3,3-диметилпиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>

Пример	Структура	Название
89		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабцикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-4-метоксипиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
90		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабцикло[3.1.0]гексан-3-ил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
91		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабцикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-4-метилпиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
92		<p>3-(5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабцикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
93		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабцикло[3.1.0]гексан-3-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>

Пример	Структура	Название
94		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(9-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил) этил)-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-2-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
95		<p>3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
96		<p>3-(6-(4-(((1R,5S,6r)-6-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3-азабисцикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
97		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3aS,7aS)-2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил) циклогексил)октагидро-5H-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
98		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3aS,6aS)-5-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил) циклогексил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
99		<p>3-(6-(4-(4-(6aS,9S)-2-(2-гидроксифенил)-9-метил-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>

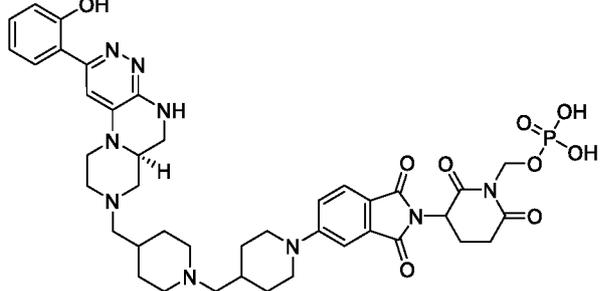
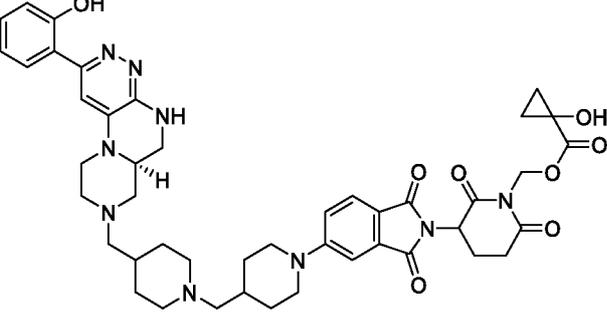
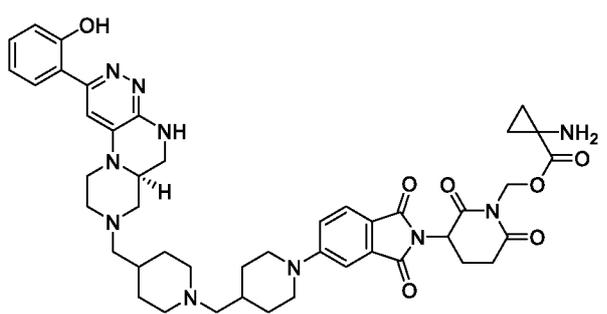
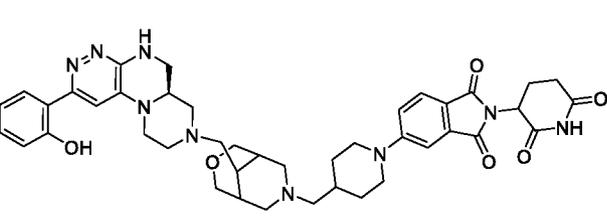
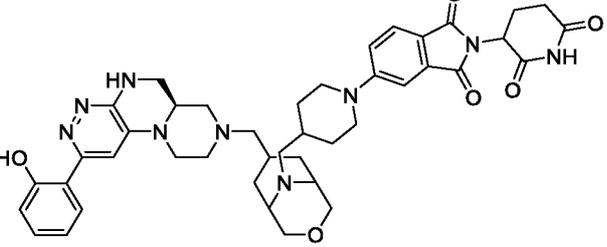
Пример	Структура	Название
100		3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
101		3-(6-(4-(6-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-2,6-дизаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
102		3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
103		3-(6-(4-((3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3,8-дизабцикло[3.2.1]октан-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
104		3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
105		3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3,3-диметилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

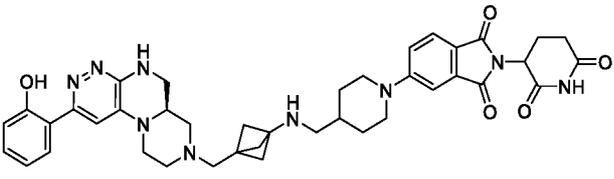
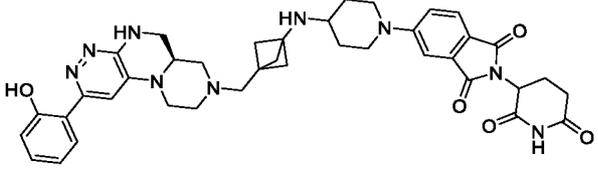
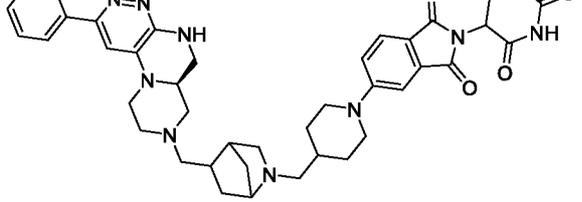
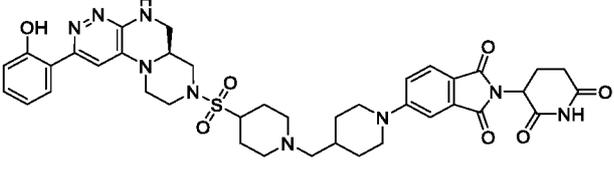
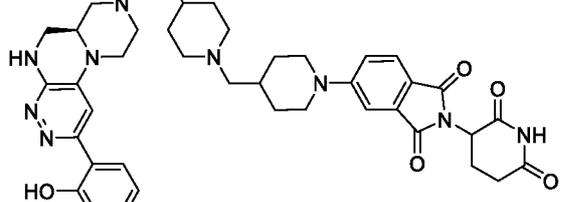
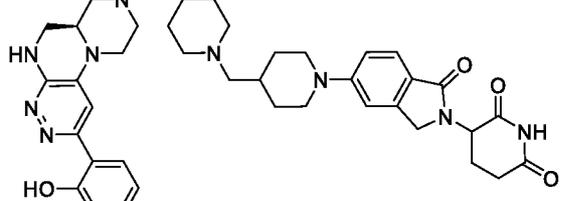
Пример	Структура	Название
106		3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-2-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
107		3-(6-(3-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
108		3-(6-(3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабicyclo[3.1.0]гексан-3-ил)метил)азетидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
109		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабicyclo[3.1.0]гексан-3-ил)метил)азетидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион
110		3-(6-(4-((3-(гидроксиметил)-4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

Пример	Структура	Название
111		<p>3-(6-(2-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)метил) морфолино)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
112		<p>3-(6-(4-(((S)-4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
113		<p>3-(6-(2-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-1-ил)метил) морфолино)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
114		<p>3-(6-(4-(((R)-4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
115		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((R)-4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
116		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>

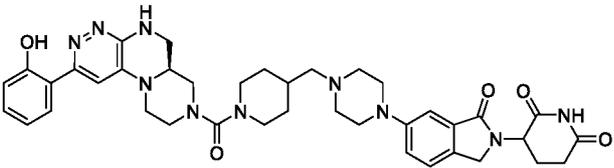
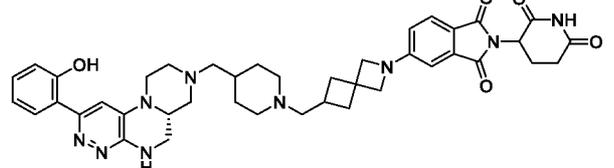
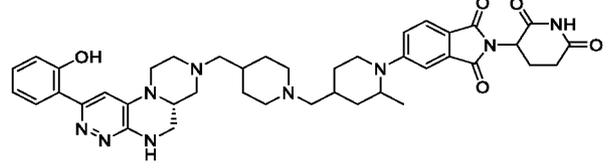
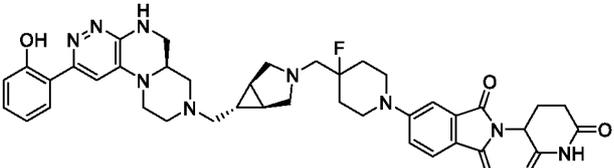
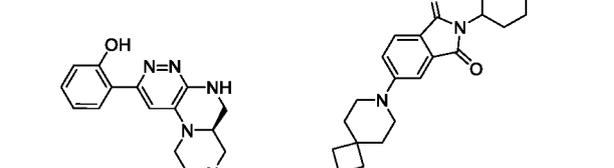
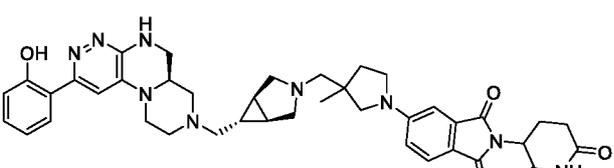
Пример	Структура	Название
117		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)морфолино)изоиндолин-1,3-дион</p>
118		<p>3-(6-(1-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
119		<p>3-(6-(4-(2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
120		<p>3-(6-(1-(2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
121		<p>3-(6-(4-(3-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
122		<p>3-(6-(1-(3-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>

Пример	Структура	Название
123		<p>(3-(4-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-ил)метилпивалат</p>
124		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-(3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-3-метилпиперидин-1-ил)пропил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
125		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-(3-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пропил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
126		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-(3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)пропил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
127		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
128		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(4-((6-этил-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>

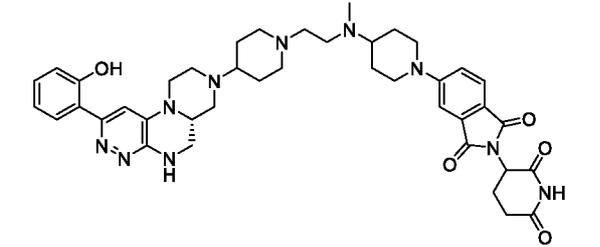
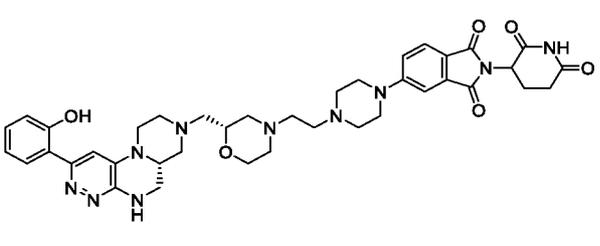
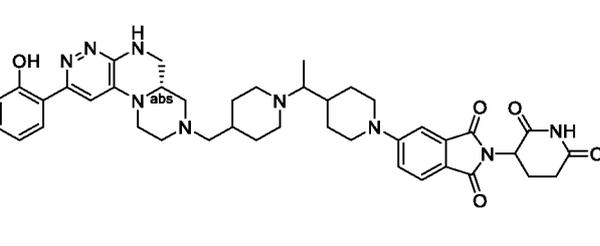
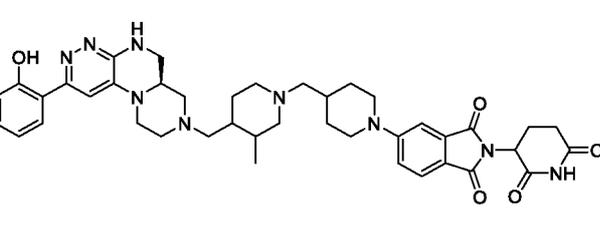
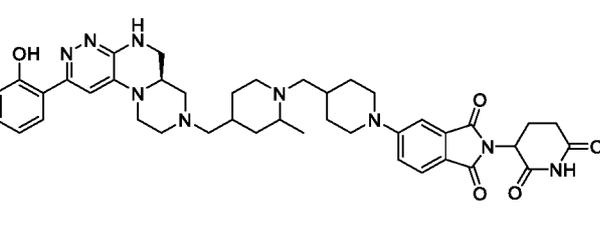
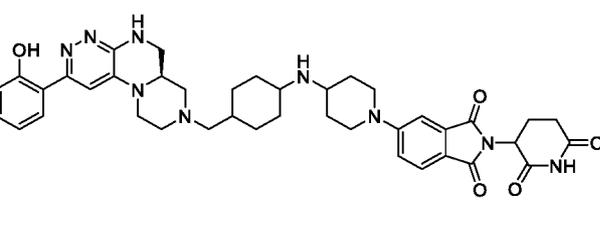
Пример	Структура	Название
129		<p>(3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-ил)метил)дигидрофосфат</p>
130		<p>(3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-ил)метил-1-гидроксициклопропан-1-карбоксилат</p>
131		<p>(3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-ил)метил-1-аминоциклопропан-1-карбоксилат</p>
132		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
133		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>

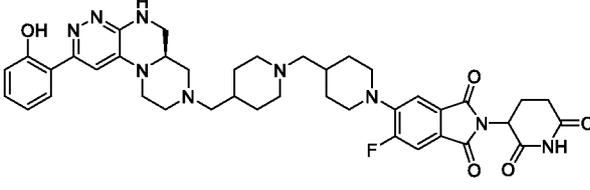
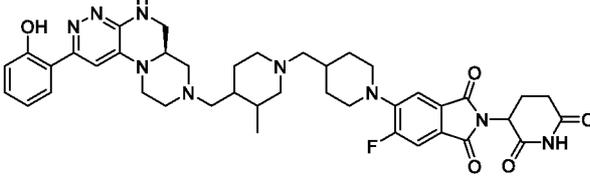
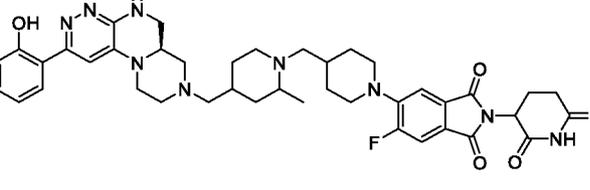
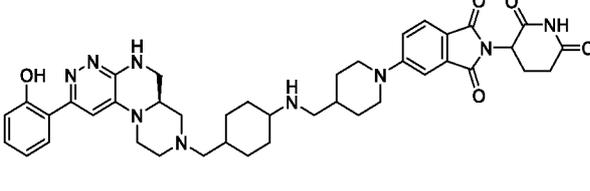
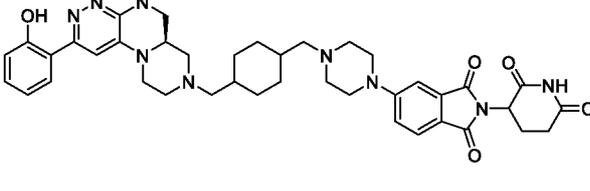
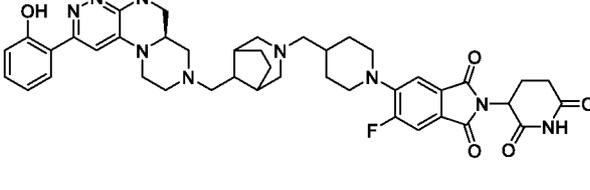
Пример	Структура	Название
134		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
135		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
136		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((5-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
137		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)сульфонил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
138		<p>(6aS)-N-(1-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(2-гидроксифенил)-N-метил-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбоксамид</p>
139		<p>(6aS)-N-(1-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(2-гидроксифенил)-N-метил-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбоксамид</p>

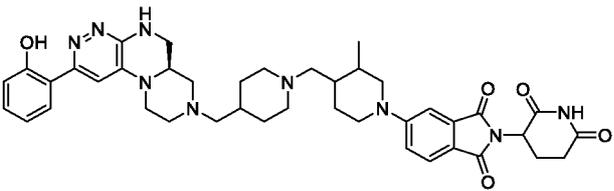
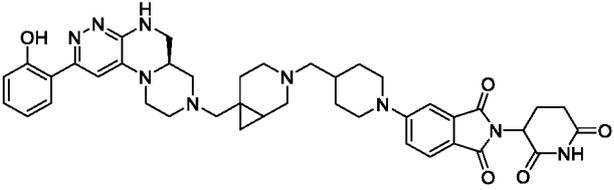
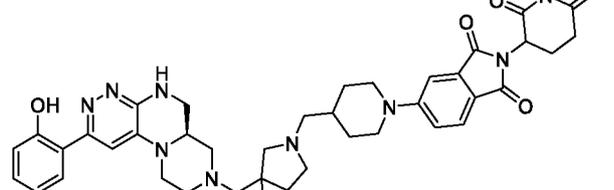
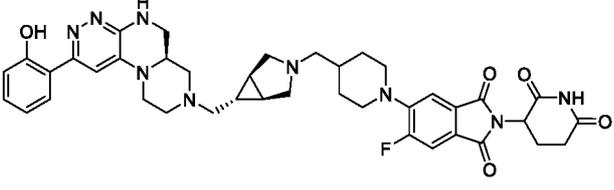
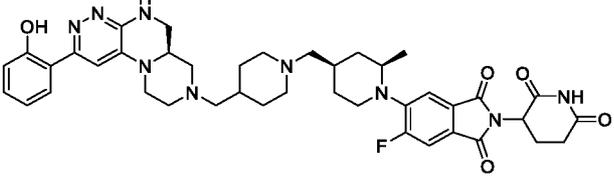
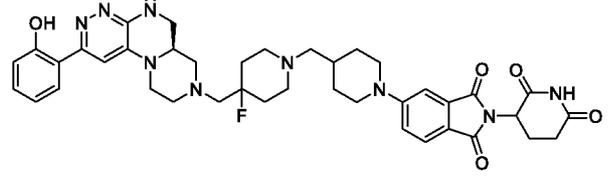
Пример	Структура	Название
140		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион
141		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион
142		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион
143		3-(6-(1-(1-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
144		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(1-(((1-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-1,3-дион
145		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(1-(((1-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)окси)изоиндолин-1,3-дион

Пример	Структура	Название
146		<p>3-(6-(4-((1-(S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
147		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
148		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-2-метилпиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
149		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-фтор-4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабicyclo[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
150		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
151		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабicyclo[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-3-метилпирролидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>

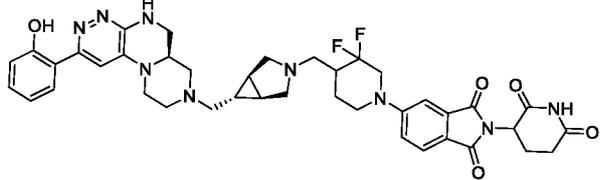
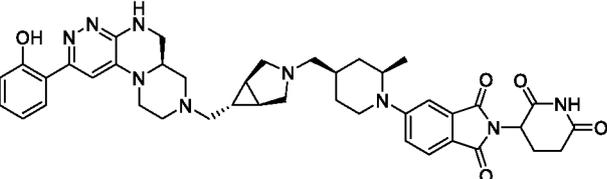
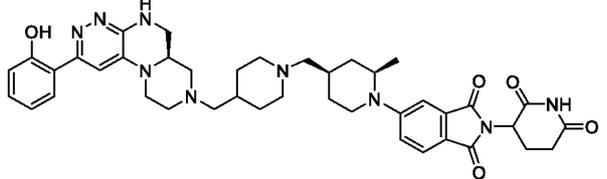
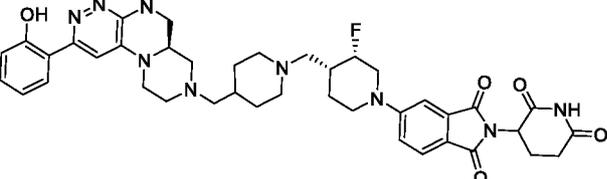
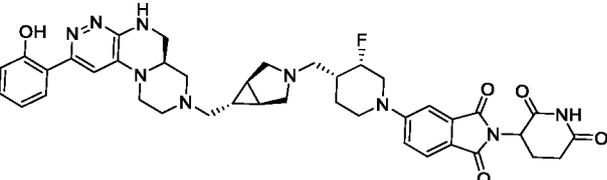
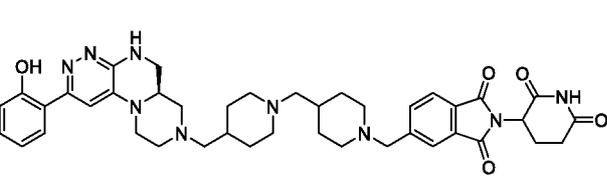
Пример	Структура	Название
152		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(2-((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)этил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
153		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((2-((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)этил)амино)изоиндолин-1,3-дион</p>
154		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(((1R,5S,6s)-6-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
155		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
156		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
157		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>

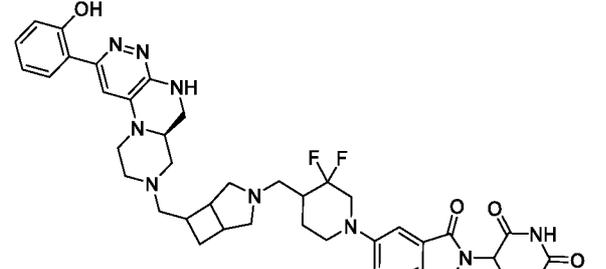
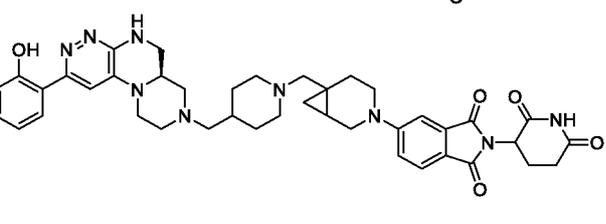
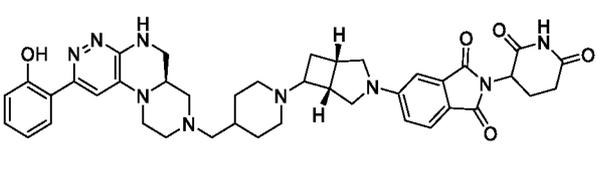
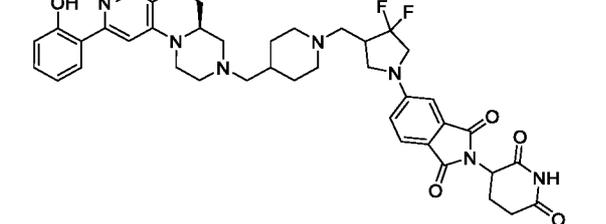
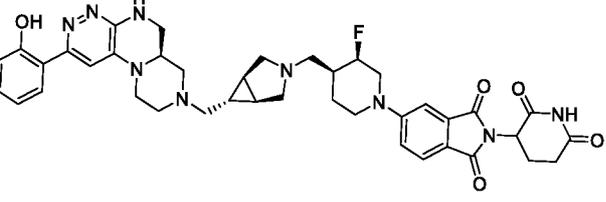
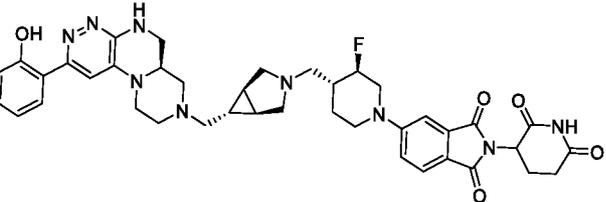
Пример	Структура	Название
158		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
159		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(2-((R)-2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)морфолино)этил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
160		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[1-[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]этил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>
161		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-метилпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
162		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]-2-метилпиперидин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндолин-1,3-дион</p>
163		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]циклогексил]амино]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>

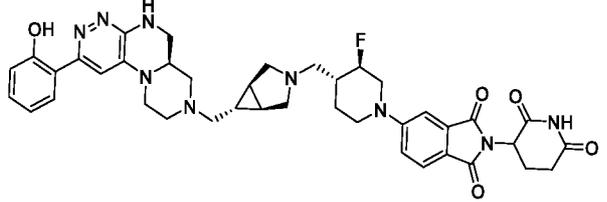
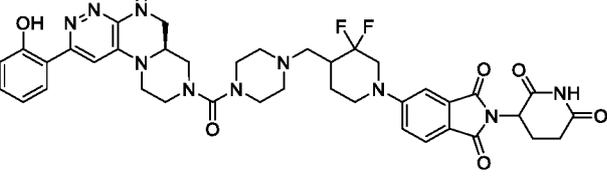
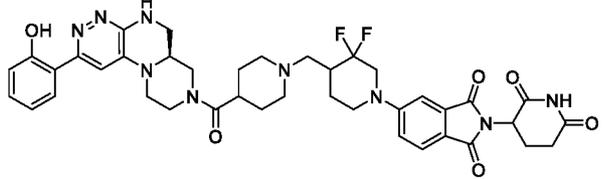
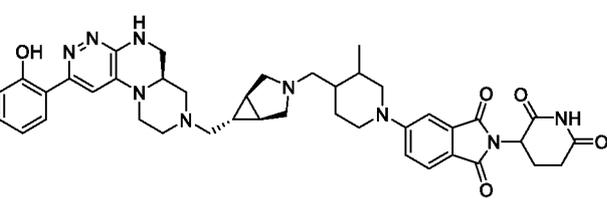
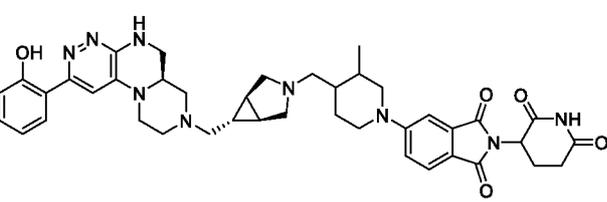
Пример	Структура	Название
164		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-[4-[[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>
165		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-[4-[[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндолин-1,3-дион</p>
166		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-[4-[[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]2-метилпиперидин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндолин-1,3-дион</p>
167		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]циклогексил]амино]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>
168		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)циклогексил)метил]пиперазин-1-ил]изоиндолин-1,3-дион</p>
169		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-[4-[8-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]3-азабicyclo[3.2.1]октан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>

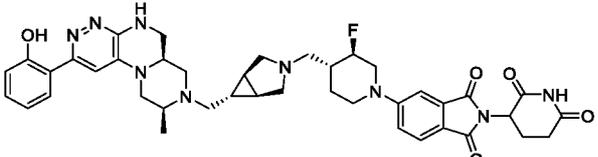
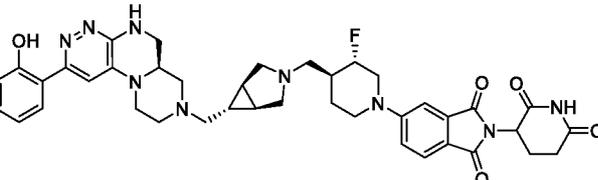
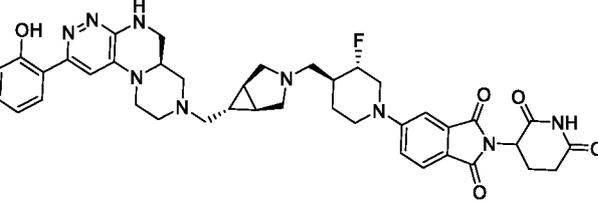
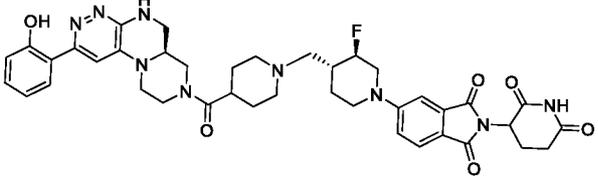
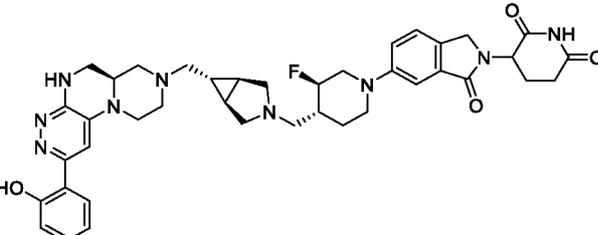
Пример	Структура	Название
170		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]-3-метилпиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>
171		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[[6-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2,4,6-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>
172		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[[1-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2,4,6-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>
173		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-[4-[[[(1S,5R)-6-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2,4,6-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>
174		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-[(2R,4R)-4-[[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2,4,6-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]-2-метилпиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>
175		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[[4-фтор-4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2,4,6-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>

Пример	Структура	Название
176		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-[(2R,4R)-4-[[[(1S,5R)-6-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.0.2,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]-3-азабicyclo[3.1.0]гексан-3-ил]метил]-2-метилпиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>
177		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[[6-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.0.2,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]-3-азабicyclo[3.2.0]гептан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>
178		<p>1-[1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил]метил]-4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.0.2,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]пиперидин-4-карбонитрил</p>
179		<p>1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-4-[[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.0.2,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]пиперидин-4-карбонитрил</p>
180		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[[[(1S,5R)-3-[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.0.2,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]-8-азабicyclo[3.2.1]октан-8-ил]изоиндол-1,3-дион</p>
181		<p>5-[3,3-дифтор-4-[[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.0.2,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил) изоиндол-1,3-дион</p>

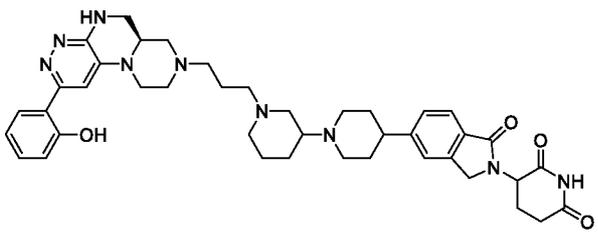
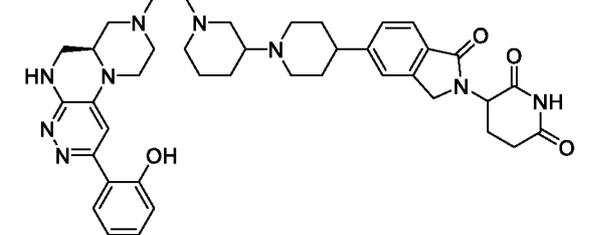
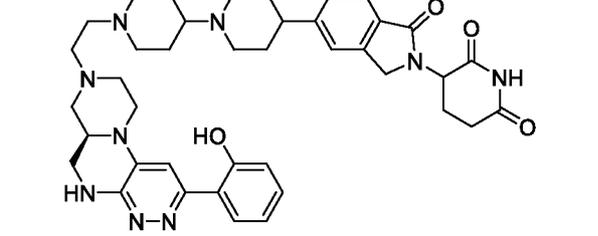
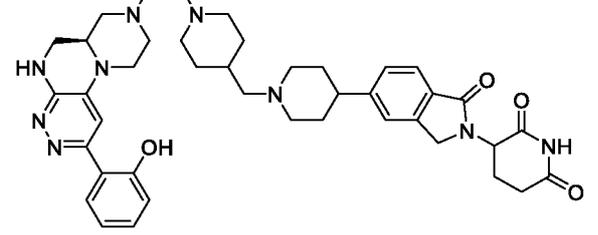
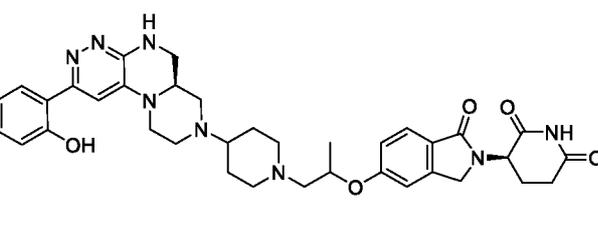
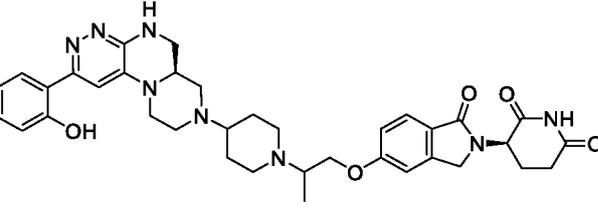
Пример	Структура	Название
182		<p>5-[3,3-дифтор-4-[[[1S,5R)-6-[[[10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил) изоиндол-1,3-дион</p>
183		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(2R,4R)-4-[[[1S,5R)-6-[[[10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2,4,6-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]-2-метилпиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>
184		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(2R,4R)-4-[[4-[[[10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2,4,6-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]-2-метилпиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>
185		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(3S,4R)-3-фтор-4-[[4-[[[10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>
186		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(3S,4R)-3-фтор-4-[[[1S,5R)-6-[[[10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>
187		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[[4-[[4-[[[10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2,4,6-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]И соиндол-1,3-дион</p>

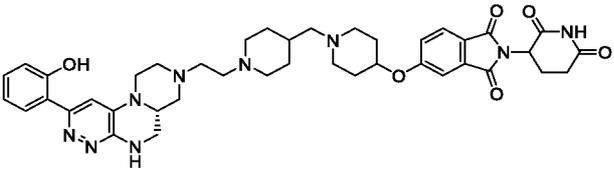
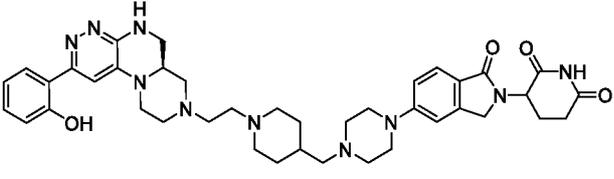
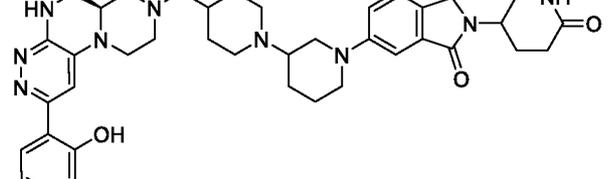
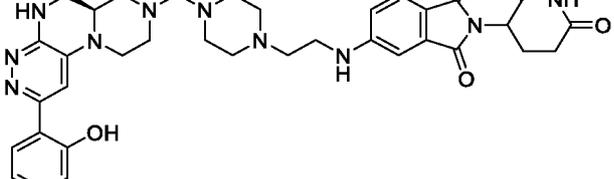
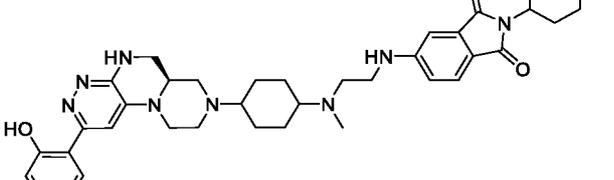
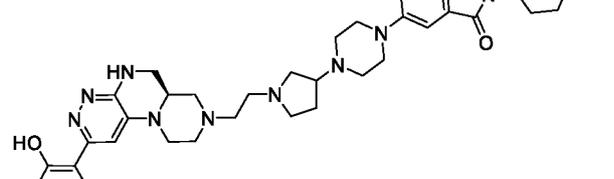
Пример	Структура	Название
188		<p>5-[3,3-дифтор-4-[6-[[10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло [3.2.0]гептан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил) изоиндол-1,3-дион</p>
189		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[6-[4-[[10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]-3-азабицикло [4.1.0]гептан-3-ил]изоиндол-1,3-дион</p>
190		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[[1S,5R)-6-[4-[[10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]-3-азабицикло [3.2.0]гептан-3-ил]изоиндолин-1,3-дион</p>
191		<p>5-[3,3-дифтор-4-[4-[[10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]пирролидин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил) изоиндол-1,3-дион</p>
192		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(3R,4S)-3-фтор-4-[[1S,5R)-6-[[10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>
193		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(3R,4R)-3-фтор-4-[[1S,5R)-6-[[10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>

Пример	Структура	Название
194		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[[3R,4R)-3-фтор-4-[[1S,5R)-6-[[10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.0<sup>2,7</sup>]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>
195		<p>5-[3,3-дифтор-4-[4-[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.0<sup>2,7</sup>]тетрадек-2(7),3,5-трифен-12-карбонил]пиперазин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил) изоиндол-1,3-дион</p>
196		<p>5-[3,3-дифтор-4-[4-[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.0<sup>2,7</sup>]тетрадек-2(7),3,5-трифен-12-карбонил]пиперидин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил) изоиндол-1,3-дион</p>
197		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-3-метилпиперидин-1-ил]изоиндолин-1,3-дион</p>
198		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-3-метилпиперидин-1-ил]изоиндолин-1,3-дион</p>

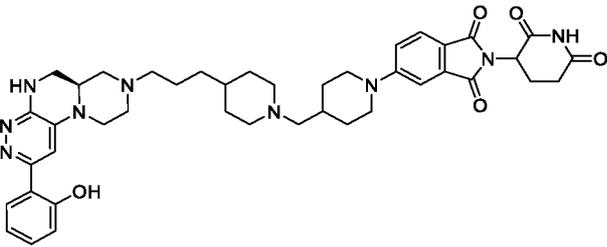
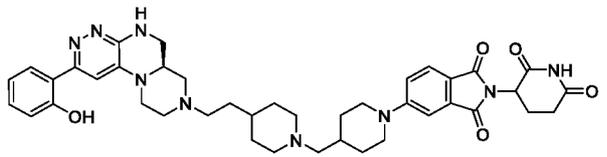
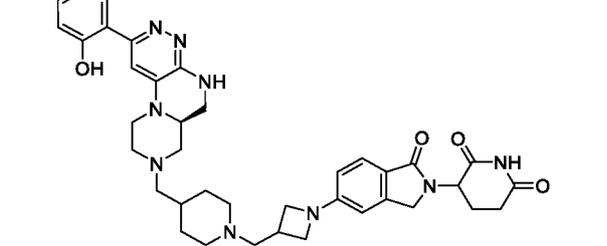
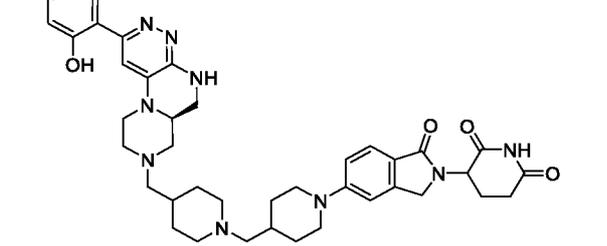
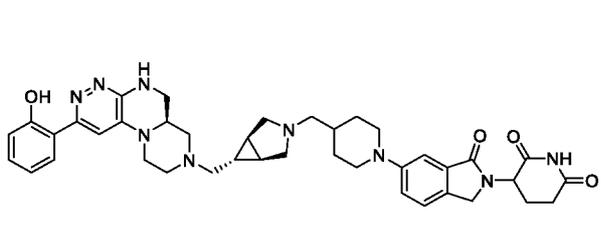
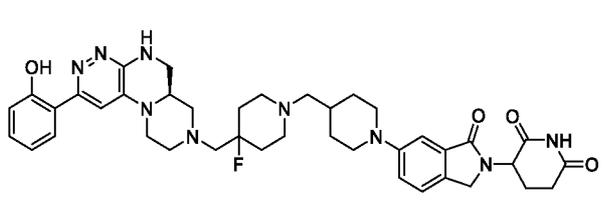
Пример	Структура	Название
199		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(3R,4R)-3-фтор-4-[(1S,5R)-6-[[10S,13S)-4-(2-гидроксифенил)-13-метил-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>
200		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(3S,4S)-3-фтор-4-[(1S,5R)-6-[[10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>
201		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(3S,4S)-3-фтор-4-[(1S,5R)-6-[[10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>
202		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(3R,4R)-3-фтор-4-[4-[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-карбонил]пиперидин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>
203		<p>3-(6-((3R,4R)-3-фтор-4-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил]пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>

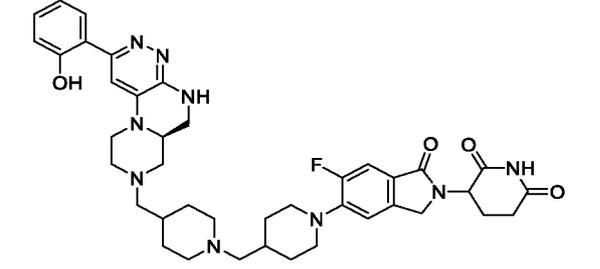
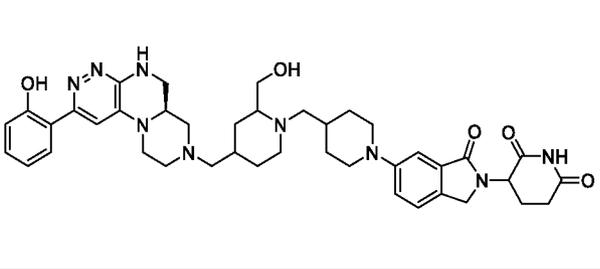
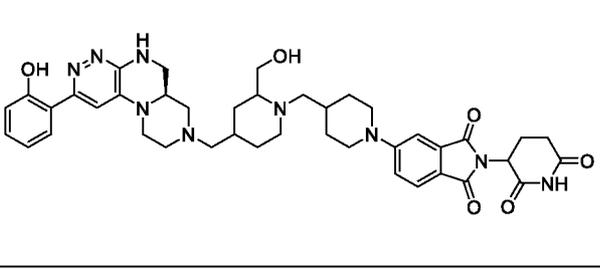
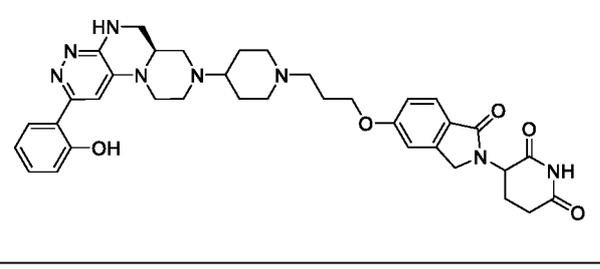
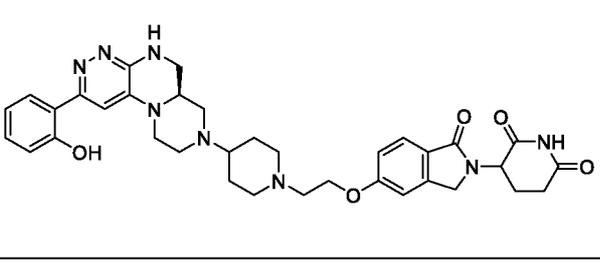
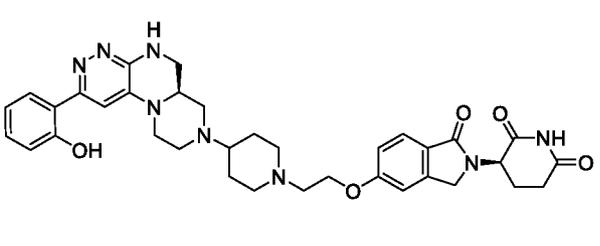
Пример	Структура	Название
204		<p>3-[5-[(3R,4R)-3-фтор-4-[[[(1S,5R)-6-[[[(10S,13S)-4-(2-гидроксифенил)-13-метил-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]-3-оксо-1H-изоиндол-2-ил] пиперидин-2,6-дион</p>
205		<p>3-[5-[(3R,4R)-3-фтор-4-[4-[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-карбонил] пиперазин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]-3-оксо-1H-изоиндол-2-ил] пиперидин-2,6-дион</p>
206		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(3R,4R)-3-фтор-4-[4-[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2(7),3,5-трифен-12-карбонил]пиперазин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>
207		<p>3-(5-(2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
208		<p>3-(5-(1-(1-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пропил)пирролидин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
209		<p>3-(5-(1'-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пропил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>

Пример	Структура	Название
210		<p>3-(5-(1'-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пропил)-[1,3'-бипиперидин]-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
211		<p>3-(5-(1'-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)-[1,3'-бипиперидин]-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
212		<p>3-(5-(1'-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
213		<p>3-(5-(1-((1-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
214		<p>(3R)-3-(5-((1-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
215		<p>(3R)-3-(5-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>

Пример	Структура	Название
216		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(1-((1-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)окси)изоиндолин-1,3-дион</p>
217		<p>3-(5-(4-(1-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
218		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-[1,3'-бипиперидин]-1'-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
219		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)этил)амино)изоиндолин-1,3-дион</p>
220		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((2-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)циклогексил)(метил)амино)этил)амино)изоиндолин-1,3-дион</p>
221		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(1-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)пирролидин-3-ил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>

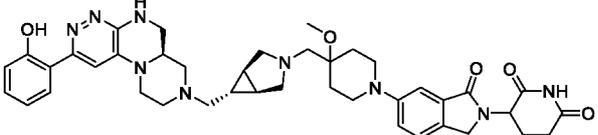
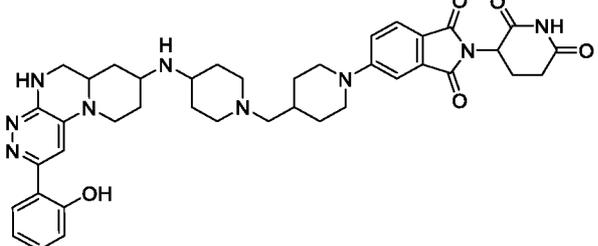
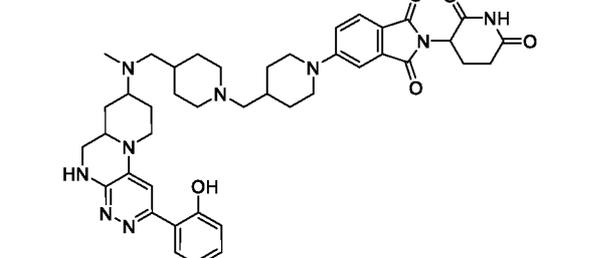
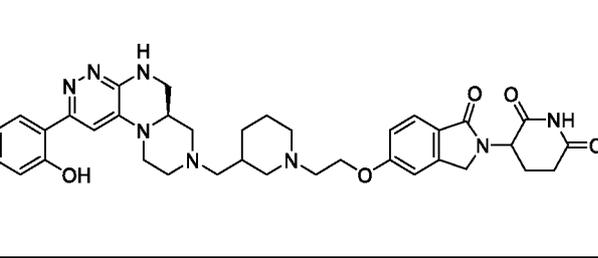
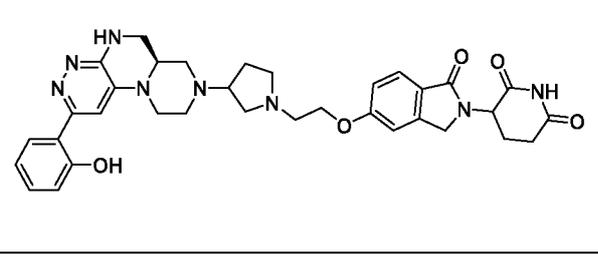
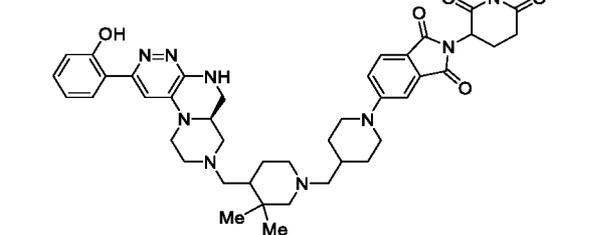
Пример	Структура	Название
222		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-1-ил)этил)(метил)амино)изоиндолин-1,3-дион</p>
223		<p>2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат</p>
224		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
225		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
226		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилпиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
227		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)бутил)(метил)амино)изоиндолин-1,3-дион</p>

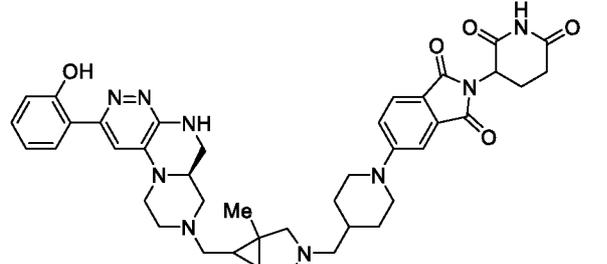
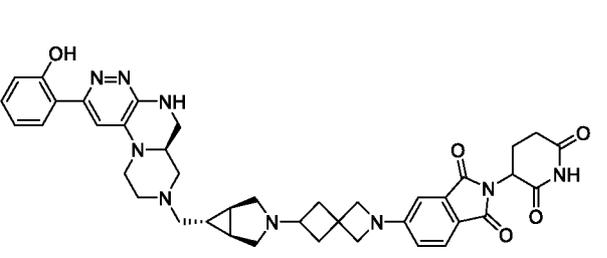
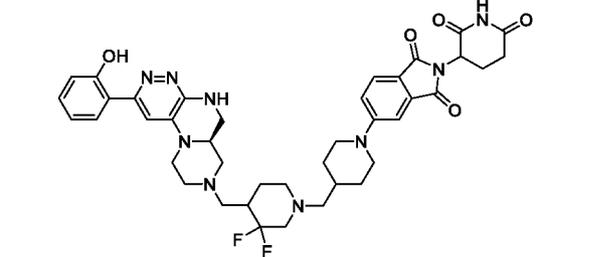
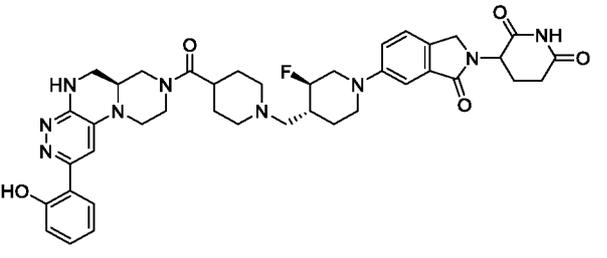
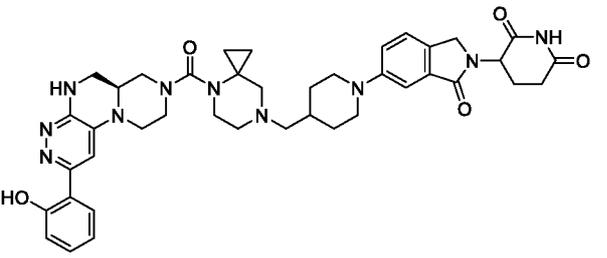
Пример	Структура	Название
228		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пропил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
229		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(4-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
230		<p>3-(5-(3-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
231		<p>3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
232		<p>3-(6-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабicyclo[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
233		<p>3-(6-(4-((4-фтор-4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>

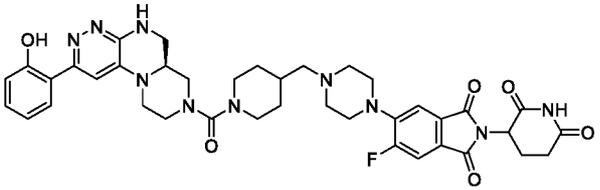
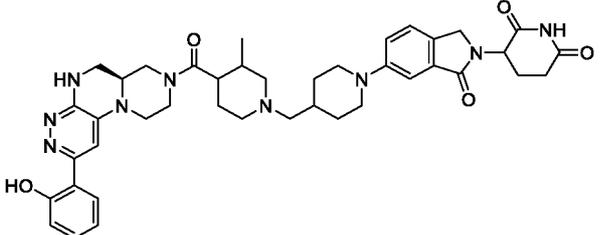
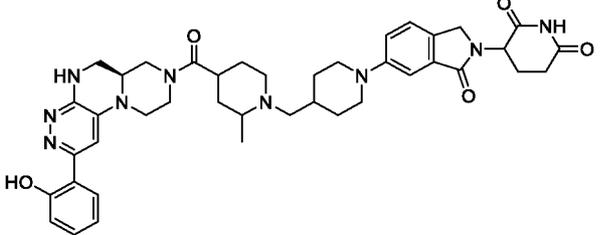
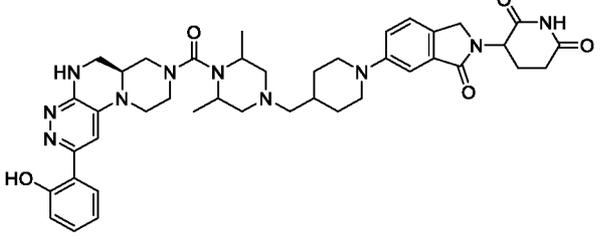
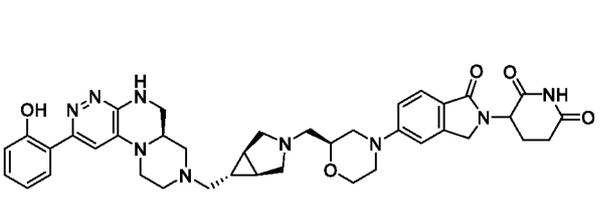
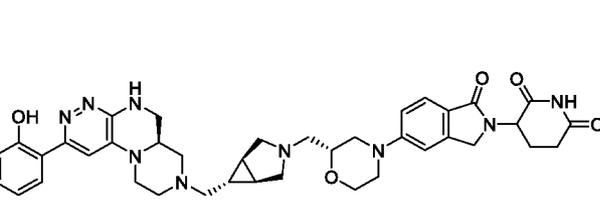
Пример	Структура	Название
234		<p>3-(6-фтор-5-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
235		<p>3-(6-(4-((2-(гидроксиметил)-4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
236		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(2-(гидроксиметил)-4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
237		<p>3-(5-(3-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)проокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
238		<p>3-(5-(2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
239		<p>(R)-3-(5-(2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>

Пример	Структура	Название
240		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(4-(S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)изоиндолин-1,3-дион</p>
241		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(4-(S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)фенокси)изоиндолин-1,3-дион</p>
242		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((2-(4-(S)-2-(5-фтор-2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этил)амино)изоиндолин-1,3-дион</p>
243		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(1-(1-(2-(S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)пирролидин-3-ил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
244		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((3-(4-(S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)изоиндолин-1,3-дион</p>
245		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(1-(2-(4-(S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)изоиндолин-1,3-дион</p>

Пример	Структура	Название
246		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этил)(метил)амино)изоиндолин-1,3-дион</p>
247		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
248		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(1-(4-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пропил)пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
249		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(4-(1-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
250		<p>3-(5-(4-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-4-метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
251		<p>3-(5-(4-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-4-метоксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>

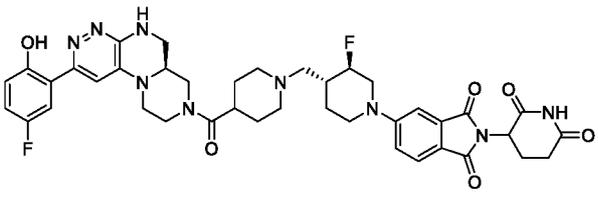
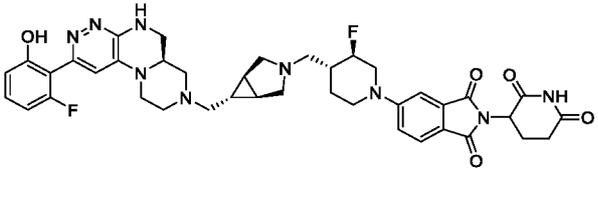
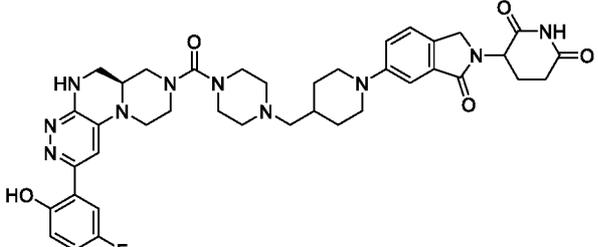
Пример	Структура	Название
252		<p>3-(6-(4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-4-метоксипиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
253		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((4-((2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиридо[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)амино) пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
254		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((4-(((2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиридо[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)(метил)амино)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
255		<p>3-(5-(2-(3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с] пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этоксид)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
256		<p>3-(5-(2-(3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)этоксид)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
257		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3,3-диметилпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>

Пример	Структура	Название
258		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-1-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
259		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(6-((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
260		<p>5-(4-((3,3-дифтор-4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
261		<p>3-(6-(((3R,4R)-3-фтор-4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
262		<p>3-(6-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-4,7-диазаспиро[2.5]октан-7-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>

Пример	Структура	Название
263		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-(4-((1-(S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион
264		3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3-метилпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
265		3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
266		3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
267		3-(5-((S)-2-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)морфолино)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
268		3-(5-((R)-2-(((1R,5S,6S)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)морфолино)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

Пример	Структура	Название
269		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((3-этил-4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион
270		3-(6-(4-((3-этил-4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
271		3-(6-(4-((3-этил-4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
272		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(1-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион
273		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион
274		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион

Пример	Структура	Название
275		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-(2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этил)азетидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
276		<p>3-(6-(3-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
277		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(((3R,4R)-3-фтор-4-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(5-фтор-2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабисцикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
278		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(((3R,4R)-3-фтор-4-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(5-фтор-2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабисцикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
279		<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(((3R,4R)-3-фтор-4-(((4-((S)-2-(5-фтор-2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>

Пример	Структура	Название
280		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((3R,4R)-3-фтор-4-((4-(S)-2-(5-фтор-2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион
281		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((3R,4R)-3-фтор-4-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(2-фтор-6-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион
282		3-(6-(4-((4-(S)-2-(5-фтор-2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

[373] Соединения по настоящему изобретению могут быть получены с использованием многочисленных подготовительных реакций, известных в литературе. На схемах ниже представлены общие рекомендации по получению соединений по настоящему изобретению. Специалисту в данной области будет понятно, что приготовления, показанные на схемах, могут быть модифицированы или оптимизированы с использованием общих знаний органической химии для получения различных соединений по настоящему изобретению. Примеры способов синтеза, используемых для получения соединений настоящего изобретения, приведены в схемах ниже.

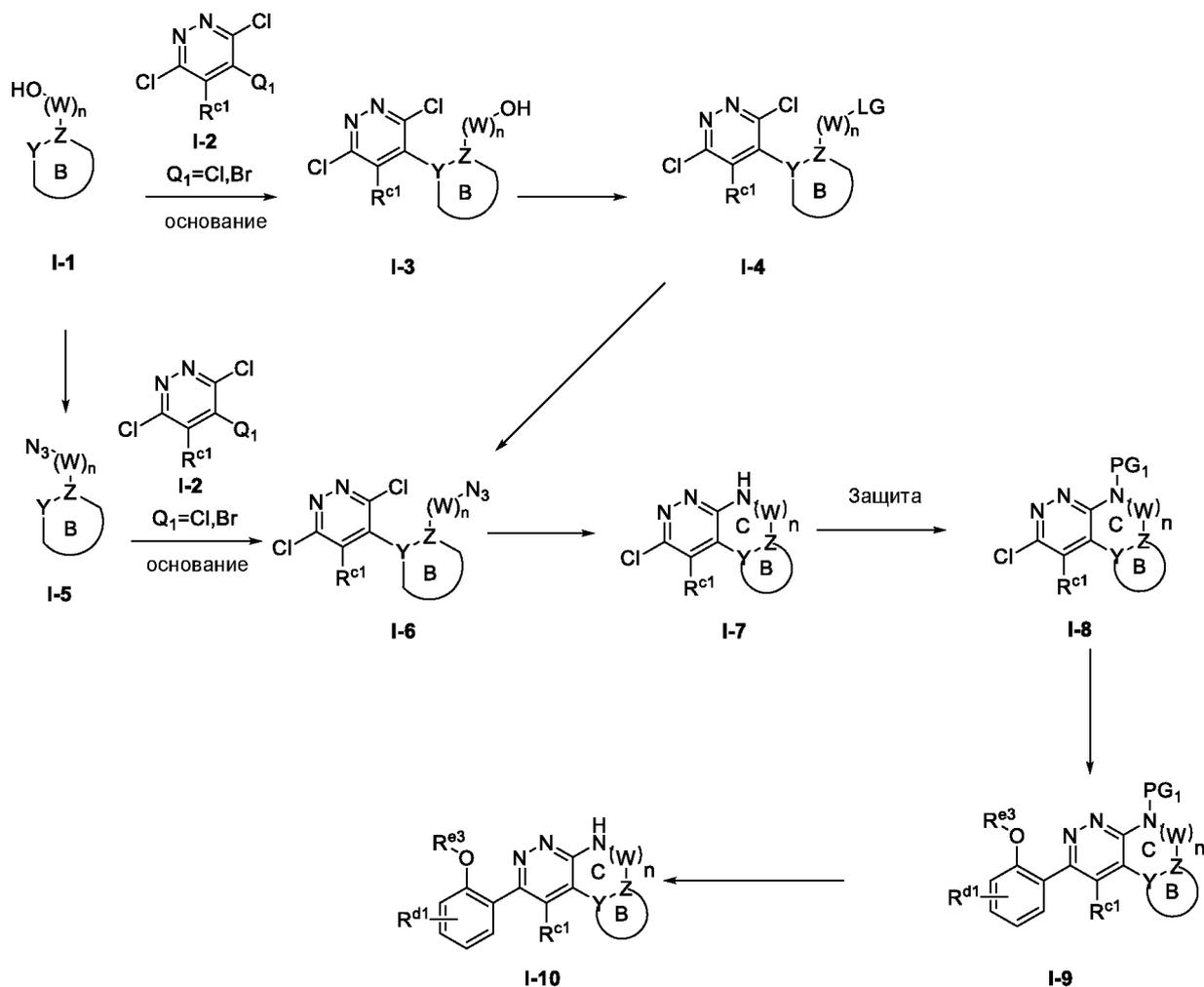
[374] Нижеследующие примеры приведены для иллюстрации некоторых концепций, описанных в настоящем описании. Несмотря на то, что примеры считаются обеспечивающими вариант осуществления, их не следует считать ограничивающими более общие варианты осуществления, описанные в настоящем документе.

## ПРИМЕРЫ

### Общие процедуры синтеза

[375] Описанные в настоящем документе соединения могут быть получены в соответствии со следующими схемами синтеза и общими синтетическими процедурами.

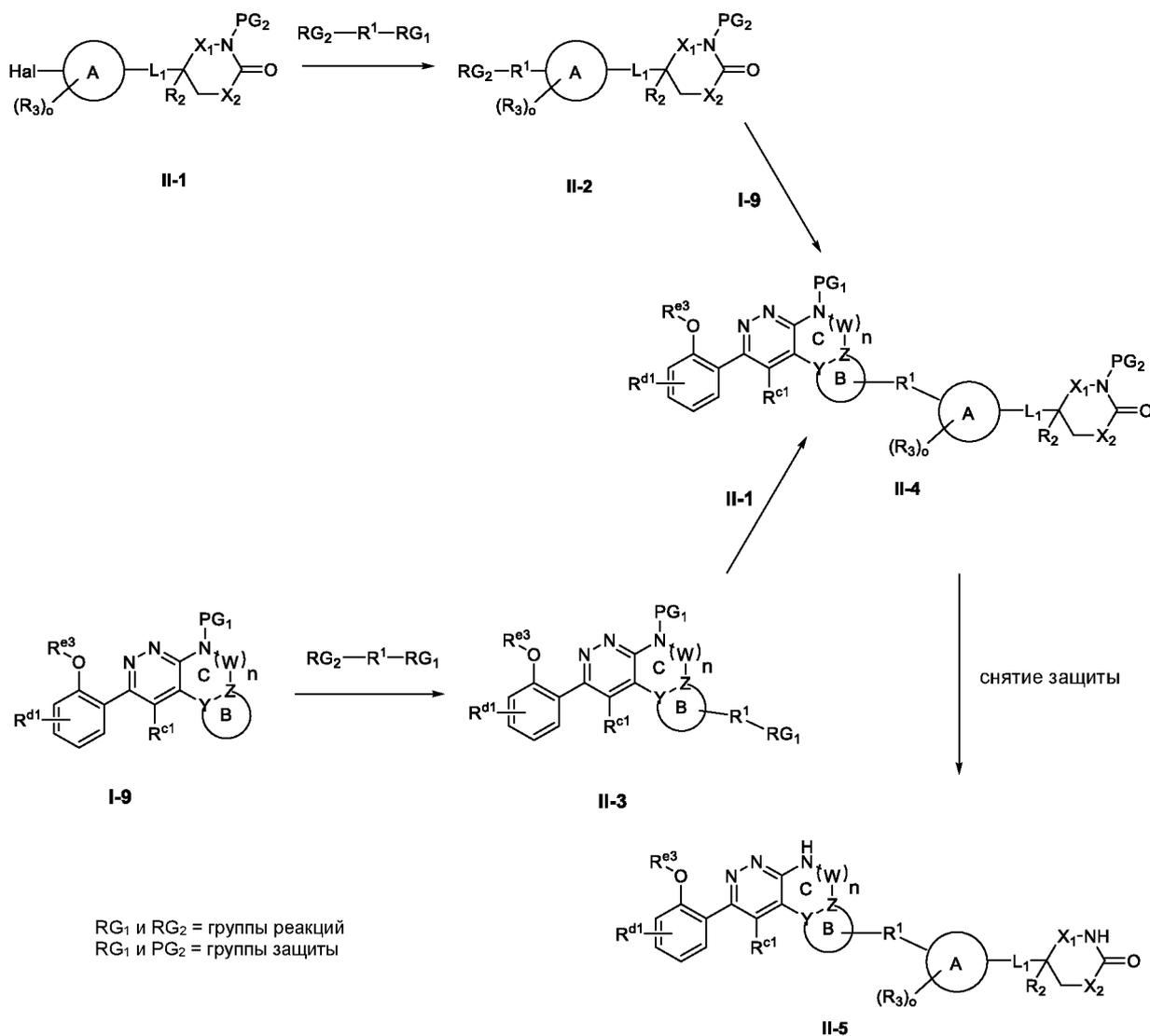
**Схема I**



[376] Соединения формулы **I-10** могут быть синтезированы с использованием, например, последовательностей, показанных на **схеме I**. Реакция  $S_NAr$  между **I-1** и соединением **I-2** в присутствии основания (например,  $Cs_2CO_3$ ,  $NaHCO_3$ , DIPEA) при повышенных температурах может дать спирт **I-3**. Превращением гидроксильной группы **I-3** в уходящую группу (LG) в соответствующих условиях (таких как, помимо прочего, обработка  $SOCl_2$  или  $CBBr_4/PPh_3$ , или  $MsCl/Et_3N$ ) может получить соединения **I-4**, которые могут быть преобразованы в соответствующий азид **I-6** с использованием  $NaN_3$ . Альтернативно, соединение **I-1** может быть преобразовано в азид **I-5** после обработки  $PPh_3/NaN_3/DEAD$ . Реакция  $S_NAr$  между **I-5** и соединением **I-2** в присутствии основания может давать соединения **I-6**. Восстановлением азидогруппы соединений **I-6** с помощью  $PPh_3$  или  $Pd/H_2$  до соответствующих аминов с последующей внутримолекулярной циклизацией можно получить соединения **I-7**. Защитой группы -NH соответствующей группой (например, Boc, SEM, Bn и т. д.) можно получить соединения **I-8**, которые можно

превратить в соединения **I-9** в стандартных условиях Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как, помимо прочего, тетраакс(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс с дихлорметаном и основанием (например, карбонатным основанием)) с использованием соответствующей бороновой кислоты или сложного эфира (например, 2-гидроксифенилбороновой кислоты). Удаление защитных групп может приводить к получению соединений **I-10**, где W, Y, Z, B, C, n, R<sup>c1</sup>, R<sup>d1</sup> и R<sup>e3</sup> являются такими, как определено в настоящем документе и выше.

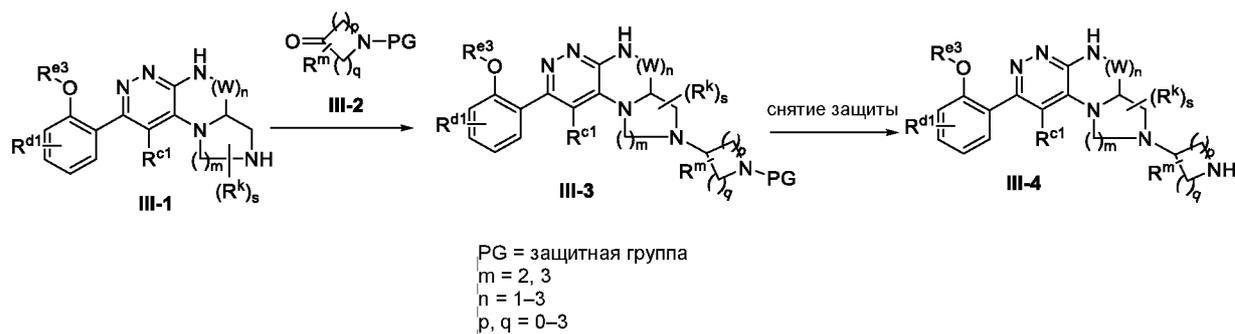
**Схема II**



[377] Соединения формулы **II-5** можно синтезировать, например, с помощью последовательностей, представленных в **схема II**. Сочетанием соединений **II-1** с R<sub>1</sub> с использованием соответствующих способов синтеза (таких как без ограничения реакция S<sub>N</sub>Ag, соединение Сузуки, реакция Бухвальда или катализируемое медью(I) алкилирование и т. д.) можно получить соединения **II-2**. Соединение **I-8** можно вводить с использованием соответствующих способов синтеза (таких как, без ограничений,

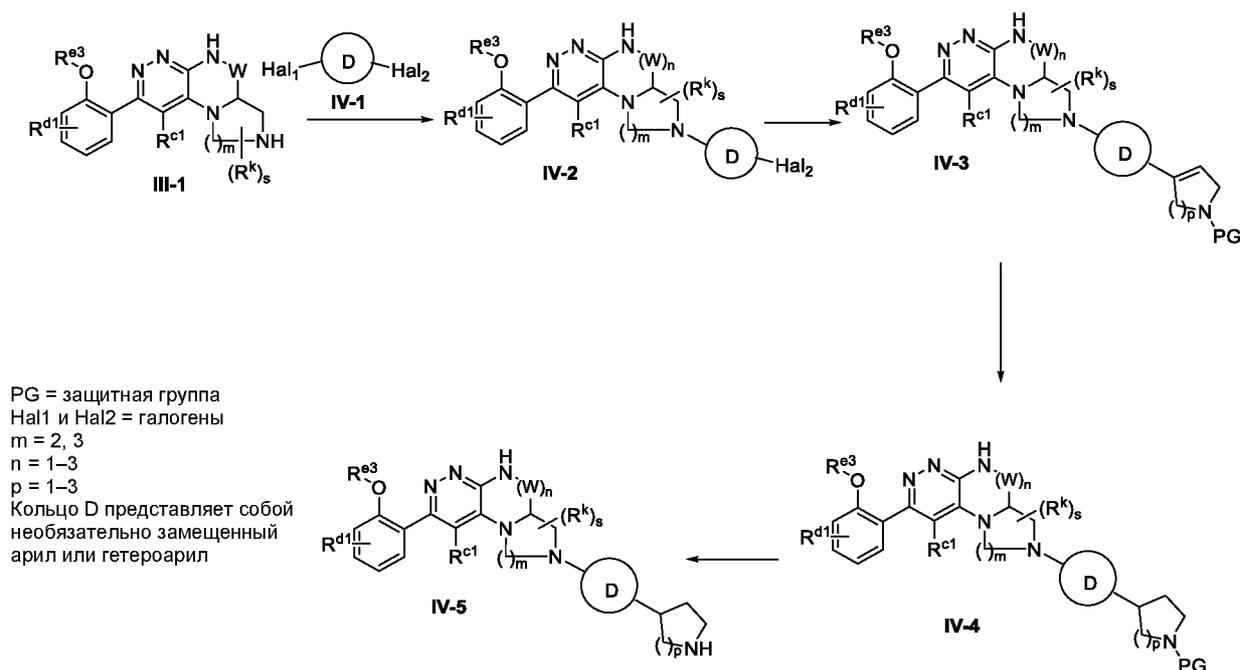
реакция  $S_N2$ , реакция  $S_NAr$ , восстановительное аминирование, реакция Бухвальда, образование амида, реакция Мицунобу, метаза олефинов и т. д.) с получением соединений **II-4**. Альтернативно, синтез **II-4** может быть достигнут путем сочетания **I-9** с  $R_1$  с последующим введением **II-1** с использованием соответствующих способов синтеза, упомянутых выше. Удаление защитных групп может давать соединения формулы **II-5**, где  $W, B, C, Y, Z, X, X_1, X_2, L_1, n, o, R^1, R_2, R_3, R^{c1}, R^{d1}$  и  $R^{e3}$  являются такими, как определено в настоящем документе и выше.

### Схема III



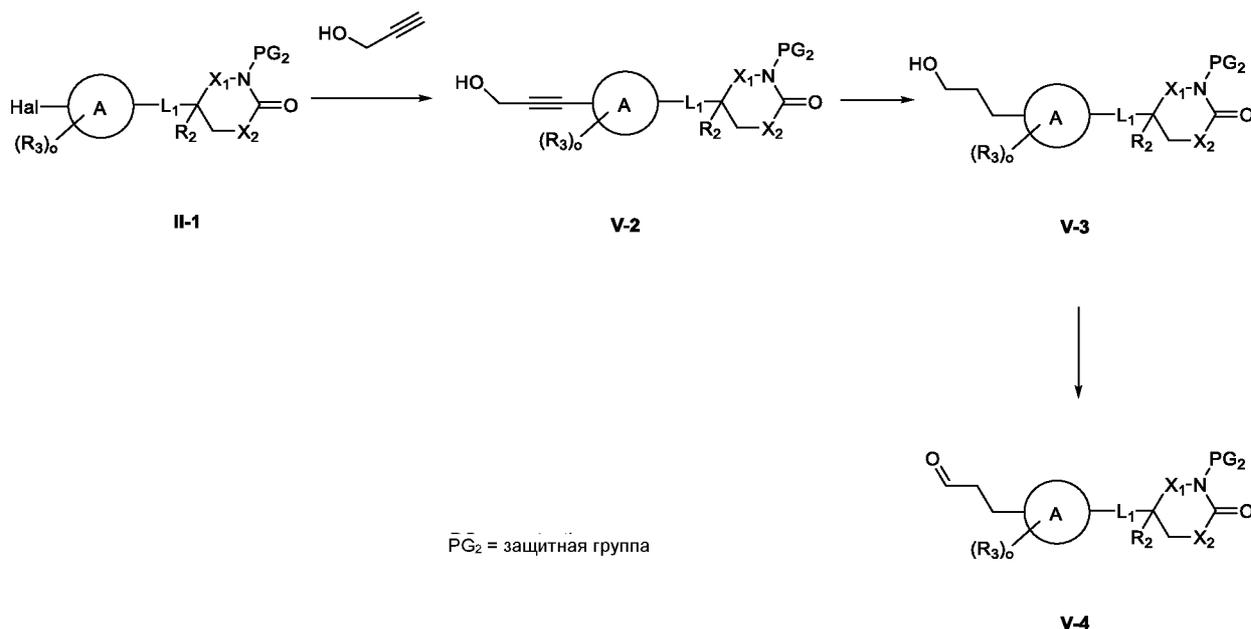
[378] Соединения формулы **III-4** можно синтезировать, например, с помощью последовательностей, представленных в **схеме III**. Восстановительным аминированием между соединениями **III-1** и **III-2** в восстановительных условиях (например,  $NaBH_3CN$ ) можно получить соединения **III-3**. Удалением защитных групп в стандартных условиях (например,  $PG = Boc$ , снятие защиты с TFA) можно получить соединения формулы **III-4**, где  $W, X, Q, m, n, p, q, R^{c1}, R^{d1}, R^m, R^k$  и  $R^{e3}$  являются такими, как определено в настоящем документе и выше.

### Схема IV



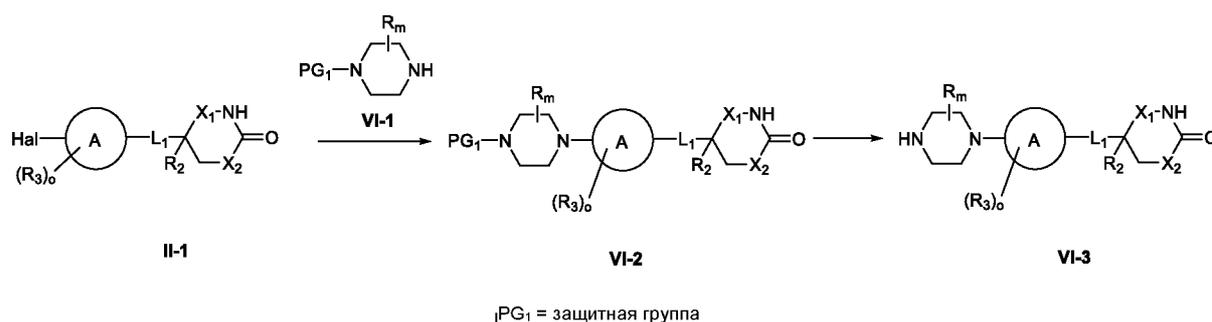
[379] Соединения формулы **IV-5** можно синтезировать, например, с помощью последовательностей, представленных в **схеме IV**. Реакцией  $S_NAr$  между соединениями **III-1** и 5-бром-2-хлорпиримидина м соединения **IV-2**. Следующие реакции Сузуки могут давать соединения **IV-3**. Восстановлением алкена в соответствующих условиях (например, гидрирование, катализируемое Pd/C) с последующим удалением защитной группы (например, PG = Boc, снятие защиты с TFA) можно получить соединения формулы **IV-5**, где W, D, m, n, p, s,  $R^{c1}$ ,  $R^{d1}$ ,  $R^k$  и  $R^{e3}$  имеют значения, определенные в настоящем документе и выше.

### Схема V



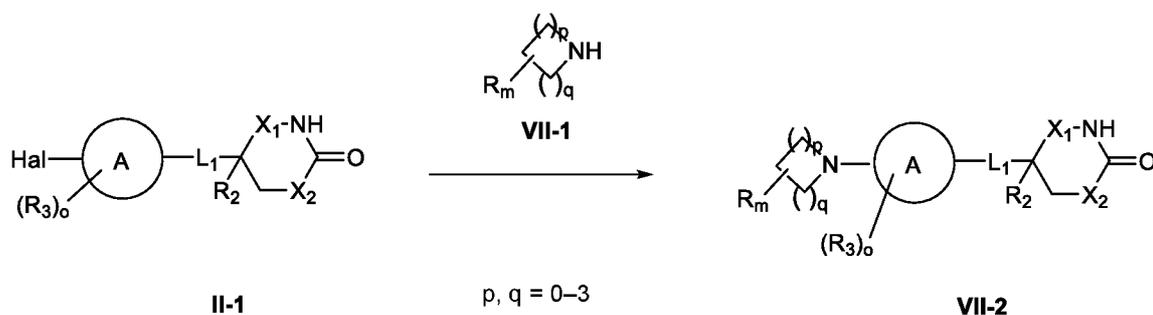
[380] Соединения формулы **V-4** можно синтезировать, например, с помощью последовательностей, представленных в **схеме V**. Катализируемым Cu(I) алкинированием соединений **II-1** можно получить соединения **V-2**. Восстановлением алкина в соответствующих условиях (например, гидрирование, катализируемое Pd/C) с последующим окислением (например, реактивом Десса-Мартина или ТЕМПО) гидроксильной группы можно получить альдегиды формулы **V-4**, где  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $L_1$ , o,  $R_2$  и  $R_3$  являются такими, как определено в настоящем документе и выше.

### Схема VI



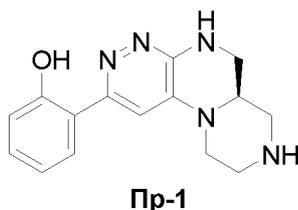
[381] Соединения формулы VI-3 можно синтезировать, например, с помощью последовательностей, представленных в **схеме VI**. Сочетанием соединений II-1 и VI-1 с использованием синтетических методов (таких как, но не ограничиваясь ими, реакция S<sub>N</sub>Ar, реакция Бухвальда и т.д.) можно получить соединения VI-2. Удалением защитной группы можно получить соединения формулы VI-3, где X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, L<sub>1</sub>, o, R<sub>2</sub>, R<sub>m</sub> и R<sub>3</sub> имеют значения, указанные в настоящем документе и выше.

**Схема VII**

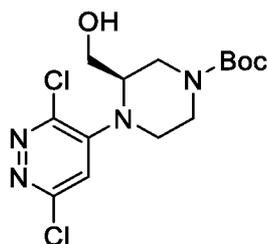


[382] Соединения формулы VII-2 можно синтезировать, например, с помощью последовательностей, представленных в **схеме VII**. Сочетанием соединений II-1 и VII-1 с использованием синтетических методов (таких как, но не ограничиваясь ими, реакция S<sub>N</sub>Ar, реакция Бухвальда и т.д.) можно получить соединения VII-2, где X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, L<sub>1</sub>, o, p, q, R<sub>2</sub>, R<sub>m</sub> и R<sub>3</sub> имеют значения, указанные в настоящем документе и выше.

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



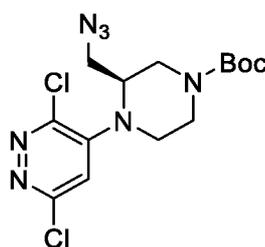
*Стадия 1: Синтез трет-бутил-(R)-4-(3,6-дихлортиридазин-4-ил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата*



[383] К раствору 3,4,6-трихлорпиридазина (5,7 г, 31,08 ммоль) в DMF (24 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (5,95 мл, 34,2 ммоль) и трет-бутил-(R)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (7,1 г, 32,8 ммоль). Реакционную смесь

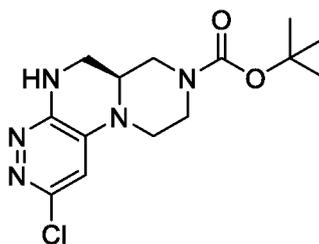
перемешивали в течение ночи при 80 °С. Реакционную смесь охлаждали до 45 °С и медленно добавляли воду (17 мл). Полученный прозрачный раствор перемешивали при 35 °С в течение 30 мин до образования осадка. Медленно вносили еще одну часть воды (23 мл) и смесь перемешивали при 0 °С еще 1 ч. Смесь фильтровали, полученное твердое вещество промывали водой и сушили в вакууме с получением *трет*-бутил-(*R*)-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (8,5 г, выход 75,3%) в виде твердого вещества почти белого цвета. Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 363,1; полученное значение: 363,1.

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



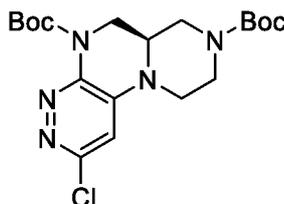
[384] К раствору *трет*-бутил-(*R*)-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (5,45 г, 15 ммоль) и трифенилфосфина (4,72 г, 18 ммоль) в THF (150 мл) добавляли диизопропилазодикарбоксилат (3,54 мл, 18 ммоль) и DPPA (3,9 мл, 18 ммоль) при 0 °С. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С, гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором и водой, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного *трет*-бутил-(*R*)-3-(азидометил)-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (19,4 г, выход 100%), который использовали без дополнительной очистки. Предполагаемый выход 100%, чистота 30%. Расчетное значение ЖХ-МС *m/z* для C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 388,1; полученное значение: 388,0.

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



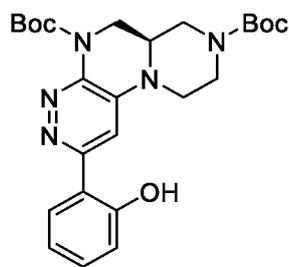
[385] К перемешиваемому раствору неочищенного вещества *трет*-бутил-(*R*)-3-(азидометил)-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (чистота 30%, 20,3 г, 15,7 ммоль) в THF (200 мл) добавляли трифенилфосфин (4,94 г, 18,8 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 60 °С в течение 3 ч. Последовательно добавляли воду (20 мл) и *N,N*-диизопропилэтиламин (8,2 мл, 47,1 ммоль). Через 20 ч реакционную смесь разводили EtOAc (100 мл) и водой (100 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0–100% EtOAc/гексаном, с получением *трет*-бутил-(*S*)-2-хлор-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-8-карбоксилата (3,1 г, выход 60%) в виде твердого вещества почти белого цвета. Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 326,1; полученное значение: 326,2.

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



[386] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(*S*)-2-хлор-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-8-карбоксилата (3,1 г, 9,52 ммоль) в DCM (120 мл) при комнатной температуре добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (6,23 г, 28,6 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (1,16 г, 9,52 ммоль). Через 1 час реакционную смесь разводили DCM (120 мл) и насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл). Через 1 час водный слой отделяли и экстрагировали DCM. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 50% EtOAc/гексаном, с получением ди-*трет*-бутил-(*R*)-2-хлор-6а,7,9,10-тетрагидро-5*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-5,8(6*H*)-дикарбоксилата (3,9 г, выход 96%). Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 426,2; полученное значение: 426,3.

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

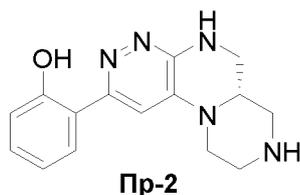


**[387]** К раствору ди-*трет*-бутил-(*R*)-2-хлор-6а,7,9,10-тетрагидро-5*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-5,8(6*H*)-дикарбоксилата и 2-гидроксифенилбороновой кислоты (1,94 г, 14,1 ммоль) в 1,4-диоксане (110 мл) добавляли карбонат калия (3,89 г, 28,2 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (0,58 г, 0,70 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 105 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 200–300 меш, EtOAc/гексан = 2/1) с получением ди-*трет*-бутил-(*R*)-2-(2-гидроксифенил)-6а,7,9,10-тетрагидро-5*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-5,8(6*h*)-дикарбоксилата (2,6 г, 5,4 ммоль, выход 76,3%) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 484,3; полученное значение: 484,3.

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

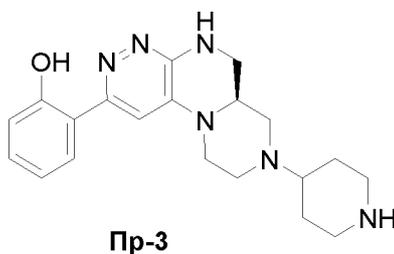
**[388]** К перемешиваемому раствору ди-*трет*-бутил-(*R*)-2-(2-гидроксифенил)-6а,7,9,10-тетрагидро-5*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-5,8(6*H*)-дикарбоксилата (1,3 г, 2,69 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (4,1 мл) при комнатной температуре. Через 1 час реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH/DCM (1/6,400 мл) и добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (80 мл). Полученную смесь перемешивали при 30 °С в течение 30 мин. Водный слой отделяли и экстрагировали MeOH/DM (1/6,80 мл ×4). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (*R*)-2-(6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-2-ил)фенола (700 мг, выход 92%) в виде бежевого твердого вещества. Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 284,2; полученное значение: 284,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ14,8 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,19 (с, 2H), 6,83–6,86 (м, 2H), 3,92–3,94 (м, 1H), 3,40–3,44 (м, 1H), 3,13–3,15 (м, 2H), 3,00–3,11 (м, 2H), 2,66–2,76 (м, 2H), 2,45–2,50 (м, 1H), 2,28–2,33 (м, 1H).

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

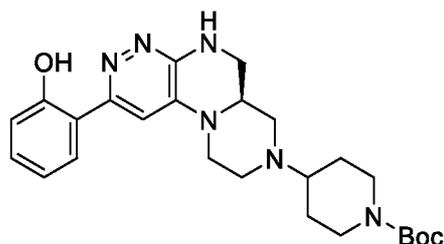


[389] Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для промежуточного соединения 1, с использованием *трет*-бутил-(S)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата вместо *трет*-бутил-(R)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата на стадии 1. Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 284,2; полученное значение: 284,1.

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



*Стадия 1: Синтез трет-бутил-((S)-4-(2-(2-гидроксибензил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)пиперидин-1-карбоксилата*



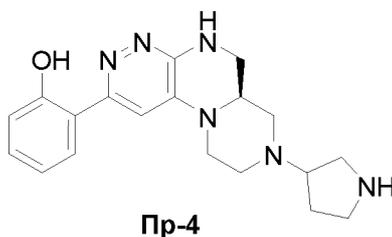
[390] К раствору (R)-2-(6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-2-ил)фенола (350 мг, 1,24 ммоль) и Boc-пиперидона (1,23 г, 6,18 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли цианоборгидрид натрия (233 мг, 3,71 ммоль) и уксусную кислоту (74,2 мг, 1,24 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем концентрировали досуха при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, 200–300 меш, DCM/MeOH = 1/20) с получением *трет*-бутил-(S)-4-(2-(2-гидроксибензил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)пиперидин-1-карбоксилата (380 мг, 0,81 ммоль, выход 65,9%) в виде твердого

вещества. Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{25}H_{35}N_6O_3$   $[M+H]^+$ : 467,3; полученное значение: 467,2.

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

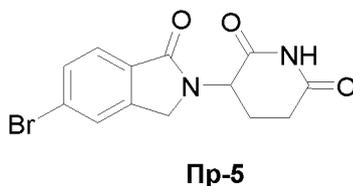
[391] К раствору *трет*-бутил-(S)-4-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,8,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,43 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (3,0 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного (S)-2-(8-(пиперидин-4-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (150 мг, 0,41 ммоль, выход 95,5%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{20}H_{27}N_6O$   $[M+H]^+$ =367,2; полученное значение: 367,2.

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



[392] Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для промежуточного соединения 3, с использованием Вос-3-пирролидинона вместо Вос-пиперидона на стадии 1. Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{19}H_{25}N_6O$   $(M+H)^+$  =353,2; полученное значение: 353,3.

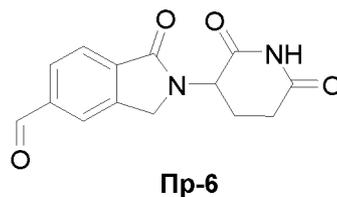
**Промежуточное соединение 5: 3-(6-бром-3-оксо-1-H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Пр-5)**



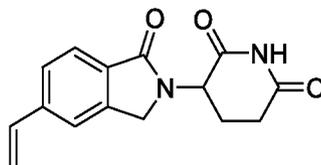
[393] К раствору метил-4-бром-2-(бромметил)бензоата (3,08 г, 10 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли 3-аминопиперидин-2,6-дион, HCl (Accela, кат. №: SY030429, 1,81 г, 11 ммоль) и карбонат калия (4,15 г, 30 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70 °С в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха при

пониженном давлении. К остатку добавляли воду (50 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем фильтровали. Полученное твердое вещество промывали EtOAc с получением 3-(6-бром-3-оксо-1-*H*-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (2,1 г, выход 65%) в виде бледно-серого твердого вещества. Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{13}H_{12}BrN_2O_3$   $[M+H]^+$ : 323,0; полученное значение: 323,1.

**Промежуточное соединение 6: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбальдегид (Пр-6)**



*Стадия 1: Синтез 3-(1-оксо-5-винилизиноиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона*



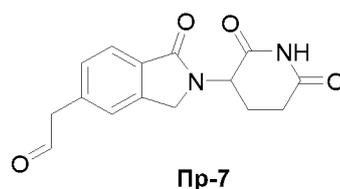
**[394]** Смесь 3-(6-бром-3-оксо-1-*H*-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона (100 мг, 0,31 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II), комплекса с дихлорметаном (25 мг, 0,03 ммоль), винилтрифторбората калия (83 мг, 0,62 ммоль) и карбоната цезия (302 мг, 0,93 ммоль) в 1,4-диоксане (2,4 мл) перемешивали при 80 °С в течение 16 часов в атмосфере  $N_2$ . После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли воду (30 мл). Реакционную смесь экстрагировали MeOH/DCM (1/6), промывали солевым раствором, сушили над  $Na_2O_4$  и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле с 0~5% MeOH/DCM с получением 3-(1-оксо-5-винилизиноиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (80 мг, выход 96%) в виде оранжевого твердого вещества. Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{15}H_{15}N_2O_3$   $[M+H]^+$ : 271,1; полученное значение: 271,1.

*Стадия 2: Синтез 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбальдегида*

**[395]** К раствору 3-(1-оксо-5-винилизиноиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (70 мг, 0,26 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (2 мл) при 0 °С добавляли периодат натрия (222 мг, 1,04 ммоль) и осмат калия (8,6 мг, 0,03 ммоль), а затем 2,6-лультидин (60 мкл, 0,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа, затем разводили водой и экстрагировали MeOH/DCM (1/6), объединенные органические фазы промывали  $Na_2O_3$  и солевым раствором, сушили над  $Na_2O_4$  и фильтровали. Фильтрат

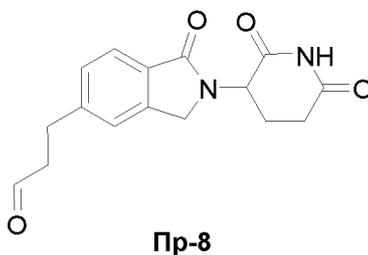
концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0%–5% MeOH/DCM, с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбальдегида (45 мг, выход 64%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{14}H_{13}N_2O_4$   $[M+H]^+$ : 273,1; полученное значение: 273,2.

**Промежуточное соединение 7: 2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил) ацетальдегид (Пр-7)**

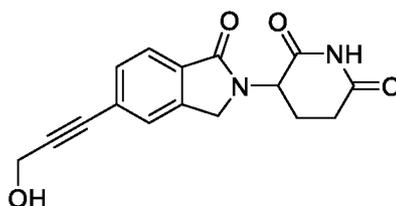


**[396]** В 5-мл флакон, содержащий Pd (*t*-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (158 мг, 0,31 ммоль) и безводный фторид цинка (320 мг, 3,09 ммоль), добавляли DMF (4 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли 3-(6-бром-3-оксо-1*H*-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (200 мг, 0,62 ммоль) в ДМФ (4 мл), а затем винилокситриметилсилан (0,92 мл, 6,19 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 1 часа, разводили MeOH/DCM (1/6,40 мл, промывали водой, экстрагировали DCM/MeOH дважды, затем промывали солевым раствором. Объединенные органические фазы сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 5% MeOH/DCM, с получением 2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил) ацетальдегида (108 мг, выход 61%). Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{15}H_{15}N_2O_4$   $[M+H]^+$ : 287,1; полученное значение: 287,2.

**Промежуточное соединение 8: 3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пропаналь (Пр-8).**

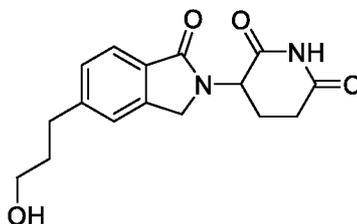


*Стадия 1: Синтез 3-(5-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона*



**[397]** Во флакон объемом 4 мл с крышкой с диафрагмой, содержащий смесь 3-(6-бром-3-оксо-1-*H*-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион (168,0 мг, 0,52 ммоль), йодид меди (I) (9,9 мг, 0,05 ммоль) и бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид (37 мг, 0,05 ммоль), в атмосфере  $N_2$  вносили DMF (3 мл) и *N,N*-диизопропилэтиламин (0,9 мл, 5,2 ммоль). Смесь барботировали  $N_2$  непрерывно в течение 3 минут и вносили проп-2-ин-1-ол (90 мкл, 1,56 ммоль) в течение 1 мин. Смесь нагревали при 60 °С в течение 20 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разводили MeOH/DCM (1/6,30 мл) и фильтровали через короткий слой целита. Полученный фильтр промывали  $NH_4$  и соевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0–10% MeOH/DCM, с получением 3-(5-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (136 мг, выход 88%) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для  $C_{16}H_{15}N_2O_4$   $[M+H]^+$ : 299,1; полученное значение: 299,1.

*Стадия 2: Синтез 3-(5-(3-гидроксипропил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона*

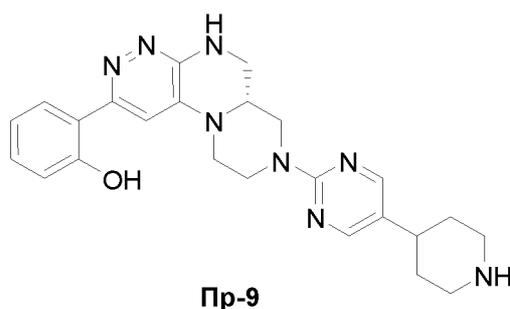


**[398]** Смесь 3-(5-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (100 мг, 0,34 ммоль) и 10% палладия на угле (36 мг, 0,34 ммоль) в метаноле (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере  $H_2$  в течение ночи. Смесь пропускали через шприцевой фильтр и в полученный раствор вносили свежий 10% палладий на угле (36 мг, 0,34 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере  $H_2$  в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0–10% MeOH/DCM, с получением 3-(5-(3-гидроксипропил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (60 мг, выход 59%). Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для  $C_{16}H_{19}N_2O_4$   $[M+H]^+$ : 303,1; полученное значение: 303,1.

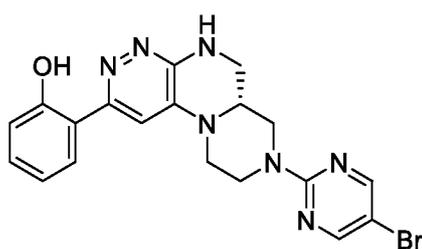
*Стадия 3: 3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пропан*

[399] К суспензии 3-(5-(3-гидроксипропил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (12 мг, 0,04 ммоль) в DCM (1 мл) и THF (1 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (33 мг, 0,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и реакционную смесь экстрагировали смесью MeOH/DCM (1/6, 10 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, затем очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 5% MeOH/DCM с получением 3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пропаната (8 мг, выход 67%) в виде твердого вещества почти белого цвета. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 301,1; полученное значение: 301,1

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



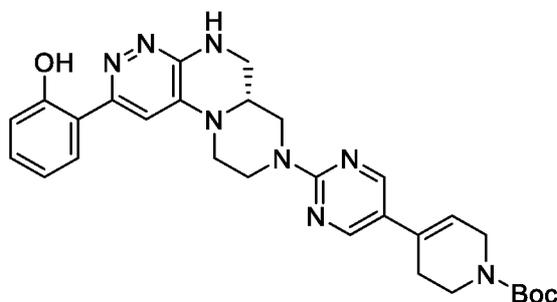
*Стадия 1: Синтез (R)-2-(8-(5-бромпиримидин-2-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола*



[400] Во флакон объемом 20 мл с диафрагмой, содержащий смесь 5-бром-2-хлорпиримидина (75 мг, 0,39 ммоль) и (S)-2-(6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (100 мг, 0,35 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub> вносили этанол (2 мл) и DMF (1,5 мл), затем Et<sub>3</sub>N (60 мкл, 0,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 95 °С в течение 2 ч с получением неочищенного (R)-2-(8-(5-бромпиримидин-2-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5h-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола в виде суспензии бежевого

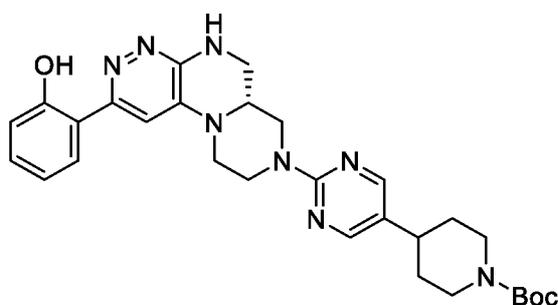
осадка. Неочищенную суспензию использовали в следующей реакции. Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{19}H_{19}BrN_7O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 440,1/442,1. Полученное значение: 439,9/441,9.

*Стадия 2: Синтез трет-бутил-(R)-4-(2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата*



**[401]** Во флакон объемом 20 мл с крышкой с диафрагмой, содержащий неочищенную суспензию *(R)-2-(8-(5-бромпиримидин-2-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол* в DMF (1,1 мл) и этанол (1,5 мл) вносили *N*-Boc-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-бороновую кислоту (97 мг, 0,31 ммоль), карбонат калия (98 мг, 0,71 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (21 мг, 0,03 ммоль) и дополнительный DMF (0,70 мл). Реакционную смесь барботировали  $N_2$  в течение 2 мин, затем перемешивали при 100 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили EtOAc (50 мл), промывали насыщ.  $NH_4Cl$  (10 мл), водой (50 мл) и соевым раствором ( $2 \times 20$  мл). Органический слой сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, затем очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (25g,  $SiO_2$ , 0→6% MeOH в DCM, влажная загрузка в DCM). Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении и нагревали (~50 °С) с получением *tert*-бутил-(*R*)-4-(2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (86 мг, 0,16 ммоль, выход 61% за две стадии) в виде бежевого твердого вещества. Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{29}H_{35}N_8O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 543,3; полученное значение: 543,1.

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



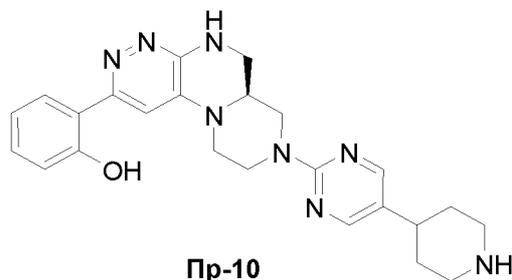
**[402]** Во флакон объемом 4 мл с крышкой с диафрагмой, содержащий смесь *tert*-бутил-(*R*)-4-(2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8)*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилата (86,5 мг, 0,16 ммоль) и 10 масс. % дигидроксипалладия (влажный)(23 мг, 0,02 ммоль), вносили метанол (0,30 мл) и THF (3 мл). Смесь барботировали N<sub>2</sub> в течение 30 с, затем H<sub>2</sub> в течение 2 мин и сверху покрывали H<sub>2</sub> из баллона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь барботировали N<sub>2</sub>, вносили дополнительно 10 масс. % дигидроксипалладия (влажный) (25 мг, 0,02 ммоль), барботировали N<sub>2</sub> в течение 30 с, затем H<sub>2</sub> в течение 2 мин и сверху подавали H<sub>2</sub> из баллона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще 1 день. Реакционную смесь барботировали N<sub>2</sub>, вносили дополнительно 10 масс. % дигидроксипалладия (влажный) (10 мг, 0,01 ммоль), барботировали N<sub>2</sub> в течение 30 с, затем H<sub>2</sub> в течение 2 мин и сверху подавали H<sub>2</sub> из баллона. Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через 0,45 мкм PTFE и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта *tert*-бутил-(*R*)-4-(2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8)*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (87 мг, 0,16 ммоль, выход 100%) в виде бежевого твердого вещества. Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 545,3; полученное значение: 545,1.

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

**[403]** Во флакон объемом 20 мл с крышкой с диафрагмой, содержащий *tert*-бутил-(*R*)-4-(2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8)*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (87 мг, 0,16 ммоль), вносили DCM (2,5 мл), а затем TFA (600 мл, 7,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением соли TFA (*R*)-2-(8-(5-(пиперидин-4-ил)пиримидин-2-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-2-ил)фенол

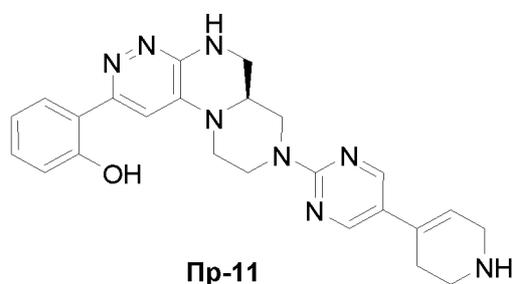
(120 мг) в виде черного остатка. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>8</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: 445,2; полученное значение: 445,0.

**Промежуточное соединение 10: (S)-2-(8-(5-(пиперидин-4-ил)пиримидин-2-ил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-2-ил)фенол**

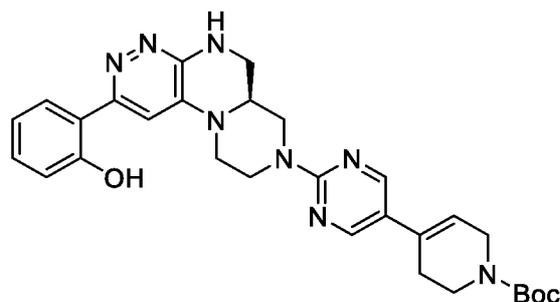


**[404]** Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для промежуточного соединения 9, с использованием (*R*)-2-(6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-2-ил)фенола вместо (*S*)-2-(6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-2-ил)фенола на стадии 1. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>8</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: 445,2; полученное значение: 445,1.

**Промежуточное соединение 11 (S)-2-(8-(5-(1,2,3,6-тетрагидропиаидин-4-ил)пиримидин-2-ил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-2-ил)фенол (Пр-11)**



*Стадия 1: трет-бутил-(S)-4-(2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)пиримидин-5-ил)-3,6-дигидропиаидин-1(2H)-карбоксилат*



**[405]** Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для промежуточного соединения 9, стадии 1–2, с использованием

(*R*)-2-(6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-2-ил)фенола вместо (*S*)-2-(6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-2-ил)фенола на стадии 1. Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 543,3; полученное значение: 543,2

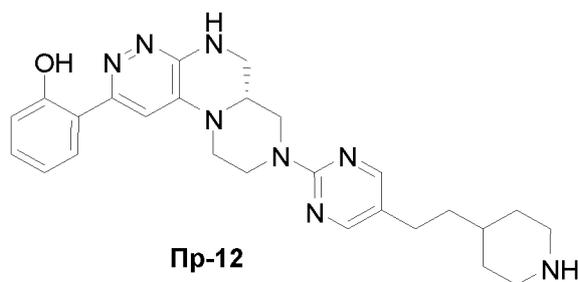
Стадия 2: (*S*)-2-(8-(5-(1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-ил)тиримидин-2-ил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-2-ил)фенол

**[406]** К раствору: трет-бутил-(*S*)-4-(2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилата (65 мг, 0,12 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,46 мл).

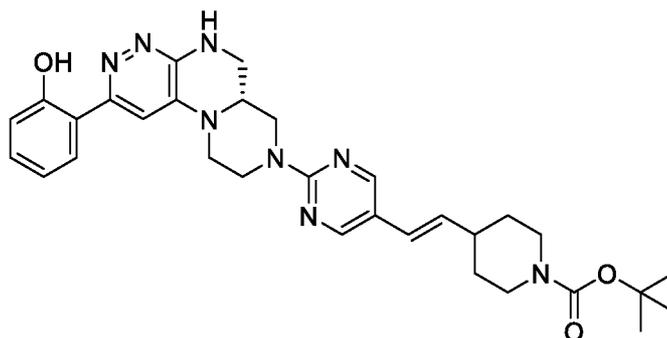
Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч.

Реакционную смесь концентрировали досуха и повторно растворяли в DCM/MeOH 1:6 (50 мл), куда добавляли NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали DCM/MeOH (1:6). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением желаемого продукта (48 мг, выход 90%). Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>8</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 443,2; полученное значение: 443,2.

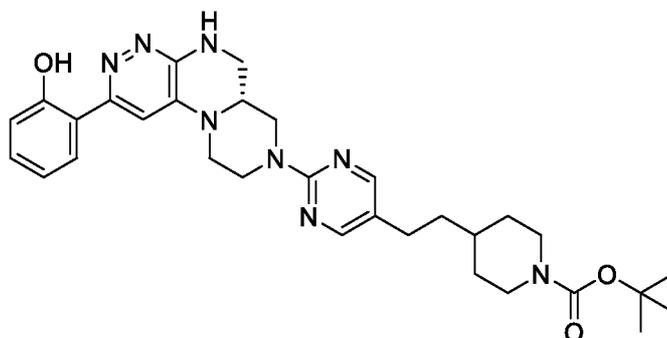
**Промежуточное соединение 12: (*R*)-2-(8-(5-(2-(пиперидин-4-ил)этил)пиримидин-2-ил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-2-ил)фенол (Пр-12)**



Стадия 1: трет-бутил-(*R, e*)-4-(2-(2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)винил)пиперидин-1-карбоксилат



[407] Во флакон объемом 4 мл с крышкой с диафрагмой, содержащий смесь (*E*)-*трет*-бутил-4-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) винил)пиперидин-1-карбоксилат (35 мг, 0,10 ммоль), карбонат калия (33 мг, 0,24 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (7,1 мг, 0,01 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub> вносили телескопическую, неочищенную реакционную смесь (*R*)-2-(8-(5-бромпиридин-2-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-2-ил)фенола (0,9 мл, 0,09 ммоль) в DMF (0,37 мл) и этанол (0,49 мл). Реакционную смесь разводили дополнительным количеством DMF (0,65 мл) (из-за проблем растворимости), барботировали N<sub>2</sub> в течение 1 мин и перемешивали при 100 °С в течение 10 ч. Реакционную смесь разводили EtOAc (10 мл), насыщ. NH<sub>4</sub>Cl (5 мл) и водой (5 мл) и фильтровали под вакуумом через микронный фильтр-сепаратор ПЭ с целитовой пробкой. Твердые вещества промывали дополнительным количеством EtOAc и водой. Органическую фракцию отделяли, промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл). Водные фракции объединяли, экстрагировали EtOAc (20 мл), промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью FCC (12 г SiO<sub>2</sub>, 0→5% MeOH в DCM, влажная загрузка в DCM). Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении и нагревали (~50 °С) с получением *трет*-бутил-(*R,E*)-4-(2-(2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8)*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил) винил)пиперидин-1-карбоксилата (35 мг, 0,061 ммоль, выход 70%) в виде коричневой пены. Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для C<sub>31</sub>H<sub>39</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 571,3; полученное значение: 571,2.  
*Стадия 2: трет-бутил-(R)-4-(2-(2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)этил)пиперидин-1-карбоксилат*



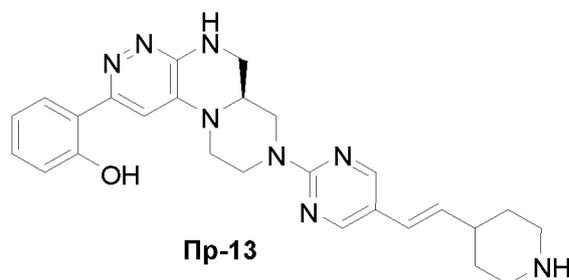
[408] Во флакон объемом 4 мл с крышкой с диафрагмой, содержащий смесь *трет*-бутил-(*R,E*)-4-(2-(2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8)*H*-

пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил) винил)пиперидин-1-карбоксилата (35 мг, 0,06 ммоль) и 10 масс. % дигидроксипалладия (влажный) (11,5 мг, 0,01 ммоль) вносили метанол (100 мкл) и THF (1 мл). Смесь барботировали N<sub>2</sub> в течение 30 с, затем H<sub>2</sub> в течение 1 мин и сверху покрывали H<sub>2</sub> из баллона. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 дней. Реакционную смесь фильтровали через микронный фильтр-сепаратор ПТФЭ, 0,45 мкм, и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта *трет*-бутил-(*R*)-4-(2-(2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8)*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)этил)пиперидин-1-карбоксилата (35 мг, 0,061 ммоль, выход 100%) в виде бежевого твердого вещества. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 573,3; полученное значение: 573,2.

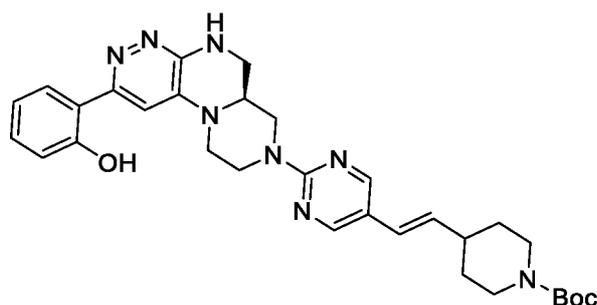
*Стадия 3: (R)-2-(8-(5-(2-(пиперидин-4-ил)этил)пиримидин-2-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол*

**[409]** В 4 мл флакон с крышкой с диафрагмой, содержащий *трет*-бутил-(*R*)-4-(2-(2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8)*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)этил)пиперидин-1-карбоксилат (35 мг, 0,06 ммоль), вносили DCM (1 мл), а затем TFA (300 мл, 3,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением соли TFA (*R*)-2-(8-(5-(2-(пиперидин-4-ил)этил)пиримидин-2-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (45 мг) в виде черного остатка. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>8</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: 473,3; полученное значение: 473,0.

**Промежуточное соединение 13: (S,E)-2-(8-(5-(2-(пиперидин-4-ил)винил)пиримидин-2-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол (Пр-13)**



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



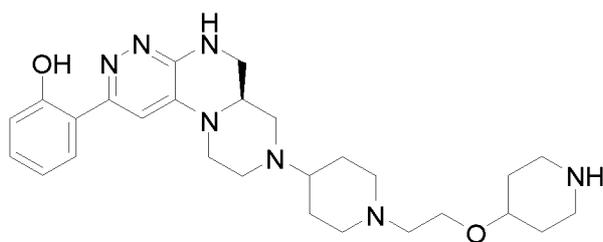
**[410]** Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для промежуточного соединения 12, стадии 1, используя (*S*)-2-(8-(5-бромпиридин-2-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5*H*-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-*c*]пиадазин-2-ил)фенол вместо (*R*)-2-(8-(5-бромпиридин-2-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5*H*-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-*c*]пиадазин-2-ил)фенола. Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для  $C_{31}H_{39}N_8O_3$   $[M+H]^+$ : 571,3; полученное значение: 571,2.

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

**[411]** К раствору трет-бутил-(*S,E*)-4-(2-(2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-*c*]пиадазин-8-ил)пиаимидин-5-ил)винил)пиперидин-1-карбоксилата (12,0 мг, 0,02 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (0,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и повторно растворяли в DCM/MeOH (1/6,30 мл). Добавляли насыщенный водный раствор  $NaHCO_3$  (10 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Водный слой экстрагировали DCM/MeOH (1/6).

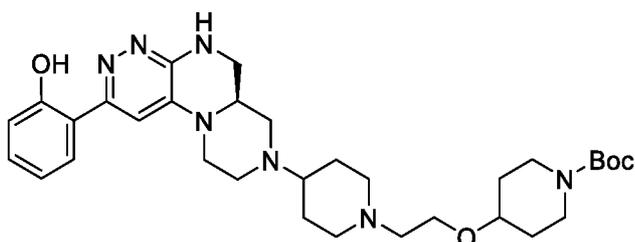
Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$  и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (*S,E*)-2-(8-(5-(2-(пиперидин-4-ил)винил)пиаимидин-2-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5*H*-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-*c*]пиадазин-2-ил)фенола (8 мг, 81% выход). Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для  $C_{26}H_{31}N_8O$   $[M+H]^+$ : 471,2; полученное значение: 471,2.

**Промежуточное соединение 14: (*S*)-2-(8-(1-(2-(пиперидин-4-илокси)этил)пиперидин-4-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5*H*-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-*c*]пиадазин-2-ил)фенол (Пр-14)**



#### Пр-14

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



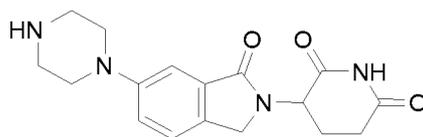
**[412]** К перемешиваемому раствору (R)-2-(6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (18 мг, 0,05 ммоль) и трет-бутил 4-(2-оксоэтоксипиперидин-1-карбоксилата (14 мг, 0,06 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (31 мг, 0,15 ммоль) при комнатной температуре. Через 15 мин реакцию смесь разводили MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ. Фракции собирали и нейтрализовали NaHCO<sub>3</sub>. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(S)-4-(2-(4-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этоксипиперидин-1-карбоксилата (16 мг, 55% выход). Расчетное значение m/z при ЖХ-МС для C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 594,4; полученное значение: 594,3.

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

**[413]** К перемешиваемому раствору трет-бутил-(S)-4-(2-(4-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этоксипиперидин-1-карбоксилата (16 мг, 0,03 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,21 мл) при комнатной температуре. Через 1 час реакцию смесь концентрировали досуха и повторно растворяли в DCM/MeOH (1/6,30 мл). Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Водный слой экстрагировали DCM/MeOH (1/6). Объединенные органические слои

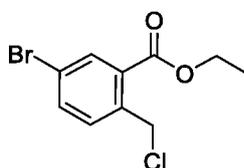
промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-2-(8-(1-(2-(пиперидин-4-илокси)этил)пиперидин-4-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (12 мг, 90% выход). Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_7\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 494,3; полученное значение: 494,2.

**Промежуточное соединение 15: 3-(1-оксо-6-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (Пр- 15)**



Пр-15

*Стадия 1: этил-5-бром-2-(хлорметил)бензоат*

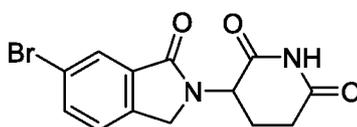


[414] В круглодонную колбу объемом 100 мл, содержащую 6-бромизобензофуран-1(3H)-он (1,56 г, 7,33 ммоль) добавляли безводный этанол (22 мл). Раствор нагревали до  $72\text{ }^\circ\text{C}$ , затем порциями добавляли тионилхлорид (3,12 мл, 43,0 ммоль) в течение 6 часов.

Реакционную смесь разводили в воде на льду, затем три раза экстрагировали  $\text{EtOAc}$ .

Органические слои объединяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью FCC (12 г  $\text{SiO}_2$ , 0–100%  $\text{EtOAc}$  в гексанах). Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и концентрировали с получением этил 5-бром-2-(хлорметил)бензоата (1,57 г, 5,65 ммоль, 77,1% выход) в виде коричневого масла/твердого вещества.

*Стадия 2: 3-(6-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион*

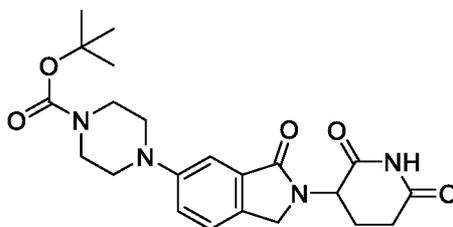


[415] Во флакон объемом 40 мл, содержащий этил 5-бром-2-(хлорметил)бензоат (1,57 г, 5,66 ммоль), 3-аминопиперидин-2,6-дион,  $\text{HCl}$  (1,08 г, 6,56 ммоль) и  $\text{DMF}$  (8 мл) добавляли  $\text{N,N}$ -диизопропилэтиламин (4,0 мл, 22,96 ммоль). Раствор нагревали до  $90\text{ }^\circ\text{C}$  в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и добавляли по каплям до 50 мл воды.

Полученную смесь перемешивали при  $0\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 1 часа, затем фильтровали. Твердое вещество промывали  $\text{EtOAc}$ , гексаном и минимальным количеством метанола с получением бледно-фиолетового твердого вещества 3-(6-бром-1-диоксоизоиндолин-2-

ил)пиперидин-2,6-диона (1,12 г, 3,46 ммоль, выход 61,2%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11,02 (с, 1H), 7,90–7,79 (м, 2H), 7,60 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,17–5,07 (м, 1H), 4,45 (д, J = 17,6 Гц, 1H), 4,32 (д, J = 17,5 Гц, 1H), 2,98–2,84 (м, 1H), 2,65–2,55 (м, 1H), 2,39 (к, J = 12,3, 16,3 Гц, 1H), 2,05–1,97 (м, 1H). Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{O}_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 323,0/325,0. полученное значение: 323,1/324,9.

*Стадия 3: трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат*

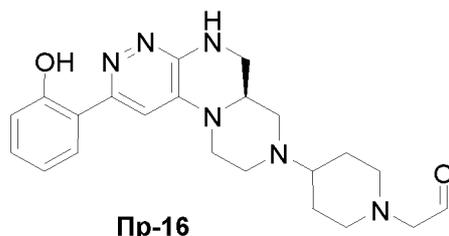


**[416]** Во флакон, содержащий 3-(6-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (176,0 мг, 0,54 ммоль), трет-бутил 1-пиперазинкарбоксилат (166,0 мг, 0,89 ммоль), RuPhosPd G2 (49,0 мг, 0,06 ммоль) и карбонат цезия (400,0 мг, 1,23 ммоль), добавляли DMSO (2 мл). Раствор барботировали в течение 3 минут азотом, затем нагревали до 100 °С в течение ночи. Реакционную смесь гасили 4 н. HCl в диоксане (доводили до pH~7) и разводили до 50 мг/мл в DMSO. Раствор дополнительно разводили до ~12 мг/мл ацетонитрилом и фильтровали. Фильтрат очищали с использованием препаративной ЖХ-МС (5 мкм, 10 × 3 см, Waters Sunfire C18, 29,8–49,8% ацетонитрила в воде (0,1% TFA), влажная загрузка) с получением *tert*-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (48 мг, 0,11 ммоль, выход 20,5%) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_5$  (M+H)<sup>+</sup>: 429,2; полученное значение: 429,1.

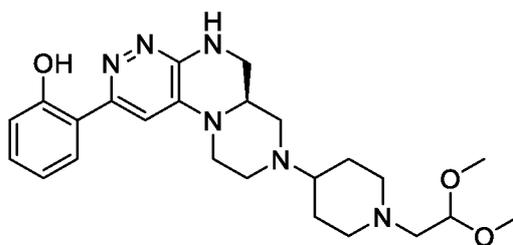
*Стадия 4: 3-(1-оксо-6-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион*

**[417]** Во флакон объемом 20 мл, содержащий *tert*-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат (48,0 мг, 0,11 ммоль) и 1,4-диоксан (0,50 мл) добавляли по каплям 4 н. HCl в диоксане (0,5 мл, 2 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением 3-(3-оксо-5-пиперазин-1-ил-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона в виде соли HCl (37 мг, 0,10 ммоль, выход 90,5%). Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 329,2; полученное значение: 329,0.

**Промежуточное соединение 16: ((S)-2-(4-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8)H-пиперино[1',2':4,5]пиперино[2,3-c]пипидазин-8-ил)пиперидин-1-ил)ацетальдегид**



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



**[418]** Во флакон объемом 20 мл (*S*)-2-(8-(пиперидин-4-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол (11,0 мг, 0,03 ммоль), бикарбонат натрия (29,0 мг, 0,35 ммоль) и DMF (300 мкл) добавляли 2-бром-1,1-диметоксиэтан (5,0 мкл, 0,04 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80 °С в течение ночи.

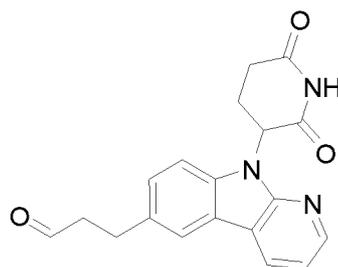
Реакционную смесь разводили 5 мл MeOH и 5 мл ацетонитрила, затем фильтровали.

Раствор очищали с использованием препаративной ЖХ-МС (5 мкм, 10 × 3 см, Waters Sunfire, C18, 5–25% ацетонитрила в воде (0,1% TFA), влажная загрузка) с получением (*S*)-2-(8-(1-(2,2-диметоксиэтил)пиперидин-4-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола в качестве соли TFA (9,3 мг, 0,013 ммоль, выход 40,6%). Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 455,3; полученное значение: 455,1.

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

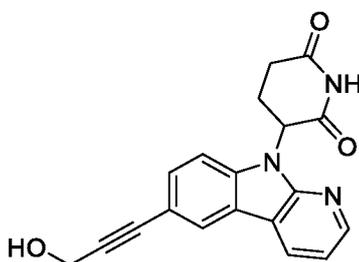
**[419]** Во флакон, содержащий (*S*)-2-(8-(1-(2,2-диметоксиэтил)пиперидин-4-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол; К ди-2,2,2-трифторуксусной кислоте (9,3 мг, 0,01 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (200 мкл) и 6 М хлористоводородную кислоту (водн.) (200,0 мкл, 1,2 ммоль). Раствор нагревали до 70 °С в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением (*S*)-2-(4-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)ацетальдегида в виде соли HCl (6,5 мг, 0,013 ммоль, выход 99,1%) в виде желтого твердого вещества. Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>: 427,2; полученное значение: 427,1.

**Промежуточное соединение 17: 3-(9-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-9H-пиридо [2,3-b]индол-6-ил)пропаналь (Пр-17)**



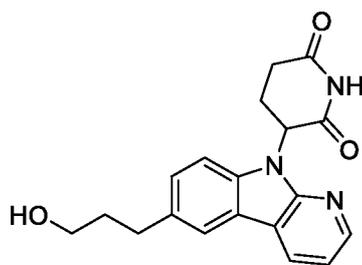
**Пр-17**

*Стадия 1: 3-(6-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион*



**[420]** К смеси 3-(6-бром-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-диона (полученной по методике, описанной в WO 2020010227, 356,4 мг, 1,0 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорида (69,8 мг, 0,10 ммоль) и йодид меди(I) (18,9 мг, 0,10 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (1,73 мл, 9,95 ммоль). Смесь барботировали N<sub>2</sub> в течение 1 мин добавляли проп-2-ин-1-ол (0,17 мл, 2,99 ммоль) и смесь барботировали N<sub>2</sub> в течение 2 мин. Нагревали до 60 °С при перемешивании в течение ночи. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и добавляли дополнительный бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид (139,7 мг, 0,20 ммоль), йодид меди (I) (37,9 мг, 0,20 ммоль) и проп-2-ин-1-ол (0,17 мл, 2,99 ммоль). Реакционную смесь снова барботировали N<sub>2</sub> в течение 2 мин, затем перемешивали при 60 °С в течение 2 ч. Смесь оставляли остывать до комнатной температуры, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 3-(6-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-диона (135 мг, 0,41 ммоль, выход 41%) в виде оранжевого твердого вещества. Расчетное значение ЖХ-МС для C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z* = 334,1; полученное значение: 333,9.

*Стадия 2: 3-(6-(3-гидроксипропил)-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион*

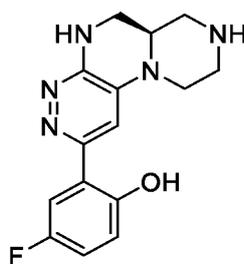


**[421]** Флакон, содержащий 3-(6-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-9*H*-пиридо [2,3-*b*] индол -9-ил)пиперидин-2,6-дион (133,0 мг, 0,40 ммоль) и Pd/C (10 масс. % Pd, 44,0 мг) вакуумировали и наполняли N<sub>2</sub> (4 х). Медленно добавляли EtOAc (8 мл) и MeOH (3,2 мл), ампулу вакуумировали и снова заполняли N<sub>2</sub> (4 х). Затем флакон вакуумировали и заполняли H<sub>2</sub> (баллон) (4 х). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение трех дней. Флакон вакуумировали и заполнили N<sub>2</sub> (4 х) и дополнительным количеством Pd/C (10 масс. % Pd, 88,0 мг). Реакционную смесь помещали в атмосферу H<sub>2</sub>, как описано выше, и перемешивание возобновили в течение двух дополнительных дней при комнатной температуре. Фильтрация через целит и промывка целитовой подушечки MeOH с последующим концентрацией фильтрата позволяла получить неочищенный 3-(6-(3-гидроксипропил)-9*H*-пиридо [2,3-*b*]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион (чистота ~70%, приблизительно 90 мг требуемого продукта, выход 68%), который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. Расчетное значение ЖХ-МС для C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> м/з = 338,1; полученное значение: 338,0.

*Стадия 3: 3-(9-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-9*H*-тиридо[2,3-*b*]индол-6-ил)пропан*

**[422]** К неочищенному 3-(6-(3-гидроксипропил)-9*H*-пиридо[2,3-*b*]индол-9-ил)пиперидин-2,6-диону (84,0 мг, 0,25 ммоль) в DCM (4 мл) при 0 °C добавляли периодинан Десса-Мартина (158,41 мг, 0,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 20 мин, затем оставляли до комнатной температуры. Через 3 часа перемешивания при комн. темп. реакцию смесь разводили 2 мл насыщенного водного раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и 2 мл насыщенного водного Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Смесь экстрагировали 1 : 1 THF/EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 3-(9-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-9*H*-пиридо[2,3-*b*]индол-6-ил)пропаналя (чистота ~60%) в виде оранжевого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Расчетное значение ЖХ-МС для C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> м/з = 336,1; полученное значение: 336,0.

**Промежуточное соединение 18: (R)-4-фтор-2-(6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-2-ил)фенол**



Пр-18

[423] Пр-18 получали с помощью процедур, описанных для получения Пр-1, с использованием соответствующих исходных материалов. Расчетное значение м/з ЖХ-МС  $[M+H]^+$ : 302,1; полученное значение: 302,1.

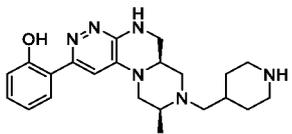
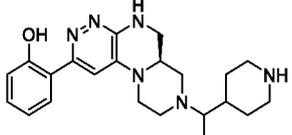
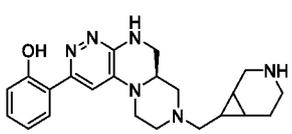
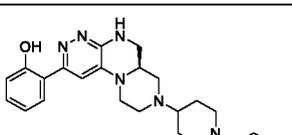
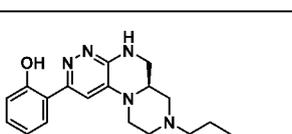
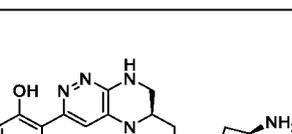
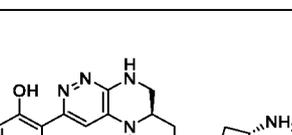
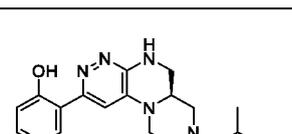
#### Промежуточные соединения 19–46:

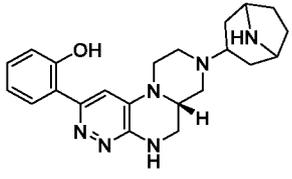
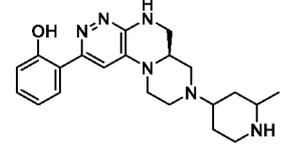
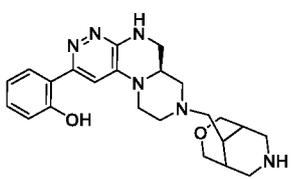
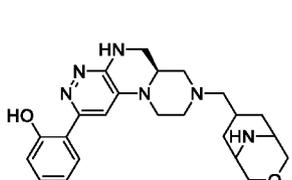
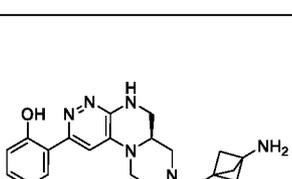
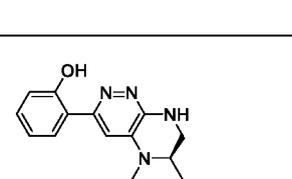
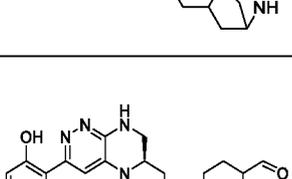
[424] Промежуточные соединения, представленные ниже в таблице 2, получали способом, использованным при получении Пр-3, с использованием соответствующих исходных материалов.

Таблица 2. Промежуточные соединения 19–46

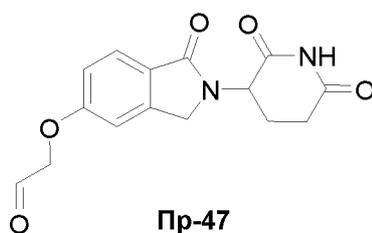
Пр.	Структура	Название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з
Пр-19		(S)-2-(8-(пиперидин-4-илметил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	381,2	381,2
Пр-20		2-(((6аS)-8-(пиперидин-3-илметил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	381,2	381,3
Пр-21		(S)-2-(8-(4-метилпиперидин-4-илметил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	395,2	395,2
Пр-22		(S)-2-(8-(4-метоксипиперидин-4-илметил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	411,2	411,3
Пр-23		(S)-2-(8-(4-фторпиперидин-4-илметил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	399,2	399,2

Пр.	Структура	Название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з
Пр-24		2-((S)-8-(((1R,5S,6r)-3-азабцикло[3.1.0]гексан-6-ил)метил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	379,2	379,1
Пр-25		2-((S)-8-(((1R,5S,6s)-3-азабцикло[3.1.0]гексан-6-ил)метил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	379,2	379,2
Пр-26		2-((6aS)-8-((2-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил)метил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	411,2	411,0
Пр-27		2-((S)-8-(((S)-морфолин-2-ил)метил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	383,2	383,2
Пр-28		2-((S)-8-(((R)-морфолин-2-ил)метил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	383,2	383,1
Пр-29		(S)-2-(8-(3-(пиперидин-4-ил)пропил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	409,3	409,3
Пр-30		2-((6aS)-8-(2-(пиперидин-4-ил)пропил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	409,3	409,2
Пр-31		(S)-4-фтор-2-(8-(пиперидин-4-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	385,2	385,3

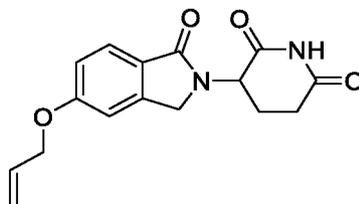
Пр.	Структура	Название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з
Пр-32		2-((6aS,9S)-9-метил-8-(пиперидин-4-илметил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	395,3	395,2
Пр-33		2-((6aS)-8-(1-(пиперидин-4-ил)этил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	395,3	395,2
Пр-34		2-((6aS)-8-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-7-ил)метил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	393,2	393,1
Пр-35		(S)-2-(8-([1,4'-бипиперидин]-4-ил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	450,3	450,2
Пр-36		(S)-2-(8-(3-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	435,3	435,2
Пр-37		2-(((S)-8-(((1s,3R)-3-аминоциклобутил)метил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	367,2	367,1
Пр-38		2-(((S)-8-(((1r,3S)-3-аминоциклобутил)метил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	367,2	367,2
Пр-39		2-((6aS)-8-(3-метилпиперидин-4-ил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	381,2	381,1

Пр.	Структура	Название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з
Пр-40		2-((6aS)-8-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	393,2	393,2
Пр-41		2-((6aS)-8-(2-метилпиперидин-4-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	381,2	381,2
Пр-42		2-((6aS)-8-(3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)метил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	423,2	423,1
Пр-43		2-((6aS)-8-(3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ил)метил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	423,2	423,2
Пр-44		(S)-2-(8-((3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	379,2	379,0
Пр-45		2-((6aS)-8-(2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)метил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол	393,2	393,1
Пр-46		(S)-4-((2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)циклогексан-1-карбальдегид	408,2	408,2

**Промежуточное соединение 47: 2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси) ацетальдегид**



*Стадия 1: 3-(5-(аллилокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион*

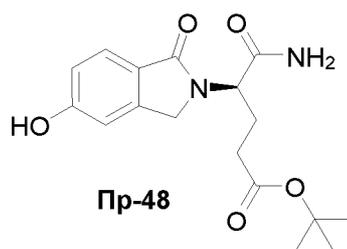


**[425]** К перемешиваемой смеси 3-(6-гидрокси-3-оксо-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона (полученной с использованием процедуры, описанной в WO2018/071606, 200 мг, 0,77 ммоль) и  $K_2CO_3$  (106 мг, 0,77 ммоль) в DMF (2,5 мл) при 0 °С медленно добавляли аллилбромид (102 мг, 0,85 ммоль). Через 30 мин охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь нагревали до 25 °С. После дополнительных 14 ч смесь очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35  $\mu$ M, 100 А, 80 г) с подвижной фазой:  $H_2O$  (0,1% TFA)/MeOH при скорости потока: 50 мл/мин с получением требуемого продукта в виде его соли TFA (52 мг, 0,17 ммоль, выход 22,5%). Расчетное значение ЖХ-МС для  $C_{16}H_{17}N_2O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: м/з = 301,1; полученное значение: 301,2.

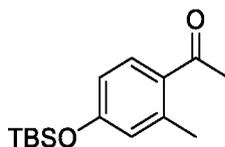
*Стадия 2: 2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси]ацетальдегид (Пр-18)*

**[426]** К перемешиваемой смеси 3-(3-оксо-6-проп-2-энокси-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона (177 мг, 0,59 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли  $O_3$  при –78 °С. Через 10 мин добавляли диметилсульфид. Через 1 час смесь концентрировали с получением неочищенного продукта 2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3H-изоиндол-5-ил]окси]ацетальдегида (170 мг, 0,45 ммоль, выход 76,3%). Расчетное значение ЖХ-МС для  $C_{15}H_{15}N_2O_5$  (M+H)<sup>+</sup>: м/з = 303,1; полученное значение: 303,1.

**Промежуточное соединение 48: трет-бутил-(R)-5-амино-4-(5-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5- оксопентаноат**

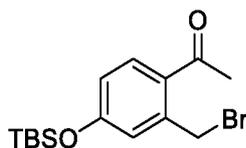


*Стадия 1: 1-(4-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилфенил)этан-1-он*



**[427]** К перемешиваемому раствору метил-4-гидрокси-2-метилбензоата (25,0 г, 150 ммоль) и имидазола (51,2 г, 752 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли TBSCl (34,0 г, 226 ммоль) при комнатной температуре. Через 16 ч смесь разводили водой (100 мл) и экстрагировали DCM (300 мл). Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали с помощью  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EA = 20/1) до получения требуемого продукта (46,2 г, 140 ммоль, выход 93,1%). Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС  $C_{15}H_{25}O_2Si(M+H)^+ = 265,2$ ; полученное значение: 265,3.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,64 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,44–6,47 (м, 2H), 3,63 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 0,77 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

*Стадия 2: метил-2-(бромметил)-4-[трет-бутил-(диметил)силил]оксибензоат*



**[428]** К перемешиваемому раствору метил 4-[трет-бутил-(диметил)силил]окси-2-метилбензоата (3,0 г, 10,7 ммоль) в тетрахлориде углерода (40 мл) добавляли NBS (2,3 г, 12,8 ммоль) и AIBN (0,09 г, 0,53 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 15 °С в течение 0,5 ч, затем нагревали до 80 °С. Через еще 2,5 часа реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (100 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли (100 мл  $\times$  2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на колонке с силикагелем (PE) с получением метил-2-(бромметил)-4-[трет-бутил-(диметил) силил]оксибензоата (3,0 г, 8,3 ммоль, 78% выход). Расчетное значение ЖХ-МС для  $C_{15}H_{24}BrO_2Si(M+H)^+ m/z = 343,1$ ; полученное значение: 343,1,  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,81(д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 6,82(д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 6,69(дд,  $J = 8,4, 2,4$  Гц, 1H), 4,83 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 0,89 (с, 9H), 0,13 (с, 6H).

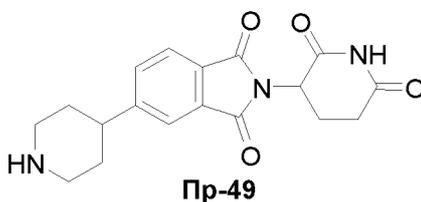
*Стадия 3: трет-бутил-(R)-5-амино-4-(5-гидрокси-1-оксоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноат (Пр-19)*

**[429]** К смеси метил 2-(бромметил)-4-[трет-бутил-(диметил)силил]оксибензоата (5,0 г, 13,91 ммоль) и трет-бутил-(4R)-4,5-диамино-5-оксопентаноата (2,81 г, 13,91 ммоль) в

MeCN (70 мл) добавляли DIEA (9,2 мл, 55,66 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 часов.

**[430]** Реакционную смесь гасили водой (50 мл), экстрагировали EA (50 мл X4), объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = 20/1) с получением желаемого продукта (2,0 г, 5,5 ммоль, выход 39,6%). Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 335,16; полученное значение: 335,2.

**Промежуточное соединение 49: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперидин-4-ил)изоиндолин-1,3-дион**

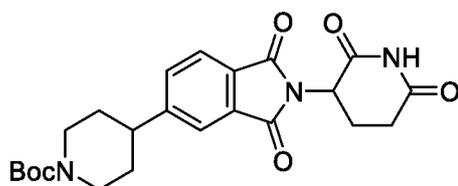


*Стадия 1: трет-бутил 4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат*



**[431]** Раствор 5-бром-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил) изоиндола-1,3-диона (500 мг, 1,48 ммоль), n-Вос-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-бороновой кислоты (459 мг, 1,48 ммоль), к<sub>3</sub>ПО<sub>4</sub> (787 мг, 3,71 ммоль) и Pd (dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (218 мг, 0,30 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при 90 °С в течение 2 ч в атмосфере азота. Полученную смесь разводили водой и экстрагировали EA. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA=1/1) с получением целевого продукта (532 мг, выход 82%) в виде желтого масла. Расчетное значение ЖХ-МС для C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup> м/з = 440,2; полученное значение: 384,0 (M+H-56).

*Стадия 2: трет-бутил 4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилат*

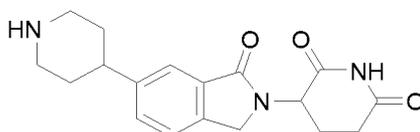


**[432]** Смесь трет-бутил 4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-дигидро-5-ил]-3,6-дигидро-2H-пироидин-1-карбоксилата (638 мг, 1,45 ммоль) и Pd/C (10%, 15,4 мг, 0,15 ммоль) в THF (5 мл) перемешивали при 25 °С в атмосфере водорода в течение ночи. Полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением желаемого продукта (523 мг, выход 82%) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение ЖХ-МС для  $C_{23}H_{28}N_3O_6$  (M+H)<sup>+</sup> м/з = 442,2; полученное значение: 386,0 (M+H-56).

*Стадия 3: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-пиперидин-4-илизоиндол-1,3-дион*

**[433]** Смесь трет-бутил 4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (523 мг, 1,18 ммоль) и HCl/1,4-диоксана (4 М, 3 мл, 11,9 ммоль) в DCM (4 мл) перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали с получением желаемого продукта в виде соли HCl (403 мг, выход 100%). Расчетное значение ЖХ-МС для  $C_{18}H_{20}N_3O_4$  (M+H)<sup>+</sup> м/з = 342,2; полученное значение: 342,0.

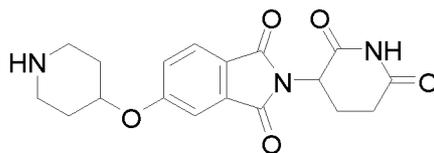
**Промежуточное соединение 50: 3-(1-оксо-6-(пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион**



**Пр-50**

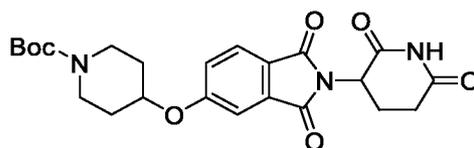
**[434]** Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для промежуточного соединения 49, с использованием соответствующих исходных материалов. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для  $C_{18}H_{22}N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: 328,2; полученное значение: 328,2.

**Промежуточное соединение 51: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперидин-4-илокси)изоиндолин-1,3-дион**



**Пр-51**

*Стадия 1: трет-бутил 4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-илокси)пиперидин-1-карбоксилат*

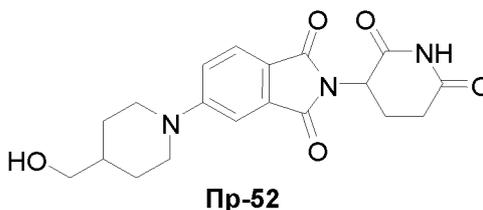


**[435]** К перемешиваемому раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-гидроксиизоиндол-1,3-диона (приготовленного с использованием процедуры, описанной в US20180099940, 500 мг, 1,82 ммоль), трет-бутил-4-(4-метилфенил)сульфонилоксипиперидин-1-карбоксилата (648 мг, 1,82 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (756 мг, 5,47 ммоль). Полученную смесь нагревали до 80 °С. Через 16 ч смесь разводили водой, экстрагировали EA. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (680 мг, 1,49 ммоль, 81,5% выход). Расчетное значение ЖХ-МС для  $C_{23}H_{28}N_3O_7$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 458,2; полученное значение: (M+H-100)<sup>+</sup> = 358,2

*Стадия 2: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперидин-4-илокси)изоиндолин-1,3-дион*

**[436]** К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]оксипиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,44 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли 4M HCl в диоксане (1,25 мл, 5 ммоль) при комнатной температуре. Через 2 часа летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде его соли TFA (128 мг, 0,36 ммоль, выход 81,9%). Расчетное значение ЖХ-МС для  $C_{18}H_{20}N_3O_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 358,2; полученное значение: 358,2

**Промежуточное соединение 52: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]изоиндолин-1,3-дион:**



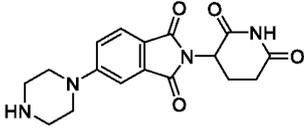
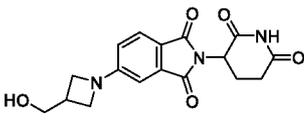
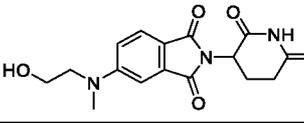
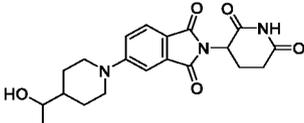
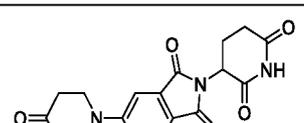
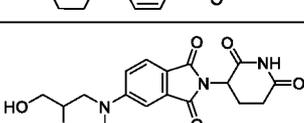
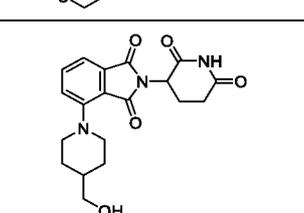
**[437]** К перемешиваемому раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидинил)-5-фтор-1H-изоиндол-1,3(2H)-диона (1,00 г, 3,62 ммоль) и 4-пиперидинметанола (625 мг, 5,43 ммоль) в N-метилпирролидоне (7,2 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,52 мл, 14,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 120 °С и перемешивали в течение 1,5 часа. Смесь продукта разводили этилацетатом (80 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (60 мл) и затем водой (60 мл). Органический слой сушили сульфатом натрия. Высушенный органический слой фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией,

элюируя смесью 0–100% этилацетат-гексаны, с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-диона (1,22 г, 91%) в виде желтого твердого вещества. . Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 372,1; полученное значение: 372,1.

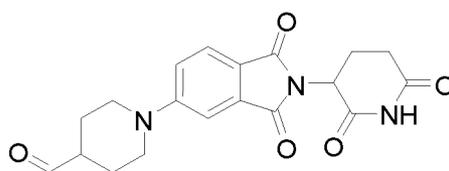
**Промежуточные соединения 53–60:**

[438] Промежуточные соединения, представленные ниже в таблице 3, получали способом, использованным при получении Пр-52, с использованием соответствующих исходных материалов.

**Таблица 3. Промежуточные соединения 53–60**

Пр.	Структура	Название	Расч.зн (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн (M+H) <sup>+</sup> м/з
Пр-53		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион	343,1	343,1
Пр-54		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион	344,1	344,1
Пр-55		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[2-гидроксиэтил(метил)амино]изоиндол-1,3-дион	332,1	332,2
Пр-56		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион	386,2	386,1
Пр-57		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-оксопиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион	356,1	356,0
Пр-58		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-(гидроксиметил)морфолино)изоиндолин-1,3-дион	374,1	374,1
Пр-59		2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион	372,2	372,2

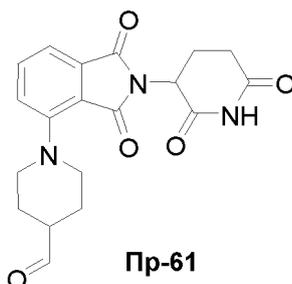
**Промежуточное соединение 60: 1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-карбальдегид**



Пр-60

[439] К перемешиваемому раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона (500 мг, 1,35 ммоль) в DCM (25 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (1,71 г, 4,04 ммоль) при 0 °С. Через 2 часа летучие вещества удаляли и остаток очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкм, 100 А, 80 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% TFA)/MeCN при скорости потока: 50 мл/мин с получением 1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-карбальдегида (447 мг, 0,63 ммоль, 46,7% выход). Расчетное значение ЖХ-МС для C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z = 370,2; полученное значение: 370,0.

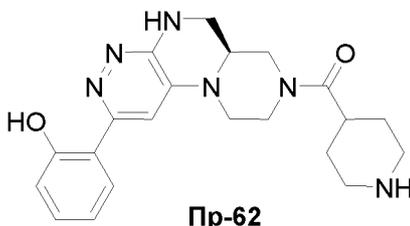
**Промежуточное соединение 61: 1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)пиперидин-4-карбальдегид**



Пр-61

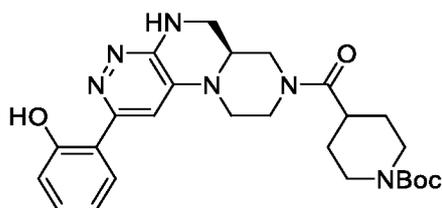
[440] Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для промежуточного соединения 60, с использованием соответствующих исходных материалов. Расчетное значение m/z при ЖХ-МС для C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 370,1; полученное значение: 370,0.

**Промежуточное соединение 62: (S)-2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)(пиперидин-4-ил)метанон**



Пр-62

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



**[441]** К перемешиваемому раствору *N*-Boc-изонипептической кислоты (60 мг, 0,262 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) при 0 °С добавляли 1-[бис(диметиламино)-метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат (150 мг, 0,394 ммоль) и триэтиламин (211 мкл, 1,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 минут. Затем добавляли 2-[(10*R*)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.0<sup>2,7</sup>]тетрадека-2,4,6-триен-4-ил] фенол,дигидрохлорид (80 мг, 0,253 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 часов при нагревании до температуры 23 °С. Смесь продукта очищали непосредственно с использованием препаративной ЖХ-МС (5 мкм, 10 × 3 см Waters CSH-C18, 20,2–40,2% ацетонитрила в воде (0,1% TFA), влажная загрузка) с получением соли трифторуксусной кислоты трет-бутил-(*S*)-4-(2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-1-карбоксилата (113 мг, 73%) в виде почти белого твердого вещества. Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 495,3; полученное значение: 495,2

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

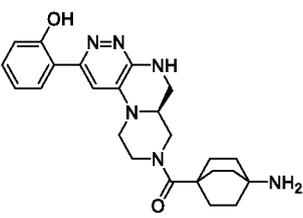
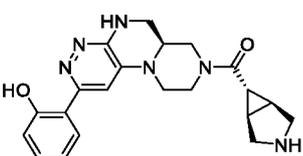
**[442]** К перемешиваемому раствору соли трифторуксусной кислоты трет-бутил-(*S*)-4-(2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-1-карбоксилата (113 мг, 0,186 ммоль) в дихлорметане (7,1 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (956 мкл, 12,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь продукта концентрировали при пониженном давлении с получением соли трифторуксусной кислоты (*S*)-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-8-ил)(пиперидин-4-ил)метанона (94 мг, 99%) в виде почти белого масла. Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 395,2; полученное значение: 395,1.

#### Промежуточные соединения 63–64:

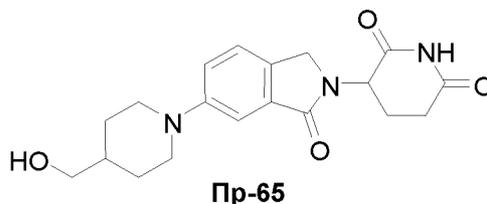
**[443]** Промежуточные соединения, представленные ниже в таблице 4, получали способом, применяемым при получении Пр-62, с использованием соответствующих исходных материалов.

**Таблица 4. Промежуточные соединения 63–64**

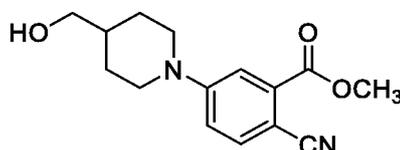
Пр.	Структура	Название	Расч.зн.	Получ.зн.
-----	-----------	----------	----------	-----------

			(M+H) <sup>+</sup> m/z	(M+H) <sup>+</sup> m/z
Пр-63		(S)-(4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метанон	435,2	435,1
Пр-64		((1R,5S,6r)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метанон	393,2	393,1

**Промежуточное соединение 65: 3-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион**

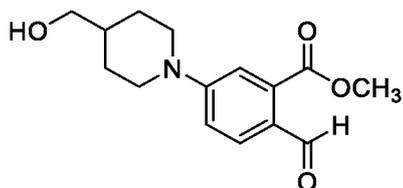


*Стадия 1: Синтез метил 2-циано-5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)бензоата*



**[444]** К раствору метил-2-циано-5-фторбензоата (2,00 г, 11,2 ммоль) и 4-пиперидинметанола (1,67 г, 14,5 ммоль) в диметилсульфоксиде (22,3 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (5,83 мл, 33,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 110 °С и перемешивали в течение 1,5 часа. Смесь продукта разводили этилацетатом (100 мл) и переносили в делительную воронку. Разбавленную реакцию смесь промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл × 2). Органический слой сушили сульфатом натрия. Высушенный органический слой фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, элюируя смесью 0–100% этилацетат-гексан, с получением метил-2-циано-5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)бензоата (3,02 г, выход 98%) в виде желтое масло. Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 275,1; полученное значение: 275,1.

*Стадия 2: Синтез метил-2-формил-5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)бензоата*



**[445]** К раствору метил-2-циано-5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)бензоата (3,00 г, 10,9 ммоль), моногидрата гипофосфита натрия (11,7 г, 111 ммоль) и уксусной кислоты (12,7 мл, 222 ммоль) в пиридине (26,3 мл) добавляли никель Raney (1,97 г, 33,6 ммоль) в виде суспензии в воде (28 мл). Реакционную смесь нагревали до 70 °С и перемешивали в течение 8 часов. Смесь продукта фильтровали через целит, а целит промывали этилацетатом (50 мл × 2). Фильтрат переносили в делительную воронку. Разбавленную смесь продукта промывали водой (150 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (75 × 2). Объединенные органические слои сушили сульфатом натрия. Высушенные органические слои фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, элюируя смесью 0–100% этилацетат-гексан, с получением метил-2-формил-5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)бензоата (2,31 г, 76%) в виде желтое масло. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для  $C_{15}H_{19}NO_4$   $[M+H]^+$ : 278,1; полученное значение: 278,1.

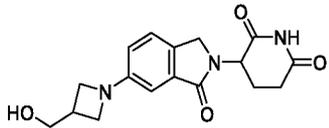
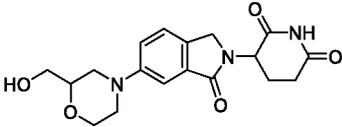
*Стадия 3: Синтез 3-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона*

**[446]** К перемешиваемому раствору метил-2-формил-5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)бензоата (2,40 г, 8,65 ммоль) в дихлорметане (48,8 мл) и *N,N*-диметилформамиде (48,8 мл) добавляли гидрохлорид 3-аминопиперидин-2,6-дион (1,85 г, 11,3 ммоль), а затем *N,N*-диизопропилэтиламин (3,77 мл, 21,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С. К охлажденной реакционной смеси добавляли уксусную кислоту (5,94 мл, 104 ммоль), а затем триацетоксиборгидрид натрия (5,50 г, 26,0 ммоль). Реакционной смеси давали медленно нагреться до 23 °С и перемешивали в течение дополнительных 3 часов. Смесь продукта разводили водой (10 мл). Разбавленную смесь продукта подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия до прекращения наблюдаемого образования газа. Смесь ошелоченных продуктов фильтровали. Ретентат промывали водой (10 мл × 2). Ретентат собирали и помещали в вакуум с получением 3-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (1,95 г, 63%) в виде серого белого твердого вещества. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для  $C_{19}H_{23}N_3O_4$   $[M+H]^+$ : 358,1; полученное значение: 358,1.

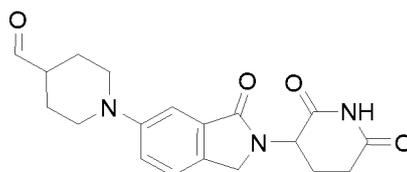
**Промежуточные соединения 66–67:**

[447] Промежуточные соединения, представленные ниже в таблице 5, получали способом, применяемым при получении Пр-65, с использованием соответствующих исходных материалов.

Таблица 5. Промежуточные соединения 66–67

Пр.	Структура	Название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з
Пр-66		3-(6-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	330,1	330,2
Пр-67		3-(6-(2-(гидроксиметил)морфолино)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион	360,1	360,1

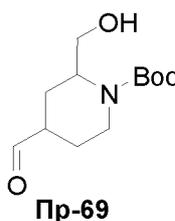
**Промежуточное соединение 68: 1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4- карбальдегид**



Пр-68

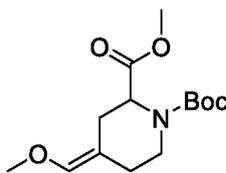
[448] К перемешиваемому раствору 3-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (191 мг, 0,53 ммоль) в DCM (10 мл) и DMF (2 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (453 мг, 1,07 ммоль) при 0 °С. Через 2 часа летучие вещества удаляли и остаток очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкм, 100 А, 80 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)/MeCN при скорости потока: 50 мл/мин с получением требуемого продукта (116 мг, 0,33 ммоль, выход 61,1%). Расчетное значение ЖХ-МС для C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> м/з = 356,2; полученное значение: 356,2.

**Промежуточное соединение 69: трет-бутил-4-формил-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат**



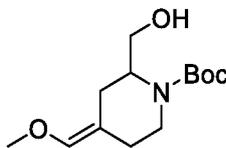
Пр-69

Стадия 1: 1-О-трет-бутил-2-О-метил(4Е)-4-(метоксиметилиден) пиперидин-1,2-дикарбоксилат



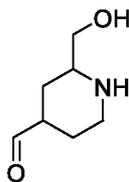
[449] К перемешиваемому раствору (метоксиметил) трифенилфосфония хлорида (3,36 г, 9,79 ммоль) в THF (45 мл) добавляли трет-бутоксид калия (1,10 г, 9,79 ммоль) при 0 °С. Через 0,5 ч добавляли раствор 1-О-трет-бутил-2-О-метил 4-оксопиперидин-1,2-дикарбоксилата (840 мг, 3,26 ммоль) в THF (6 мл). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 2 ч. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали ЕА. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали на колонке с силикагелем (РЕ/ЕА = 5/1) с получением 1-О-трет-бутил-2-О-метил (4Е)-4-(метоксиметилиден) пиперидин-1,2-дикарбоксилата (795 мг, 2,79 ммоль, 85,3% выход). Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для  $C_{14}H_{24}NO_5$  (M+H)<sup>+</sup> =286,2; полученное значение: 186,2 (M+H-100).

*Стадия 2: трет-бутил-(4Z)-2-(гидроксиметил)-4-(метоксиметилиден)пиперидин-1-карбоксилат*



[450] К перемешиваемому раствору 1-О-трет-бутил-2-О-метил (4Z)-4-(метоксиметилиден) пиперидин -1,2-дикарбоксилата (795 мг, 2,79 ммоль) в THF (50 мл) и MeOH (2,6 мл) добавляли LiBH<sub>4</sub> (606 мг, 27,86 ммоль) при комн. темп. Через 16 ч полученную смесь разводили водой и экстрагировали ЕА. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением трет-бутил-(4Z)-2-(гидроксиметил)-4-(метоксиметилиден) пиперидин-1-карбоксилата (902 мг, 2,63 ммоль, выход 94,4%). Расчетное значение ЖХ-МС для  $C_{13}H_{24}NO_4$  (M+H)<sup>+</sup> м/з =258,2; полученное значение: 158,2 (M+H-100).

*Стадия 3: 2-(гидроксиметил)пиперидин-4-карбальдегид*



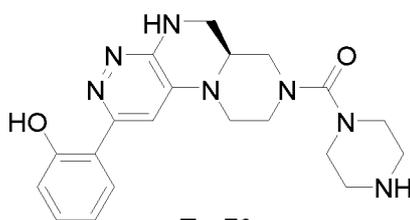
[451] К перемешиваемому раствору трет-бутил-(4Z)-2-(гидроксиметил)-4-(метоксиметилиден)пиперидин-1-карбоксилата (902 мг, 3,51 ммоль) в THF (20 мл)

добавляли 6N HCl (5,80 мл, 34,80 ммоль) при 25 °С. Через 20 часов полученную смесь разводили водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали EA. Водную фазу лиофилизировали с получением 2-(гидроксиметил)пиперидин-4-карбальдегида (480 мг, 3,35 ммоль, 95,6% выход) в виде неочищенного вещества. Расчетное значение ЖХ-МС для C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z =144,2; полученное значение: 144,2.

*Стадия 4: трет-бутил-4-формил-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат*

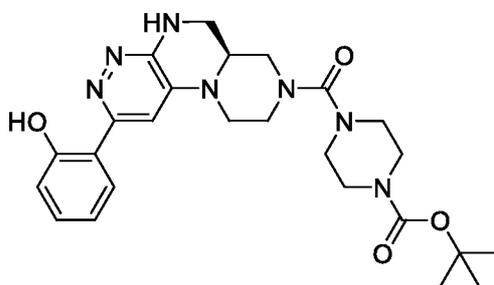
**[452]** К раствору 2-(гидроксиметил)пиперидин-4-карбальдегида (480 мг, 3,35 ммоль) в воде (5 мл) добавляли TEA (1,40 мл, 10,1 ммоль), DMAP (41,0 мг, 0,34 ммоль) и (Boc)<sub>2</sub>O (1,46 г, 6,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 20 часов. Полученную смесь экстрагировали EA. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением трет-бутил-4-формил-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (247 мг, 1,02 ммоль, 30,3% выход) в виде неочищенного продукта. Расчетное значение ЖХ-МС для C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z =244,2; полученное значение: 144,2 (M+H-100).

**Промежуточное соединение 70: [(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.0<sup>2,7</sup>]тетрадек -2,4,6-триен-12-ил]-пиперазин-1-илметанон**



**Пр-70**

*Стадия 1: трет-бутил-4-[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.0<sup>2,7</sup>]тетрадек -2(7),3,5-триен-12-карбонил]пиперазин-1-карбоксилат:*



**[453]** К перемешиваемому раствору трет-бутил-1-пиперазинкарбоксилата (237 мг, 1,27 ммоль, 3 экв.) и пиридина (171 мкл, 2,12 ммоль, 5,0 экв.) в дихлорметане (4,2 мл) при 0 °С добавляли трифосген (189 мг, 0,635 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1,5 часа. Смесь продукта разводили дихлорметаном (50 мл) и переносили в делительную воронку, содержащую 1 н. водный

раствор хлористоводородной кислоты. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 2). Объединенные органические слои сушили сульфатом натрия. Высушенные органические слои фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в дихлорметане (4,2 мл). К перемешиваемому раствору остатка в дихлорметане добавляли 2-[(10R)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2(7),3,5-триен-4-ил]фенол (120 мг, 0,424 ммоль, 1,00 экв.) и добавляли триэтиламин (295 мкл, 2,12 ммоль, 5,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 23 °С в течение 2 часов. Полученную смесь разводили метанолом (16 мл) и непосредственно очищали с использованием препаративной ЖХ-МС (5 мкм, 10 × 3 см, Waters CSH-C18, 18,6–38,6% ацетонитрила в воде (0,1% TFA), влажная загрузка) с получением соли трифторуксусной кислоты трет-бутил-4-[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2(7),3,5-триен-12-карбонил]пиперазин-1-карбоксилата (235 мг, 91%) в виде прозрачного масла. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 496,3; полученное значение: 496,2.

*Стадия 2: [(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]-пиперазин-1-илметанол*

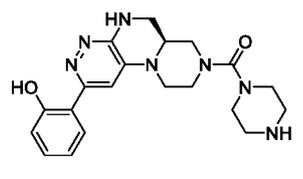
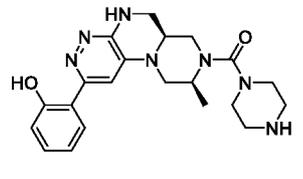
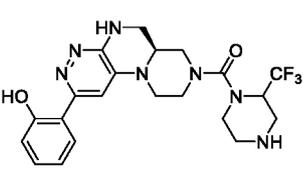
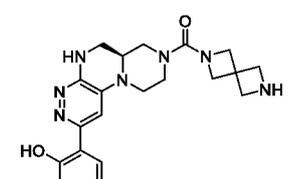
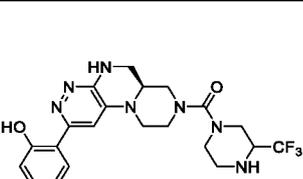
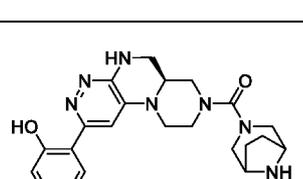
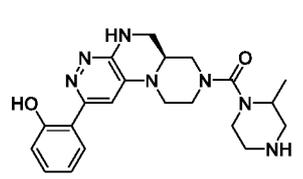
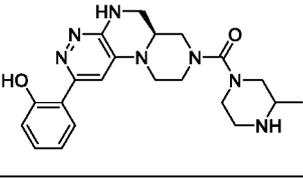
**[454]** К перемешиваемому раствору соли трифторуксусной кислоты трет-бутил 4-[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-карбонил]пиперазин-1-карбоксилата (220 мг, 361 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (7,2 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (911 мкл, 11,9 ммоль, 33 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 часа, затем концентрировали при пониженном давлении с получением соли трифторуксусной кислоты [(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]-пиперазин-1-илметанола (182 мг, 99%) в виде розового масла. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 396,2; полученное значение: 396,2.

#### **Промежуточные соединения 71–86:**

**[455]** Промежуточные соединения, представленные ниже в таблице 6, получали способом, применяемым при получении Пр-70, с использованием соответствующих исходных материалов.

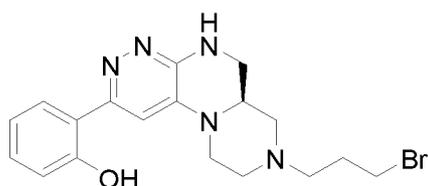
**Таблица 6. Промежуточные соединения 71–86**

Пр.	Структура	Название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з

Пр-71		(S)-2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)(пиперазин-1-ил)метанон	396,2	396,1
Пр-72		((6аS,9S)-2-(2-(2-гидроксифенил)-9-метил-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)(пиперазин-1-ил)метанон	410,2	410,1
Пр-73		((S)-2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)(2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)метанон	464,2	464,2
Пр-74		(S)-2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метанон	408,2	408,1
Пр-75		(S)-2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)(3-(трифторметил)пиперазин-1-ил)метанон	464,2	464,1
Пр-76		(3,8-диазабикакло[3.2.1]октан-3-ил)((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метанон	422,2	422,1
Пр-77		((S)-2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)(2-метилпиперазин-1-ил)метанон	410,2	410,1
Пр-78		((S)-2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)(3-метилпиперазин-1-ил)метанон	410,2	410,1

Пр-79		(S)-2-(2-диметилпиперазин-1-ил)(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метанон	424,2	424,1
Пр-80		((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)(R)-2-метилпиперазин-1-ил)метанон	410,2	410,1
Пр-81		((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)((S)-2-метилпиперазин-1-ил)метанон	410,2	410,1
Пр-82		(2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метанон	426,2	426,1
Пр-83		(S)-(1,4-диазепан-1-ил)(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метанон	410,2	410,1
Пр-84		(S)-2-(2-гидроксифенил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбоксамид	424,2	424,2
Пр-85		(S)-(4-аминопиперидин-1-ил)(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метанон	410,2	410,0
Пр-86		(S)-1-(2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-4-карбальдегид	423,2	423,1

**Промежуточное соединение 87: (S)-2-(8-(3-бромпропил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол**



Пр-87

[456] К перемешиваемому раствору (R)-2-(6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (50 мг, 0,18 ммоль) и 1,3-дибропропана (39 мг, 0,19 ммоль) в DMF (0,50 мл) добавляли DIPEA (0,09 мл, 0,53 ммоль) при комнатной температуре. Через 16 ч полученную смесь очищали препаративной ЖХ-МС с получением желаемого продукта (13 мг, 0,032 ммоль, выход 18,2%). Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{18}H_{23}BrN_5O$  ( $M+H$ ) $^+$  = 404,1; полученное значение: 404,0.

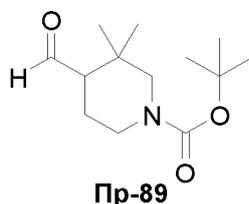
**Промежуточное соединение 88: (S)-2-(8-(2-бромэтил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол**



Пр-88

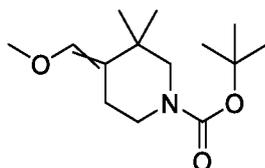
[457] Пр-88 получали с помощью процедур, описанных для получения Пр-87, с использованием соответствующих исходных материалов. Расчетное значение  $m/z$  ЖХ-МС [ $M+H$ ] $^+$ : 390,1; полученное значение: 390,1.

**Промежуточное соединение 89: трет-бутил-4-формил-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат**



Пр-89

*Стадия 1: трет-бутил 4-(метоксиметил)-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат*



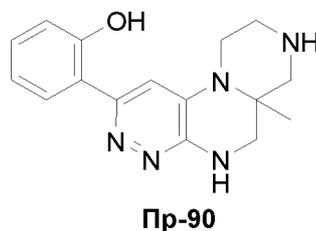
[458] К перемешиваемому раствору (метоксиметил)-трифенилфосфония хлорида (1,5 г, 4,4 ммоль) в THF (10 мл) добавляли NaHMDS (2 М в THF, 2,2 мл, 4,4 ммоль) при 0 °С.

Через 1 час медленно добавляли 3,3-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоновую кислоту, трет-бутиловый эфир (500 мг, 2,2 ммоль) в THF (6 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре от 0 °С до 25 °С в течение дополнительных 3 часов. Реакционную смесь разводили H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали EA (20 мл). Органический слой концентрировали и остаток очищали на колонке с силикагелем (PE:EA= 5:1) с получением желаемого продукта (170 мг, 0,53 ммоль, 24,2% выход) в виде бесцветного масла. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 256,2; полученное значение: ЖХ-МС [M+H]: 256,3.

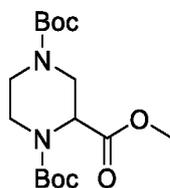
*Стадия 2: трет-бутил 4-формил-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат*

**[459]** К перемешиваемому раствору трет-бутил-(4E)-4-(метоксиметилиден)-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилата (170,0 мг, 0,67 ммоль) в DCM (3 мл) и воде (1 мл) добавляли 2,2,2-трихлоруксусную кислоту (653 мг, 4,0 ммоль) при 25 °С. Через 2 часа смесь разводили H<sub>2</sub>O (20,0 мл) и экстрагировали DCM (20,0 мл X3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (30,0 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением трет-бутил-4-формил-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,55 ммоль, 84,0% выход). Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>: 242,2; полученное значение: ЖХ-МС [M+H]: 242,3.

**Промежуточное соединение 89: 2-(6а-метил-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол**



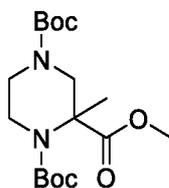
*Стадия 1: 1,4-ди-трет-бутил-2-метилпиперазин-1,2,4-трикарбоксилат*



**[460]** К раствору 1,4-бис(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (5,0 г, 15,1 ммоль) и карбоната калия (4,18 г, 30,3 ммоль) в ацетоне (50 мл) добавляли йодметан (2,17 г, 15,3 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EA (100 мл) и промывали солевым раствором (100,0 мл × 2). Органический слой концентрировали в вакууме с получением 1,4-ди-*трет*-бутил-2-метилпиперазин-1,2,4-трикарбоксилат (5,2 г, 15,1 ммоль, выход

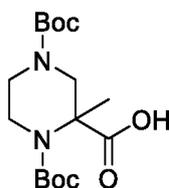
99,7%) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение ЖХ-МС для  $C_{16}H_{29}N_2O_6$   $[M+H]^+$ : 345,2; полученное значение: 345,2.

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



**[461]** К раствору 1,4-ди-трет-бутил-2-метил-2-метилпиперазин-1,2,4-трикарбоксилат (5,2 г, 15,1 ммоль) в THF (100 мл) добавляли LiHMDS (2,8 г, 16,6 ммоль) при  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 2 ч добавляли йодметан (6,4 г, 45,3 ммоль) при  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором  $NH_4Cl$  (100 мл) при  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , разводили EA (200 мл) и промывали водой ( $2 \times 100$  мл), затем соевым раствором (50 мл). Органический слой высушивали ( $MgSO_4$ ), фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (размер 100–200 меш), элюировали PE: EA = 3: от 1 до 1 : 1с получением 1,4-ди-трет-бутил-2-метил-2-метилпиперазин-1,2,4-трикарбоксилат (5,0 г, 13,9 ммоль, выход 91,4%) в виде желтого масла. Расчетное значение ЖХ-МС для  $C_{17}H_{31}N_2O_6$   $[M+H]^+$ : 359,2; полученное значение: 359,3.

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



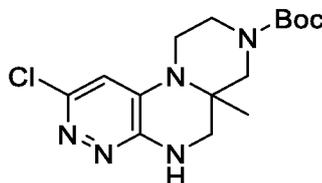
**[462]** К раствору 1,4-ди-трет-бутил-2-метил-2-метилпиперазин-1,2,4-трикарбоксилат (5,0 г, 13,9 ммоль) в THF (12 мл)/метаноле (2 мл)/вода (2 мл) добавляли LiOH (713 мг, 17,0 ммоль). Смесь перемешивали при  $50\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь промывали PE (100 мл  $\times$  2). pH водного слоя доводили до 3–4 с помощью 1 н. HCl, затем экстрагировали EA (100 мл  $\times$  3). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (50 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта 1,4-бис(трет-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-2-карбоновой кислоты (4,5 г, 13,1 ммоль, выход 93,7%) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение ЖХ-МС для  $C_{16}H_{29}N_2O_6$   $[M+H]^+$ : 345,2; полученное значение: 345,2.

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



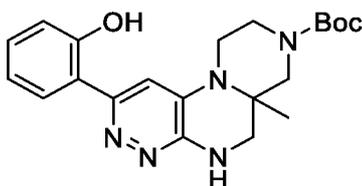
[463] К раствору 1,4-бис(*трет*-бутоксикарбонил)-2-метилпиперазин-2-карбоновую кислоту (4,2 г, 12,2 ммоль) в DCM (25 мл) добавляли DMF (1 мл) и оксалилхлорид (4,6 г, 36,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и последовательно добавляли DMF (25 мл), DIEA (10,1 мл, 61,0 ммоль) и 5-бром-6-хлорпиридазин-3-амин (5,1 г, 24,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разводили EA (100 мл) и промывали солевым раствором (30 мл × 2). Органический слой концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ТСХ, элюируя PE: EA = 1 : 1 с получением *трет*-бутил-2-хлор-6а-метил-6-оксо-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-8-карбоксилата (1,5 г, 4,2 ммоль, выход 34,7%) в виде желтого твердого вещества. Расчетное значение ЖХ-МС для C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 354,1; полученное значение: 354,1.

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



[464] К раствору *трет*-бутил-2-хлор-6а-метил-6-оксо-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-8-карбоксилат (87,3 мг, 0,25 ммоль) в THF (8 мл) добавляли NH<sub>3</sub> в THF (1M, 0,74 мл, 0,74 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили MeOH (20 мл) и перемешивали при 80 °C в течение дополнительных 16 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (DCM : MeOH = 10 : 1) с получением *трет*-бутил-2-(2-гидроксифенил)-6а-метил-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-8-карбоксилата (40,0 мг, 0,12 ммоль, выход 47,7%) в виде желтого твердого вещества. Расчетное значение ЖХ-МС для C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 340,2; полученное значение: 340,1.

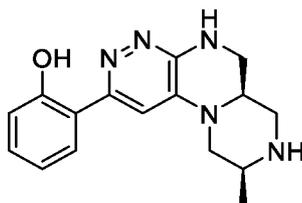
*Стадия 6: трет-бутил-2-(2-гидроксифенил)-6а-метил-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбоксилат*



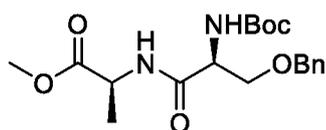
**[465]** К раствору 2-гидроксифенилбороновой кислоты (731 мг, 5,3 ммоль), карбоната калия (1,1 г, 7,95 ммоль) и *tert*-бутил-2-хлор-6а-метил-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-8-карбоксилата (900 мг, 2,65 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1 мл) добавляли Pd (dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (216 мг, 0,26 ммоль). Смесь перемешивали при 105 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили ЕА (200 мл) и промывали солевым раствором (100 мл × 2). Органический слой концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (размер 100–200 меш), элюируя РЕ : ЕА = 3 : 1–1 : 1 с получением *tert*-бутил-2-(2-гидроксифенил)-6а-метил-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-8-карбоксилата (1,0 г, 2,51 ммоль, выход 95,0%) в виде желтого твердого вещества. Расчетное значение ЖХ-МС для C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 398,2; полученное значение: 398,2. Стадия 7. 2-(6а-метил-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-2-ил)фенол

**[466]** К раствору *tert*-бутил-2-(2-гидроксифенил)-6а-метил-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-8-карбоксилата (60,0 мг, 0,15 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (1,2 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя 3CN в H<sub>2</sub>O (0,1% HCl) от 5,0% до 95% с получением 2-(6а-метил-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-2-ил)фенола в виде соли HCl (45,0 мг, 0,13 ммоль, выход 87,9%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,54–7,52 (м, 1H), 7,45–7,41 (м, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,06–7,01 (м, 2H), 4,26–4,22 (м, 1H), 3,65–3,44 (м, 5H), 3,24–3,12 (м, 2H), 1,55 (м, 3H). Расчетное значение ЖХ-МС для C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 298,2; полученное значение: 298,2.

**Промежуточное соединение 91: 2-((6а)*R*,9*S*)-9-метил-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-2-ил)фенол**

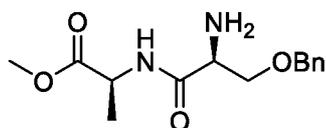


Стадия 1: метил-*O*-бензил-*N*-(*tert*-бутоксикарбонил)-*L*-серил-*L*-аланинат



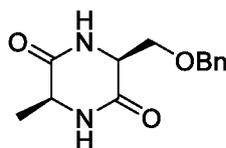
[467] В перемешиваемую суспензию *O*-бензил-*N*-*tert*-бутоксикарбонил)-*L*-серин (20,0 г, 67,7 ммоль) и 1-гидроксибензотриазолгидрат (11,0 г, 81,3 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (451 мл) добавляли DIPEA (14,2 мл, 81,3 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь добавляли EDCI (15,6 г, 81,3 ммоль) и перемешивали при 0 °С в течение 15 минут. Затем реакционную смесь добавляли в смесь *L*-гидрохлорид метилового эфира серина (11,3 г, 81,3 ммоль) в DIPEA (14,2 мл, 81,3 ммоль) и DMF (30 мл) по каплям при 0 °С в течение 5 минут. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. В реакционную смесь добавляли воду (500 мл) и экстрагировали DCM (300 мл  $\times$  3). Органические фазы сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (этилацетат и гептан, от 0% до 100%) с получением метил *O*-бензил-*N*-*tert*-бутоксикарбонил)-*L*-серил-*L*-аланината (26,1 г, выход: 99%). Расчетное значение ЖХ-МС для  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_6$   $(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z = 381,2$ ; полученное значение: 381,0.

Стадия 2: метил-*O*-бензил-*L*-серил-*L*-аланинат



[468] К раствору метила *O*-бензил-*N*-*tert*-бутоксикарбонил)-*L*-серил-*L*-аланината (26,1 г, 68,6 ммоль) в DCM (260 мл) добавляли TFA (51,4 мл, 672,3 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь подщелачивали до pH7 и pH8 насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , экстрагировали DCM (100 мл  $\times$  3) и промывали солевым раствором (100 мл  $\times$  1). Объединенные органические фазы высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток использовали непосредственно на следующей стадии без очистки (16,9 г неочищенный). Расчетное значение ЖХ-МС для  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$   $(\text{M}+\text{H})^+$ :  $m/z = 281,1$ ; полученное значение: 281,0.

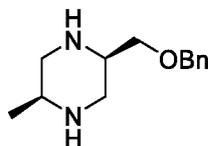
Стадия 3: (3*S*,6*S*)-3-(бензилокси) метил)-6-метилтиперазин-2,5-дион



[469] К раствору метила *O*-бензил-*L*-серил-*L*-аланинат (16,9 г, 60,3 ммоль) в диоксане (169 мл) перемешивали при 100 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры (с выделением белого твердого вещества). Белый осадок

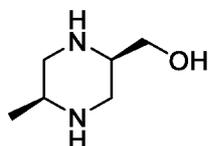
отфильтровывали, собирали и промывали холодным МТБЕ (100 мл) с получением (3*S*,6*S*)-3-(бензилокси)метил)-6-метилпиперазин-2,5-диона (11 г, выход: 73)%.

*Стадия 4: (2*R*,5*S*)-2-(бензилокси)метил)-5-метилпиперазин*



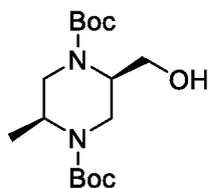
**[470]** К раствору (3*S*,6*S*)-3-(бензилокси)метил)-6-метилпиперазин-2,5-диона (9,0 г, 36,3 ммоль) в THF (201 мл) добавляли комплекс боран диметилсульфида (27,5 мл, 290 ммоль) в ледяной бане. Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и медленно добавляли MeOH (200 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, добавляли 1 н. водный раствор HCl до pH 3 и затем перемешивали при 50 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь подщелачивали до pH 12 с помощью 1 н. водного раствора NaOH и экстрагировали с помощью CHCl<sub>3</sub> (200 мл × 3). Объединенные органические фазы высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток использовали непосредственно на следующей стадии без очистки (9,8 г, неочищенный). Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: 221,2; полученное значение: 221,2.

*Стадия 5: (2*R*,5*S*)-5-метилпиперазин-2-ил)метанол*



**[471]** К раствору (2*R*,5*S*)-2-(бензилокси)метил)-5-метилпиперазин (0,29 г, 1,3 ммоль) в DCM (13 мл) добавляли 1 М BCl<sub>3</sub> в растворе DCM (5,2 мл, 5,2 ммоль) при -78 °С. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и медленно добавляли MeOH (10 мл). Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток использовали непосредственно на следующей стадии без очистки (0,23 г, неочищенный). Расчетное значение ЖХ-МС для C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: м/з = 131,1; полученное значение: 131,0.

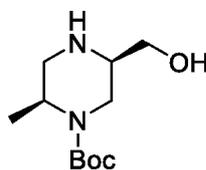
*Стадия 6: ди-трет-бутил-(2*R*,5*S*)-2-(гидроксиметил)-5-метилпиперазин-1,4-дикарбоксилат*



**[472]** К раствору (2*R*,5*S*)-5-метилпиперазин-2-ил)метанол (9,0 г, 69,1 ммоль) в DCM (376 мл) добавляли TEA (120,0 мл, 864,0 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (45,3 г,

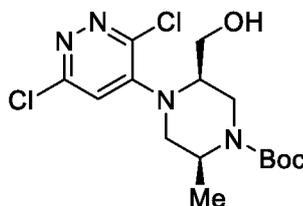
207,0 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем концентрировали досуха. Остаток использовали непосредственно на следующей стадии без очистки (24,0 г неочищенного). Расчетное значение ЖХ-МС для C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 331,2; полученное значение: 331,0.

Стадия 7: *трет-бутил-(2S,5R)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат*



[473] К раствору ди-*трет*-бутил-(2*R*,5*S*)-2-(гидроксиметил)-5-метилпиперазин-1,4-дикарбоксилата (14,0 г, 42,4 ммоль) в EtOH (78,5 мл) добавляли раствор NaOH (8,5 г, 211,9 ммоль) в воде (78,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 1 н. водный раствор HCl до pH 9 и экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (100 мл × 3). Объединенные органические фазы высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (DCM и MeOH с 0,1% TEA, от 0% до 10%) с получением *трет*-бутил-(2*S*, 5*R*)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (2,7 г, выход: 28%). Расчетное значение ЖХ-МС для C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 231,2; полученное значение: 231,1.

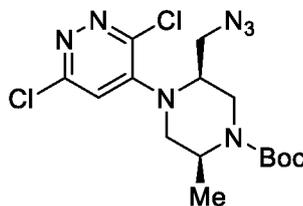
Стадия 8: *трет-бутил-(2S,5R)-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1- карбоксилат*



[474] К раствору 3,4,6-трихлорпиридазина (406 мг, 2,21 ммоль) в DMF (1,75 мл) добавляли DIPEA (0,59 мл, 3,39 ммоль) и *трет*-бутил-(2*S*, 5*R*)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (300 мг, 1,3 ммоль) в DMF (1,75 мл) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разводили водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл × 3). Объединенную органическую фазу собирали и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией, элюируя смесью EtOAc и гептанов (10~100%), с получением требуемого продукта, *трет*-бутил-(2*S*,5*R*)-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата

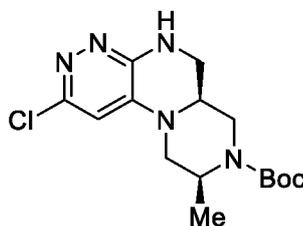
(408 мг) в виде желтого вязкого масла. Расчетное значение ЖХ-МС для  $C_{15}H_{23}Cl_2N_4O_3$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 377,1$ ; полученное значение: 377,0.

*Стадия 9: трет-бутил-(2S,5R)-5-(азидометил)-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-2-метилпиперазин-1- карбоксилат*



**[475]** К раствору *трет*-бутил-(2S, 5R)-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (408 мг, 1,08 ммоль) и трифенилфосфина (397 мг, 1,51 ммоль) в THF (7,8 мл) медленно добавляли DIAD (0,298 мл, 1,51 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 10 минут. Затем медленно добавляли DPPA (0,328 мл, 1,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи, когда ЖХ-МС показала образование продукта, а анализ ВЭЖХ подтвердил исчезновение исходного материала. Растворитель THF выпаривали и добавляли насыщ.  $NaHCO_3$  (15 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (15 мл × 3). Объединенные органические слои собирали и сушили над  $Na_2SO_4$ . Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, элюируя смесью EtOAc и гептанов (10~50%), с получением желаемого продукта, *трет*-бутил-(2S,5R)-5-(азидометил)-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (608 мг) в виде желтого масла. Расчетное значение ЖХ-МС для  $C_{15}H_{22}Cl_2N_7O_2$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 402,1$ ; полученное значение: 401,8.

*Стадия 10: трет-бутил-(6aS,9S)-2-хлор-9-метил-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-тиразино[1',2':4,5]тиразино[2,3-с]тиридазин-8-карбоксилат*

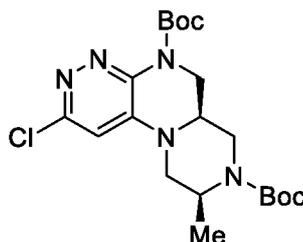


**[476]** Раствор трифенилфосфина (5,5 г, 20,8 ммоль) и *трет*-бутил-(2S, 5R)-5-(азидометил)-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (7 г, 17,3 ммоль) в THF (45 мл) нагревали при 60 °С в течение 3 ч. В реакционную смесь добавляли воду (4,5 мл) и DIPEA (9 мл, 51,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и растворитель удаляли путем выпаривания при пониженном давлении. Остаточное масло разводили водой (40 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенные

органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали в вакууме.

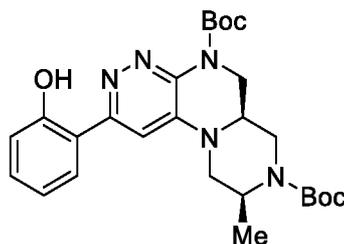
Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, элюируя смесью  $\text{EtOAc}$  и гептанов (10~100%), с получением желаемого продукта, *трет*-бутил-(6*aS*,9*S*)-2-хлор-9-метил-5,6,6*a*,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-8-карбоксилата (1,5 г) в виде твердого вещества желтого цвета. Расчетное значение ЖХ-МС для  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{ClN}_5\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z = 340,2$ ; полученное значение: 340,0.

*Стадия 11: ди-трет-бутил-(6aR,9S)-2-хлор-9-метил-6a,7,9,10-тетрагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-5,8(6H)-дикарбоксилат*



[477] К раствору *трет*-бутил-(6*aS*,9*S*)-2-хлор-9-метил-5,6,6*a*,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-8-карбоксилата (1,5 г, 4,41 ммоль) в  $\text{DCM}$  (24 мл) добавляли TEA (1,23 мл, 8,83 ммоль) и  $\text{Boc}$ -ангидрид (1,35 г, 6,18 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Исходный материал не был полностью израсходован, и добавили DMAP (54 мг, 0,44 ммоль) и дополнительный ангидрид  $\text{Boc}$  (0,675 г, 0,70 экв.). Реакционную смесь дополнительно перемешивали при температуре окружающей среды 3 ч, когда ВЭЖХ-анализ показал исчезновение исходного материала. В реакционную смесь добавляли  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 мл), экстрагировали  $\text{DCM}$  (30 мл  $\times$  3), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией, элюируя смесью  $\text{EtOAc}$  и гептанов (10~50%), с получением желаемого продукта, *трет*-бутил-(6*aR*,9*S*)-2-хлор-9-метил-6*a*,7,9,10-тетрагидро-5*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-5,8(6*H*)-дикарбоксилата (1,1 г) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение ЖХ-МС для  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{ClN}_5\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z = 440,2$ ; полученное значение: 440,1.

*Стадия 12: ди-трет-бутил-(6aR,9S)-2-(2-гидроксифенил)-9-метил-6a,7,9,10-тетрагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-5,8(6H)-дикарбоксилат*

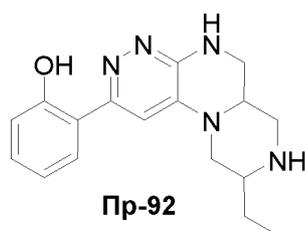


**[478]** Смесь ди-*трет*-бутил-(6*aR*,9*S*)-2-хлор-9-метил-6*a*,7,9,10-тетрагидро-5*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-5,8(6*H*)-дикарбоксилата (1,1 г, 2,5 ммоль), 2-гидроксифенилбороновой кислоты (0,345 г, 2,5 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,33 г, 6,25 ммоль) и Xphos Pd G2 (79 мг, 0,1 ммоль) в 1,4-диоксане (39 мл) и воде (3,8 мл) перемешивали при 60 °C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и дополнительно добавляли 2-гидроксифенилбороновую кислоту (0,207 г, 1,5 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,319 г, 1,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение дополнительной ночи. Растворитель выпаривали и неочищенный продукт разводили водой (60 мл) и экстрагировали DCM (60 мл × 3). Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>O<sub>4</sub> концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с элюированием смесью EtOAc и гептанов (10~50%) с получением желаемого продукта, *трет*-бутил-(6*aR*,9*S*)-2-(2-гидроксифенил)-9-метил-6*a*,7,9,10-тетрагидро-5*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-5,8(6*H*)-дикарбоксилата (1,07 г) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение ЖХ-МС для C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: м/з = 498,3; полученное значение: 498,4.

*Стадия 13: 2-(6aR,9S)-9-метил-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол*

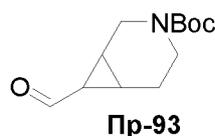
**[479]** 2M HCl в *i*-PrOAc (21 мл) добавляли к *трет*-бутил-(6*aR*,9*S*)-2-(2-гидроксифенил)-9-метил-6*a*,7,9,10-тетрагидро-5*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-5,8(6*H*)-дикарбоксилату (1,07 г, 2,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Исходный материал сначала растворяли и осаждали через 5 мин. Твердое вещество отфильтровывали, промывали EtOAc и гептаном небольшими порциями, сушили под воздухом с получением желаемого продукта, 2-((6*aR*,9*S*)-9-метил-6,6*a*,7,8,9,10-гексагидро-5*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-2-ил)фенола (626 мг) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение ЖХ-МС для C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: м/з = 298,2; полученное значение: 298,0. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,55 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,44 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,04 (т, *J* = 6,0, 2H), 4,25 (дд, *J* = 15,0, 3,0, 1H), 4,10–4,03 (м, 2H), 3,74 (дд, *J* = 12,0, 6,0, 2H), 3,55–3,37 (м, 3H), 1,48 (д, *J* = 6,0, 3H).

**Промежуточное соединение 92: 2-(9-этил-6,6*a*,7,8,9,10-гексагидро-5*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-2-ил)фенол**



**[480]** Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для промежуточного соединения 91, с использованием соответствующих исходных материалов. Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{17}H_{22}N_5O$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 312,2$ ; полученное значение: 312,1.

**Стадия 93: трет-бутил-7-формил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат**



*Стадия 1: трет-бутил-7-(гидроксиметил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат*



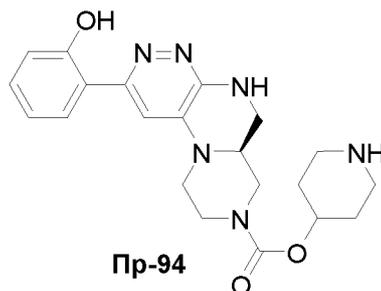
**[481]** К перемешиваемому раствору 3-(трет-бутил)-7-этил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3,7-дикарбоксилата (136 мг, 0,51 ммоль) в THF (5 мл) при 0 °С добавляли алюмогидрид лития (1 М, 0,51 мл, 0,51 ммоль). Через 10 мин реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивание продолжали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь снова охлаждали до 0 °С, затем по каплям добавляли дополнительный алюмогидрид лития (1 М, 0,15 мл, 0,15 ммоль). Через 5 мин реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали еще 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором  $Na_2SO_4$  при 0 °С, затем давали нагреться до комнатной температуры. Смесь фильтровали и фильтрат экстрагировали МТБЕ (2×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×), сушили  $MgSO_4$ , фильтровали, затем концентрировали с получением трет-бутил 7-(гидроксиметил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата (80 мг, 0,35 ммоль, 70%), который использовали непосредственно без дополнительной очистки. Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_8H_{14}NO_3^+$   $[M-tBu+2H]^+$  = 172,1; полученное значение: 172,0.

*Стадия 2: трет-бутил-7-формил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат*

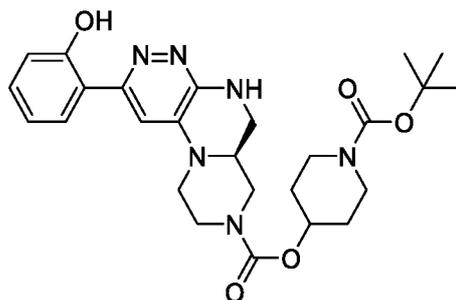
**[482]** К трет-бутил-7-(гидроксиметил)-3-азабицикло [4.1.0] гептан-3-карбоксилату (40 мг, 0,18 ммоль) в DCM (1,8 мл) добавляли периодиан Десса-Мартина (187 мг, 0,44 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем гасили насыщенным водным раствором  $Na_2CO_3$  (2 мл). Смесь разводили водой и

экстрагировали DCM (2×). Объединенные слои DCM промывали солевым раствором (1×), сушили MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-7-формил-3-азабицикло [4.1.0] гептан-3-карбоксилата (предполагаемый количественный выход 40 мг), который использовали непосредственно без дополнительной очистки. Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup> [M-*t*Bu+2H]<sup>+</sup> = 170,1; полученное значение: 169,9.

**Промежуточное соединение 94: Пиперидин-4-ил (S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбоксилат**



*Стадия 1: 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил (S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбоксилат*

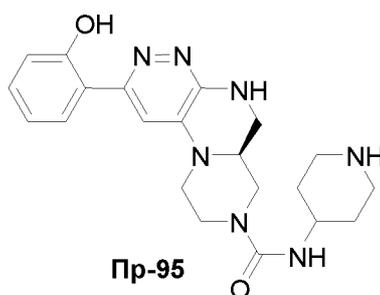


**[483]** К 20 мл флакона, содержащего трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (69,6 мг, 0,35 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимидазол (90,7 мг, 0,56 ммоль) в DMF (1,2 мл), добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,2 мл, 1,15 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1,5 часа реакционную смесь добавляли по каплям к перемешиваемому раствору (R)-2-(6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (104,0 мг, 0,29 ммоль) в DMF (0,8 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 1,5 часа. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и хранили в течение ночи в морозильной камере. Затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, разводили в 15 мл MeOH, фильтровали через шприцевой фильтр и очищали на препаративной ЖХ-МС (CSH-C18, 23,2–43,2%э ACN/вода с 0,1% TFA, 5 мин) с получением желаемого продукта в виде порошка. Предполагаемый количественный выход для следующей стадии.

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

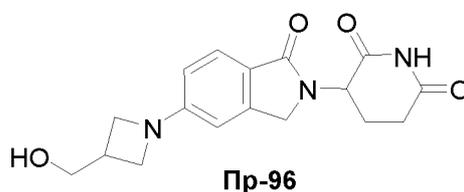
**[484]** К 20 мл флакону, содержащему 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил (S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбоксилат в 1,4-диоксане (2,75 мл), добавляли HCl в 1,4-диоксане (4 M, 2,74 мл, 10,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем непосредственно конденсировали при пониженном давлении с получением соли HCl пиперидин-4-ил (S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбоксилата (50,6 мг, 0,08 ммоль) в виде бежевого порошка. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 411,2; полученное значение: 411,1.

**Промежуточное соединение 95: (S)-2-(2-гидроксифенил)-N-(пиперидин-4-ил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбоксамид**

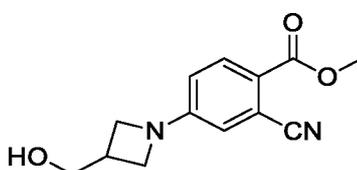


**[485]** Указанное в заголовке соединение получали в виде соли HCl с использованием процедуры, аналогичной используемой для промежуточного соединения 94, с использованием соответствующих исходных материалов. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 410,2; полученное значение: 410,1.

**Промежуточное соединение 96: 3-(5-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион**

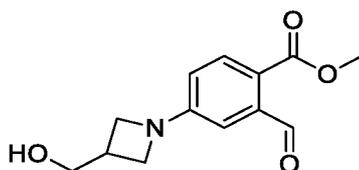


*Стадия 1: метил-2-циано-4-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)бензоат*



[486] Раствор метил-2-циано-4-фторбензоата (2,70 г, 15,1 ммоль),  $K_2CO_3$  (7,80 г, 60,3 ммоль) и гидрохлорид азетидин-3-илметанола (2,05 г, 16,6 ммоль) в DMSO (30 мл) перемешивали при 110 °С в течение ночи. Смесь разводили водой и экстрагировали EA (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EA=5/1) с получением метил-2-циано-4-[3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]бензоата (2,80 г, 11,4 ммоль, 75,4% выход) в виде желтого твердого вещества. Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{13}H_{15}N_2O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 247,1; полученное значение: 247,2.

*Стадия 2: метил-2-формил-4-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил) бензоат*

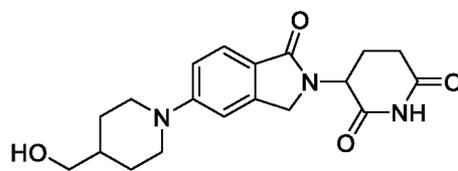


[487] К раствору гидрат гипофосфита натрия (3,84 г, 44,7 ммоль), метил 2-циано-4-[3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]бензоата (1,10 г, 4,47 ммоль) в воде (4 мл), уксусной кислоте (4 мл) и пиридине (8 мл) добавляли никель Raney (236 мг, 2,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение ночи. Полученную смесь разводили водой и экстрагировали EA (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA=5/1) с получением желаемого продукта (500 мг, 2,00 ммоль, выход 44,9%) в виде твердого вещества желтого цвета. Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{13}H_{16}NO_4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 250,1; полученное значение: 250,0.

*Стадия 3: 3-(5-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион*

[488] К перемешиваемому раствору метил-2-формил-4-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)бензоата (250 мг, 1,00 ммоль), 3-аминопиперидин-2,6-диона гидрохлорид (198 мг, 1,20 ммоль) и DIPEA (0,27 мл, 1,63 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли AcOH (0,54 мл, 9,41 ммоль) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли  $NaBH(OAc)_3$  (638 мг, 3,01 ммоль). Через 16 ч полученную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкм, 100 Å, 80 г) с подвижной фазой:  $H_2O$  (0,1% TFA)/ACN при скорости потока: 50 мл/мин с получением желаемого продукта (180 мг, 0,55 ммоль, выход 54,5%). Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС  $C_{17}H_{20}N_3O_4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 330,1; полученное значение: 330,0.

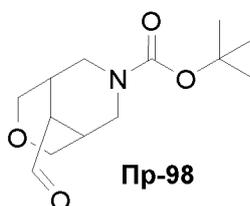
**Промежуточное соединение 97: 3-(5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион**



**Пр-97**

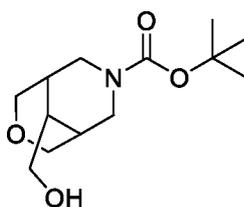
[489] Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для промежуточного соединения 96, с использованием соответствующих исходных материалов. Расчетное значение ЖХ-МС  $[M+H]^+$ :  $m/z = 358,2$ ; полученное значение: 358,0.

**Промежуточное соединение 98: трет-бутил-9-формил-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-7-карбоксилат**



**Пр-98**

*Стадия 1: трет-бутил 9-(гидроксиметил)-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-7-карбоксилат*



[490] К борантетрагидрофурану (0,98 мл, 0,98 ммоль) в THF (1 мл) при 0 °С медленно добавляли 2,3-диметил-2-бутен (0,12 мл, 0,98 ммоль) в течение 15 мин. Затем смесь перемешивали при 0 °С в течение 3 ч. Затем медленно добавляли раствор трет-бутил-9-метилен-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-7-карбоксилата (50,0 мг, 0,21 ммоль) в 0,5 мл THF. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и медленно добавляли 5% водный 1 М раствор гидроксида натрия (1,0 мл, 1 ммоль), а затем пероксид водорода 30 масс. % в воде (0,09 мл, 3,07 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры. После перемешивания в течение 3 часов смесь концентрировали, разводили водой, экстрагировали DCM (3x), сушили сульфатом натрия и конденсировали с получением трет-бутил-9-(гидроксиметил)-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-7-карбоксилата (53 мг, 0,21 ммоль, 98,6% выход). Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_8H_{16}NO_2$   $(M+H-100)^+$ : 158,1; полученное значение: 158,0.

*Стадия 2: трет-бутил 9-формил-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-7-карбоксилат*

[491] Во флакон, содержащий *трет*-бутил-9-(гидроксиметил)-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-7-карбоксилат (50,0 мг, 0,19 ммоль), добавляли периодинан Десса-Мартина (173,0 мг, 0,41 ммоль) и DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем добавляли насыщенный раствор бикарбоната и раствор перемешивали в течение 15 мин. Продукт экстрагировали из водного слоя DCM. Органический слой сушили сульфатом натрия, фильтровали и конденсировали с получением *трет*-бутил-9-формил-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-7-карбоксилата (49 мг, 0,19 ммоль, 98,8% выход) в виде белого твердого вещества. Полагали, что выход был количественным. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для  $C_8H_{14}NO_2 (M+H-100)^+$ : 156,1; полученное значение: 156,0.

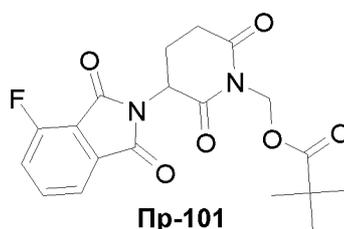
#### Промежуточные соединения 99–100:

[492] Промежуточные соединения, представленные ниже в таблице 7, получали способом, применяемым при получении Пр-98, с использованием соответствующих исходных материалов.

Таблица 7. Промежуточные соединения 99–100

Пр.	Структура	Название	Расч.зн. (M+H-Вос) <sup>+</sup> м/з	Полученное знач. (M+H-Вос) <sup>+</sup> м/з
Пр-99		<i>трет</i> -бутил 7-формил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилат	156,1	156,0
Пр-100		<i>трет</i> -бутил 5-формил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат	126,1	126,0

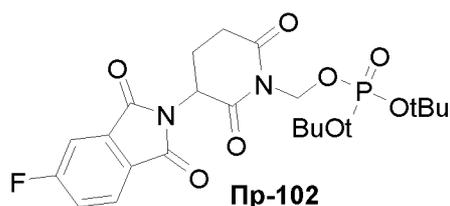
#### Промежуточное соединение 101: (3-(4-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-ил)метилпивалат



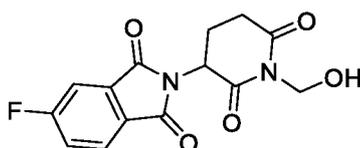
[493] К раствору карбоната цезия (324,0 мг, 1 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндолин-1,3-дион (250,0 мг, 0,91 ммоль) и смесь перемешивали в течение нескольких минут до полного растворения. Добавляли хлорметилпивалат (200,0 мкл, 1,39 ммоль) в DMF (1 мл) в течение 30 минут. Полученную

смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали DCM и EtOAc. Органические слои конденсировали и загружали во влажном состоянии в DCM на 12-граммовую колонку с силикагелем и очищали, используя 0–60% EtOAc в гексане в течение 20 минут, с получением (3-(4-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-ил)метилпивалата (250 мг, 0,64 ммоль, 70,8% выход) в виде прозрачного масла. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для  $C_{19}H_{19}FN_2NaO_6 (M+Na)^+$ : 413,1; полученное значение: 412,9.

**Промежуточное соединение 102: ди-трет-бутил-(3-(5-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-ил)метил)фосфат**

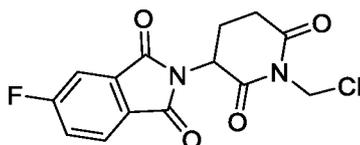


*Стадия 1: 5-фтор-2-(1-(гидроксиметил)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион*



**[494]** К раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-диона (1,3 г, 4,71 ммоль) добавляли 37% параформальдегид в воде (5,0 мл, 67,16 ммоль). Через 2 часа при 100 °С добавляли другую часть параформальдегида 37% в воде (5,0 мл, 67,16 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Реакционную смесь разводили водой и фильтровали с получением 5-фтор-2-(1-(гидроксиметил)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (1,2 г, 3,91 ммоль, 83,3% выход) в виде белого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,02 (дд, J = 4,5, 8,3 Гц, 1H), 7,85 (дд, J = 2,3, 7,4 Гц, 1H), 7,73 (ддд, J = 2,4, 8,3, 10,6 Гц, 1H), 6,18 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 5,26 (дд, J = 5,3, 13,2 Гц, 1H), 5,12–4,99 (м, 2H), 3,03 (ддд, J = 5,5, 13,9, 17,4 Гц, 1H), 2,78 (ддд, J = 2,4, 4,5, 17,4 Гц, 1H), 2,59 (кд, J = 4,4, 13,3 Гц, 1H), 2,09 (дтд, J = 2,4, 5,4, 13,0 Гц, 1H).

*Стадия 2: 2-(1-(хлорметил)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион*



**[495]** Тионилхлорид (360,0 мкл, 4,96 ммоль) добавляли по каплям к раствору 5-фтор-2-(1-(гидроксиметил)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (600,0 мг, 1,96 ммоль) в DMF (8,1 мл) на льду. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, затем медленно добавляли к перемешиваемому раствору

воду (30 мл). Образовавшийся осадок фильтровали и промывали водой и гексаном с получением 2-(1-(хлорметил)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-диона (575 мг, 1,77 ммоль, выход 90,4%) в виде белого твердого вещества. Продукт не ионизировался при ЖХ-МС и использовался непосредственно на следующей стадии.

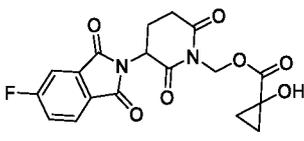
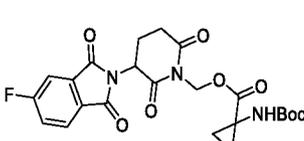
*Стадия 3: ди-трет-бутил-(3-(5-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-ил)метил)фосфат*

[496] Во флакон, содержащий 2-(1-(хлорметил)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (200,0 мг, 0,62 ммоль), добавляли ди-трет-бутилфосфат калия (200,0 мг, 0,81 ммоль), DMF (6,1597 мл) и *N,N*-диизопропилэтиламин (150,0 мкл, 0,86 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 55 °С в течение 6 часов. Реакционную смесь разводили в DCM и промывали водой. Водный слой экстрагировали 2 раза DCM. Органические слои сушили сульфатом натрия и конденсировали с получением ди-трет-бутил-(3-(5-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-ил)метил)фосфата (300 мг, 0,60 ммоль, выход 97,7%). Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для  $C_{14}H_{13}FN_2O_8P$  ( $M-3tBu+1$ )<sup>+</sup>: 387,0; полученное значение: 386,9.

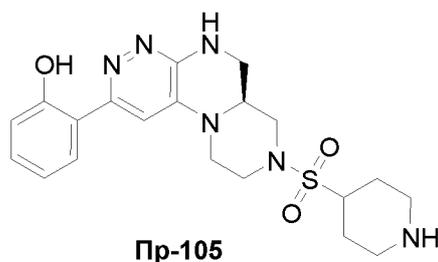
#### Промежуточные соединения 103–104:

[497] Промежуточные соединения, представленные ниже в таблице 8, получали способом, применяемым при получении Пр-102, с использованием соответствующих исходных материалов.

**Таблица 8. Промежуточные соединения 103–104**

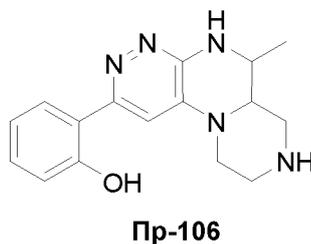
Пр.	Структура	Название	Расч.зн ( $M+H$ ) <sup>+</sup> <i>m/z</i>	Получ.зн ( $M+H$ ) <sup>+</sup> <i>m/z</i>
Пр - 103		(3-(5-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-ил)метил-1-гидроксициклопропан-1-карбоксилат	391,1	391,0
Пр - 104		(3-(5-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-ил) метил-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропан-1-карбоксилат	490,1	390,0 ( $M-Boc+H$ ) <sup>+</sup>

**Промежуточное соединение 105: (S)-2-(8-(пиперидин-4-илсульфонил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-2-ил)фенол**



**[498]** К раствору (R)-2-(6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-2-ил)фенола; дигидрохлорида (30,0 мг, 0,08 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли трет-бутил 4-(хлорсульфонил)пиперидин-1-карбоксилат (30,0 мг, 0,11 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (40,0мкл, 0,23 ммоль) при 0 °С. После перемешивания в течение ночи при комн. темп. реакционную смесь разводили 10 мл метанола, фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (СSH-С18, 23,8–43,8% ацетонитрила в воде 0,1% TFA в течение 5 мин) с получением трет-бутил-(S)-4-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)сульфонил)пиперидин-1-карбоксилата. Трет-бутил-(S)-4-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)сульфонил)пиперидин-1-карбоксилат затем растворяли в 0,5 мл 4М HCl диоксана и 0,5 мл диоксана и перемешивали в течение 2 часов при комн. темп. Летучие вещества удаляли с получением (S)-2-(8-(пиперидин-4-илсульфонил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-2-ил)фенола в виде соли HCl (10 мг, 0,019 ммоль, 23,6% выход). Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: 431,2; полученное значение: 431,0.

**Промежуточное соединение 106: 2-(6-метил-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-2-ил)фенол**



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

**[499]** К раствору *трет*-бутил-4-(3,6-дихлорпиадазин-4-ил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (3,96 г, 10,9 ммоль) в DCM (70 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (9,25 г, 21,8 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (80 мл) и экстрагировали DCM (80,0 мл × 3). Органические слои объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного

*трет*-бутил-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-3-формилпиперазин-1-карбоксилата (3,6 г, 9,97 ммоль, выход 91,4%). Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для  $C_{14}H_{19}Cl_2N_4O_3$   $[M+H]^+$ : 361,1; полученное значение: 361,1.

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

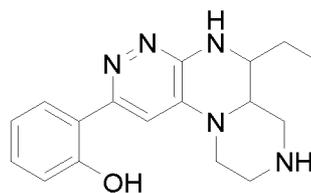
**[500]** К раствору *трет*-бутил-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-3-формилпиперазин-1-карбоксилата (3,6 г, 9,97 ммоль) в THF (70 мл) добавляли  $CH_3MgBr$  (1 М в  $Et_2O$ , 19,9 мл, 19,9 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 часов. Реакцию гасили насыщенным водным раствором  $NH_4Cl$  (80 мл) и экстрагировали EA (80 мл × 3).

Органические слои объединяли, сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE : EA = 3 : 1) с получением *трет*-бутил 4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-3-(1-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбоксилата (2,1 г, 5,6 ммоль, выход 56,9%) в виде желтого твердого вещества. Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для  $C_{15}H_{23}Cl_2N_4O_3$   $[M+H]^+$ : 377,1; полученное значение: 377,0.

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

**[501]** Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для **Пр-1с**, стадий 2–6, с соответствующими исходными материалами. Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для  $C_{16}H_{20}N_5O$   $[M+H]^+$ : 298,2; полученное значение: 298,2.

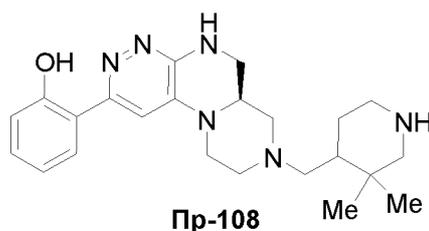
**Промежуточное соединение 107: 2-(6-этил-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол**



**Пр-107**

**[502]** Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной той, которую применяли для промежуточного соединения 106, с использованием соответствующих исходных материалов. Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для  $C_{17}H_{22}N_5O$   $[M+H]^+$  = 312,2; полученное значение: 312,1.

**Промежуточное соединение 108: 2-[(10*S*)-12-[(3,3-диметилпиперидин-4-ил)метил]-1,5,6,8,12-пентазатрицикло[8.4.0.0.2,7]тетрадека-2(7),3,5-триен-4-ил]фенол**



*Стадия 1. Трет-бутил-4-[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.0.2,7]тетрадек-2(7),3,5-трифен-12-карбонил]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат*

**[503]** К раствору 2-[(10R)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.0.2,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-4-ил]фенола дигидрохлорида (97 мг, 0,27 ммоль) в DMF (1,3 мл) добавляли DIPEA (0,20 мл, 1,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. В реакционную смесь добавляли 3,3-диметил-1-[(2-метилпропан-2-ил)оксикарбонил]пиперидин-4-карбоновую кислоту (50 мг, 0,19 ммоль) с последующим добавлением HATU (103 мг, 0,27 ммоль, 1,40 экв.). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов. В реакционную смесь добавляли воду (15 мл) и экстрагировали DCM (15 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой (15 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией (0~100% EtOAc в гептанах, затем 100~95% EtOAc в MeOH) с получением желаемого продукта (121 мг). Расчетное значение ЖХ-МС для C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 523,3; полученное значение: 523,2.

*Стадия 2. 2-[(10S)-12-[(3,3-диметилпиперидин-4-ил)метил]-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.0.2,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-4-ил]фенол*

**[504]** К раствору трет-бутил-4-[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.0.2,7]тетрадек-2(7),3,5-трифен-12-карбонил]-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилата (60 мг, 0,04 ммоль) в THF (1,1 мл) добавляли раствор BH<sub>3</sub>-THF (1,38 мл) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали при 66 °C в течение 18 ч. Растворитель выпаривали. Неочищенный материал (88 мг) непосредственно использовали на следующей стадии. Неочищенный материал добавляли 0,8 мл DCM и 0,2 мл TFA. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Летучие вещества выпаривали *in vacuo* и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (10~100% MeCN в воде с 0,1% TFA) с получением желаемого продукта (8 мг, соль TFA). Расчетное значение ЖХ-МС для C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 409,3; полученное значение: 409,3.

**Промежуточное соединение 109: трет-бутил-6-формил-1-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3- карбоксилат**

*Стадия 1. 1-бензил-3-метилпиррол-2,5-дион*

**[505]** 3-метилфуран-2,5-дион (2,0 мл; 22,3 ммоль) помещали в колбу объемом 100 мл в атмосфере азота при 0 °С и по каплям добавляли бензиламин (2,43 мл; 22,3 ммоль). Затем полученную смесь нагревали при 120 °С в течение 18 часов. Затем реакционную смесь оставляли остывать до температуры окружающей среды и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью EtOAc и гептанов (1:2), с получением требуемого продукта в виде бесцветного масла (2,4 г, выход: 53,6%). Расчетное значение ЖХ-МС для C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 202,1; полученное значение: 202,1.

*Стадия 2. Этил-5-бензил-6-метил-4,6-диоксо-1,3а-дигидропирроло[3,4-с]пирозол-3-карбоксилат*

**[506]** К раствору 1-бензил-3-метилпиррол-2,5-диона (2 г, 9,94 ммоль) в THF (50 мл) добавляли этилдиазоацетат (15% в толуоле; 18 мл) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь нагревали до 65 °С в течение 18 часов и выпаривали досуха. Неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией (40% EtOAc в гептанах) с получением желаемого продукта (1,2 г; выход: 38,3%). Расчетное значение ЖХ-МС для C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 316,1; полученное значение: 316,0.

*Стадия 3. Этил-3-бензил-1-метил-2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилат*

**[507]** В круглодонную колбу помещали этил 5-бензил-6-метил-4,6-диоксо-1,3а-дигидропирроло[3,4-с]пирозол-3-карбоксилат (1,1 г, 3,6 ммоль). Материал нагревали до 170 °С в течение 6 часов. Неочищенный продукт непосредственно очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0~75% EtOAc в гептанах) с получением желаемого продукта (553 мг; выход: 53,0)%. Расчетное значение ЖХ-МС для C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 288,1; полученное значение: 288,1.

*Стадия 4. (3-бензил-1-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метанол*

**[508]** К перемешиваемой суспензии LiAlH<sub>4</sub> (292 мг, 1,11 ммоль) в THF (55 мл) при 0 °С по каплям добавляли раствор этил-3-бензил-1-метил-2,4-диоксо-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилата (553 мг, 0,28 ммоль) в 5,5 мл THF. Реакционную смесь нагревали до 66 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и медленно добавляли 0,6 мл 15% раствора NaOH и 2 мл воды. Реакционную смесь добавляли 1 г Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Растворитель выпаривали. Неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией (0~100% EtOAc в гептанах и затем 100~95% EtOAc в MeOH) с получением желаемого продукта (278 мг, выход: 66,5)%. Расчетное значение ЖХ-МС для C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NO (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 218,2; полученное значение: 218,3.

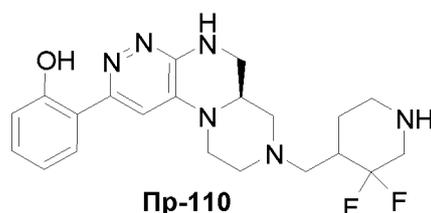
*Стадия 5. Трет-бутил 6-(гидроксиметил)-1-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат*

**[509]** К 3-бензил-1-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метанолу (144 мг, 0,66 ммоль) в MeOH (7,8 мл) добавляли Pd(OH)<sub>2</sub> (19 мг, 0,133 ммоль) и (Вос)<sub>2</sub>O (217 мг, 0,994 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды под давлением H<sub>2</sub> 55 psi в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и осадок на фильтре промывали небольшими частями MeOH. Объединенный фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0~100% EtOAc в гептанах) с получением желаемого продукта (25 мг; выход: 16,6)%. Расчетное значение ЖХ-МС для C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub> (M+H<sup>+</sup>-tBu)<sup>+</sup>: m/z = 172,1; полученное значение: 172,3.

*Стадия 6. Трет-бутил-6-формил-1-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат*

**[510]** К раствору трет-бутил-6-(гидроксиметил)-1-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (25 мг, 0,11 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (0,55 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (56 мг, 0,132 ммоль, 1,20 экв.) порциями на ледяной бане. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и осадок на фильтре промывали DCM (20 мл). К объединенному фильтрату добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия NaHCO<sub>3</sub> (15 мл). Органический слой отделяли от водного слоя и экстрагировали DCM (15 мл × 2). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (5~100% EtOAc в гептанах) с получением желаемого продукта (20 мг, выход: 80,7%) в виде бесцветного масла. Расчетное значение ЖХ-МС для C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub> (M+H<sup>+</sup>-tBu)<sup>+</sup>: m/z = 170,1; полученное значение: 170,1.

**Промежуточное соединение 110: 2-[(10S)-12-[(3,3-дифторпиперидин-4-ил)метил]-1,5,6,8,12-пентазатрицикло[8.4.0.0.2,7]тетрадека-2(7),3,5-триен-4-ил]фенол**



*Стадия 1. Трет-бутил 3,3-дифтор-4-(трифторметилсульфонилметил)пиперидин-1-карбоксилат*

**[511]** К раствору трет-бутил-3,3-дифтор-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (25 мг, 0,10 ммоль) и пиридина (0,024 мл, 0,30 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли Tf<sub>2</sub>O (0,021 мл, 0,12 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение

2 часов. Реакционную смесь упаривали досуха. Неочищенный продукт использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

*Стадия 2. трет-бутил-3,3-дифтор-4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-карбоксилат*

**[512]** К раствору 2-[(10R)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-5-ен-4-ил]фенол дигидрохлорид (43 мг, 0,12 ммоль) в THF (1 мл) добавляли DIPEA (92,2 мг, 0,71 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 10 минут. Раствор добавляли к трет-бутил-3,3-дифтор-4-(трифторметилсульфонилоксиметил)пиперидин-1-карбоксилату (38 мг, неочищенный). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния и непосредственно очищали колоночной флэш-хроматографией (30~100% EtOAc в гептанах) с получением желаемого продукта, *трет*-бутил 3,3-дифтор-4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-карбоксилата (40 мг, 0,077 ммоль, 78,1% выход) в виде желтого твердого вещества.

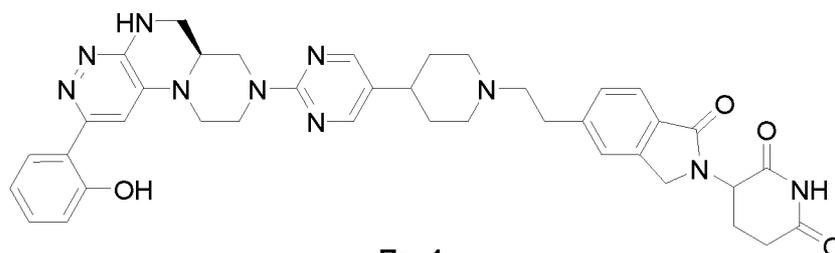
Расчетное значение ЖХ-МС для  $C_{26}H_{35}F_2N_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 517,3; полученное значение: 517,4.

*Стадия 3. 2-[(10S)-12-[(3,3-дифторпиперидин-4-ил)метил]-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-4-ил]фенол*

**[513]** К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-3,3-дифтор-4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-карбоксилата (40 мг, 0,078 ммоль) в DCM (0,8 мл) добавляли TFA (0,2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха с получением неочищенного материала (61 мг, соль TFA), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Расчетное значение ЖХ-МС для  $C_{21}H_{27}F_2N_6O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z = 417,2; полученное значение: 417,2.

**Пример 1. 3-(5-(2-(4-(2-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион**

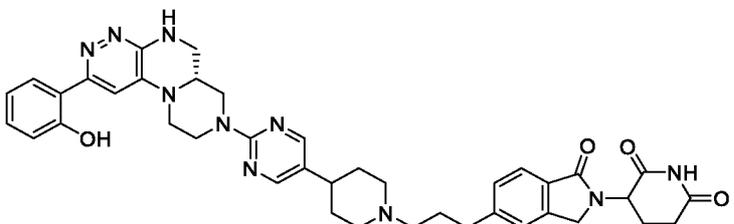
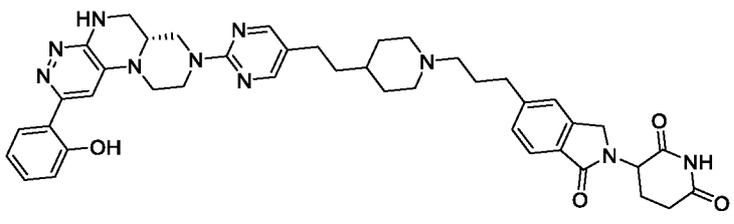


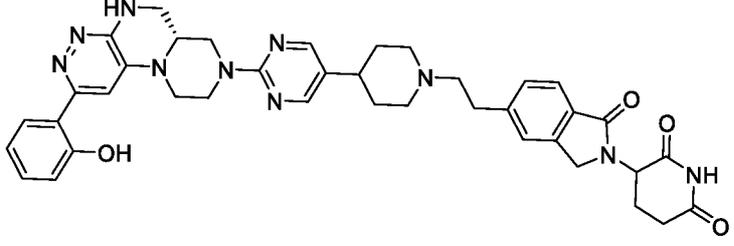
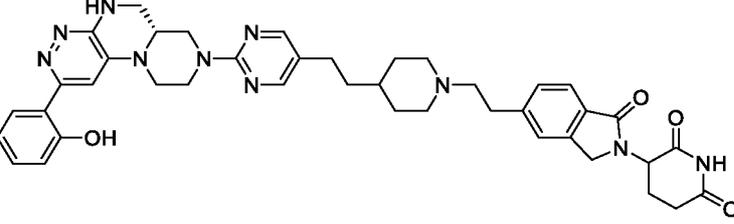
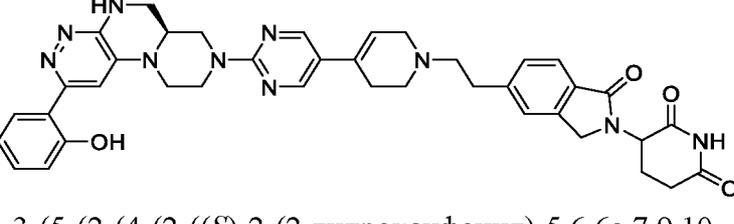
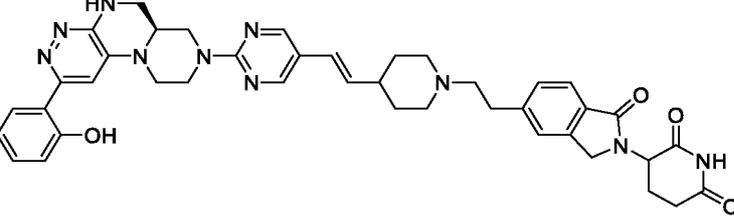
Пр. 1

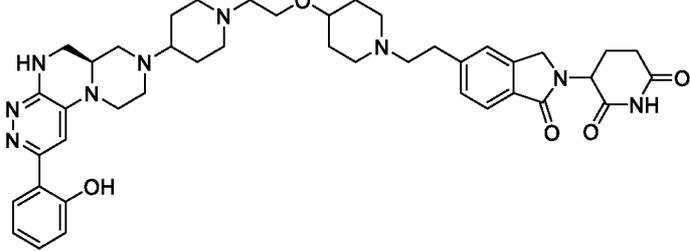
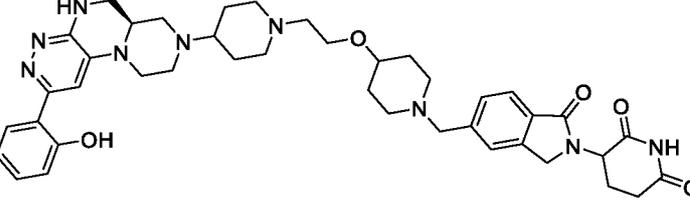
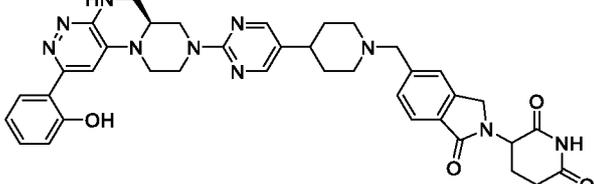
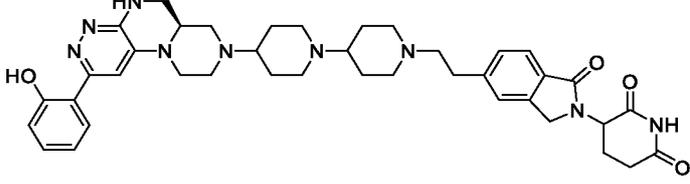
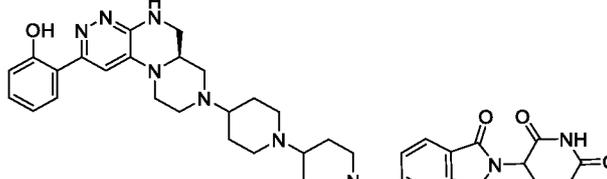
**[514]** К перемешиваемому раствору 2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3*H*-изоиндол-5-ил]ацетальдегида (42,5 мг, 0,07 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли (*S*)-2-(8-(5-(пиперидин-4-ил)пиримидин-2-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5*H*-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-*c*]пиадазин-2-ил)фенол (22,0 мг, 0,05 ммоль) и уксусную кислоту (28)L, 0,50 ммоль) при комн. темп. Через 1 час добавляли триацетоксиборгидрид натрия (31,3 мг, 0,15 ммоль). Через 2 часа добавляли другую партию триацетоксиборгидрида натрия (31,3 мг, 0,15 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разводили MeOH (10 мл), фильтровали через шприцевой фильтр и фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 3-(5-(2-(4-(2-((*S*))-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-*c*]пиадазин-8-ил)пиримидин-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (28 мг, выход 60%) в виде соли TFA. Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для C<sub>39</sub>H<sub>43</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 715,3; полученное значение: 715,2.

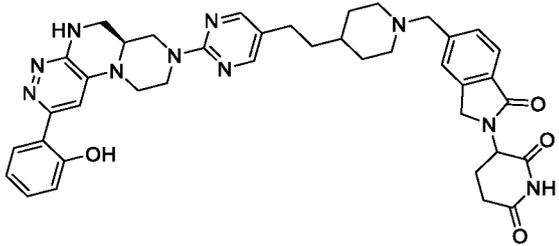
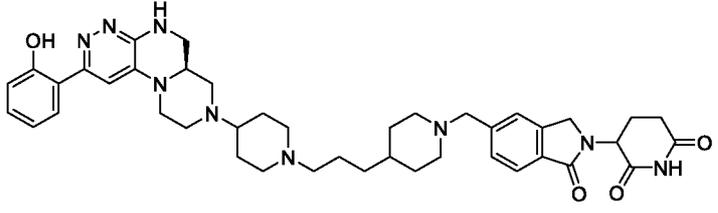
**[515]** Примеры в таблице 9 получали с использованием процедуры, описанной в синтезе примера 1, с соответствующими промежуточными соединениями.

**Таблица 9. Примеры 2–10 и 62–65**

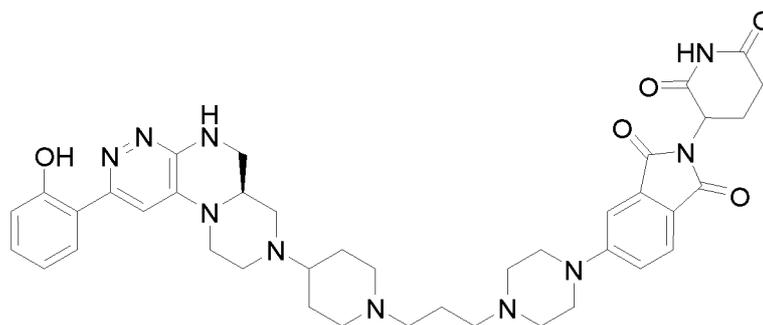
Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з
2	 <p>3-(5-(3-(4-(2-((<i>R</i>))-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-<i>c</i>]пиадазин-8-ил)пиримидин-5-ил)пиперидин-1-ил)пропил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	729,4	729,3
3	 <p>3-(5-(3-(4-(2-(2-((<i>R</i>))-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-<i>c</i>]пиадазин-8-ил)пиримидин-5-ил)этил)пиперидин-1-ил)пропил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	757,4	757,2

<p>4</p>	 <p>3-(5-(2-(4-(2-((<i>R</i>)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	<p>715,3</p>	<p>715,2</p>
<p>5</p>	 <p>3-(5-(2-(4-(2-(2-((<i>R</i>)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)этил)пиперидин-1-ил)этил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	<p>743,4</p>	<p>743,2</p>
<p>6</p>	 <p>3-(5-(2-(4-(2-((<i>S</i>)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2<i>H</i>)-ил)этил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	<p>713,3</p>	<p>713,2</p>
<p>7</p>	 <p>3-(5-(2-(4-(((<i>E</i>)-2-(2-((<i>S</i>)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8<i>H</i>-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)винил)пиперидин-1-ил)этил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	<p>741,3</p>	<p>741,2</p>

<p>8</p>	 <p>3-(5-(2-(4-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этокси)пиперидин-1-ил)этил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	<p>764,4</p>	<p>764,2</p>
<p>9</p>	 <p>3-(5-(4-(2-(4-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этокси)пиперидин-1-ил)метил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	<p>750,4</p>	<p>750,2</p>
<p>10</p>	 <p>3-(5-(4-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	<p>701,3</p>	<p>701,2</p>
<p>62</p>	 <p>3-(5-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)этил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	<p>720,4</p>	<p>720,3</p>
<p>63</p>	 <p>3-(5-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-</p>	<p>706,3</p>	<p>706,2</p>

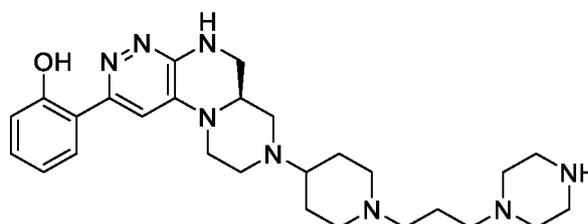
	гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-[1,4'-биперидин]-1'-ил)метил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион		
64	 <p>3-(5-(4-(2-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)этил)пиперидин-1-ил)метил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	729,4	729,2
65	 <p>3-(5-(4-(3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропил)пиперидин-1-ил)метил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	748,4	748,2

**Пример 11. 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион**



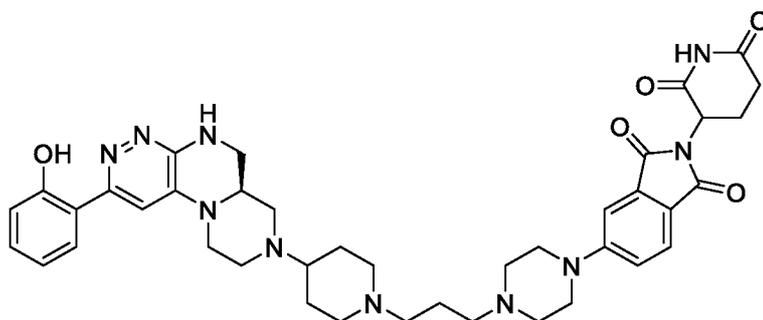
Пр.11

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



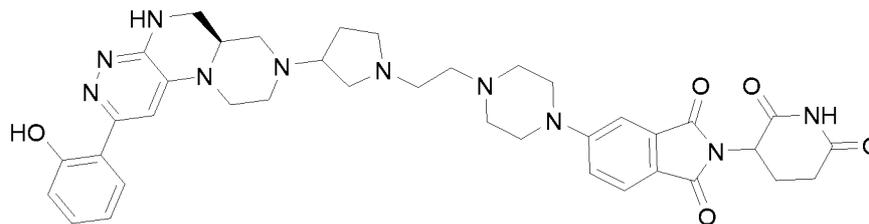
**[516]** К перемешиваемому раствору (*S*)-2-(8-(пиперидин-4-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5*H*-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-*c*]пиадазин-2-ил)фенола (10,0 мг, 0,03 ммоль) в DMF (0,50 мл) добавляли триэтиламин (0,02 мл, 0,11 ммоль) и трет-бутил-4-(3-бромпропил)пиперазин-1-карбоксилат (25,1 мг, 0,08 ммоль) последовательно при 50 °С. Через 12 ч реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в этилацетате (1 мл) и обрабатывали хлористоводородной кислотой (0,2 мл, 1,2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении (*S*)-2-(8-(1-(3-(пиперазин-1-ил)пропил)пиперидин-4-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5*H*-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-*c*]пиадазин-2-ил)фенола в виде соли HCl (6 мг, 0,011 ммоль, выход 41%). Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>N<sub>8</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 493,3; полученное значение: 493,1.

*Стадия 2: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиазино [1',2':4,5]пиазино[2,3-*c*]пиадазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3- дион*



**[517]** К (*S*)-2-(8-(1-(3-(пиперазин-1-ил)пропил)пиперидин-4-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5*H*-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-*c*]пиадазин-2-ил)фенолу; гидрохлориду (5,54 мг, 0,01 ммоль) в NMP (1 мл) в микроволновой пробирке добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,01 мл, 0,05 ммоль) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-дион (2,97 мг, 0,01 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 150 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь непосредственно очищали без обработки с помощью колонки для препаративной ЖХ/МС С-18 с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(3-(4-((*S*)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*h*-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-*C*]пиадазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона в виде соли TFA (2,1 мг, 0,0021 ммоль, выход 20%). Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для C<sub>40</sub>H<sub>49</sub>N<sub>10</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 749,3; полученное значение: 749,2.

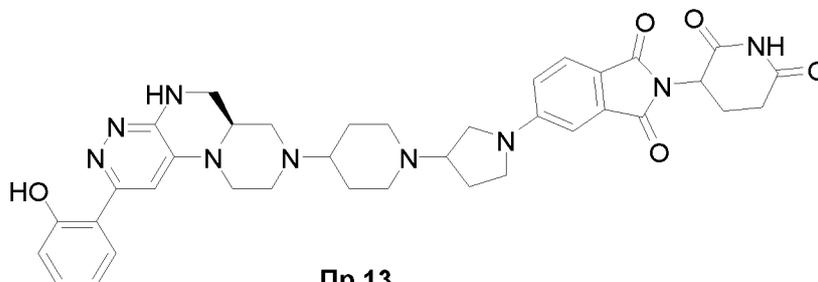
**Пример 12.** 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(2-(3-((*S*)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-*c*]пиадазин-8-ил)пирролидин-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион



Пр.12

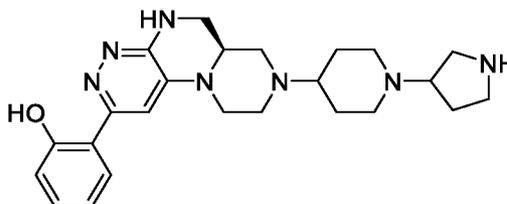
**[518]** Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для примера 11, используя 2-((6*aS*)-8-(1-(2-(пиперазин-1-ил)этил)пирролидин-3-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5*H*-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-*c*]пиадазин-2-ил)фенол вместо (*S*)-2-(8-(1-(3-(пиперазин-1-ил)пропил)пиперидин-4-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5*H*-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-*c*]пиадазин-2-ил)фенола и трет-бутил-4-(2-бромэтил)пиперазин-1-карбоксилат вместо трет-бутил 4-(3-бромпропил)пиперазин-1-карбоксилата на стадии 1. Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для  $C_{38}H_{45}N_{10}O_5$   $[M+H]^+$ : 721,3; полученное значение: 721,1.

**Пример 13.** 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-(4-((*S*)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-*c*]пиадазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пирролидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион



Пр.13

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



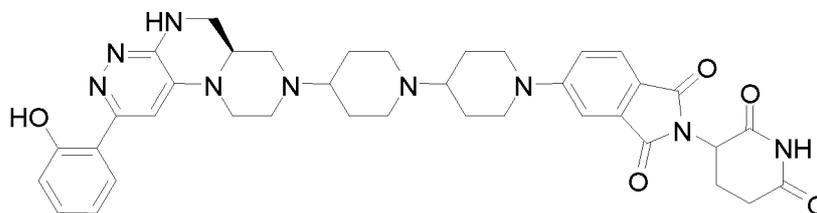
**[519]** К перемешиваемому раствору (*S*)-2-(8-(пиперидин-4-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5*H*-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-*c*]пиадазин-2-ил)фенол (40,0 мг, 0,11 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли трет-бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилат (44,5 мг, 0,24 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (92,1 мг, 0,44 ммоль) последовательно при

комнатной температуре. Через 12 ч летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток разводили DCM. Органический слой промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с использованием 10% MeOH в DCM с 0,1% NH<sub>4</sub>OH. Очищенное соединение растворяли в этилацетате (3 мл) и обрабатывали 6M хлористоводородной кислотой (водн.) (0,25 мл, 1,5 ммоль). Через 2 часа реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-((6aS)-8-(1-(пирролидин-3-ил)пиперидин-4-ил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-c]пиадазин-2-ил)фенола в виде гидрохлоридной кислоты (25 мг, 0,053 ммоль, выход 48,5%). Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>7</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 436,3; полученное значение: 436,1.

*Стадия 2: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-c]пиадазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пирролидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион*

**[520]** Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для примера 11, стадии 2, используя 2-((6aS)-8-(1-(пирролидин-3-ил)пиперидин-4-ил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-c]пиадазин-2-ил)фенол вместо (S)-2-(8-(1-(3-(пиперазин-1-ил)пропил)пиперидин-4-ил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-c]пиадазин-2-ил)фенола. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>N<sub>9</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 692,3; полученное значение: 692,1.

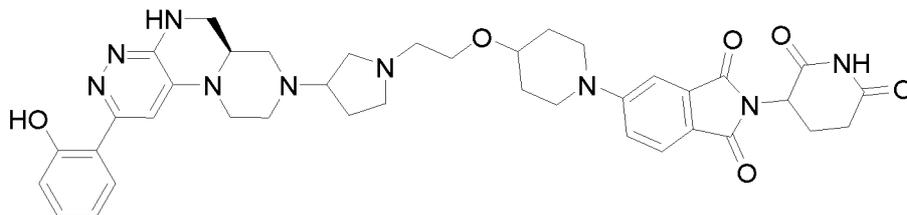
**Пример 14. 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-c]пиадазин-8-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)изоиндолин-1,3-дион**



Пр.14

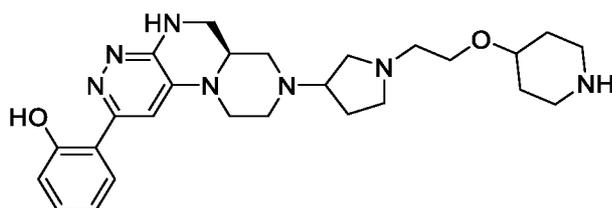
**[521]** Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для примера 13, с использованием трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата вместо трет-бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилата на стадии 1. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>38</sub>H<sub>44</sub>N<sub>9</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 706,3; полученное значение: 706,2.

**Пример 15.** 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(2-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)этоксипиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион



Пр.15

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

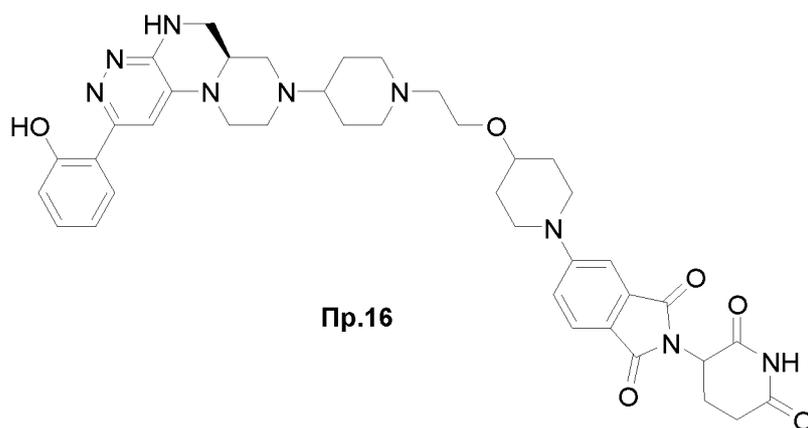


[522] Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для промежуточного соединения 14, используя 2-((6aS)-8-(пирролидин-3-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол, замещающий (S)-2-(8-(пиперидин-4-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола на стадии 1. Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{26}H_{38}N_7O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 480,3; полученное значение: 480,1.

*Стадия 2:* 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(2-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)этоксипиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион

[523] Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для примера 11, стадии 2, используя 2-((6aS)-8-(1-(2-(пиперидин-4-илокси)этил)пирролидин-3-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол вместо (S)-2-(8-(1-(3-(пиперазин-1-ил)пропил)пиперидин-4-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола. Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{39}H_{46}N_9O_6$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 736,3; полученное значение: 736,2.

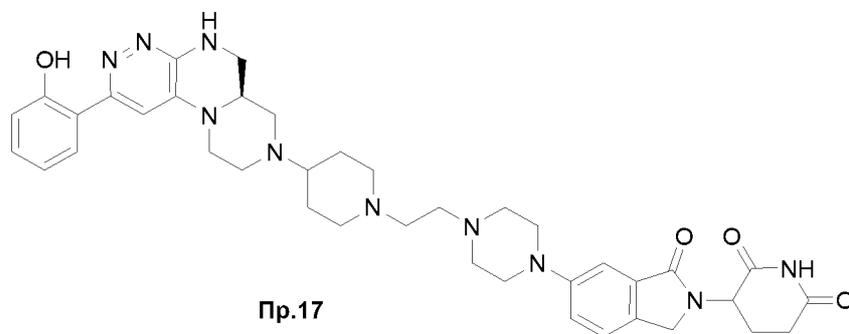
**Пример 16.** 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этоксипиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион



Пр.16

[524] Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для примера 11, стадии 2, с использованием (S)-2-(8-(1-(2-(пиперидин-4-илокси)этил)пиперидин-4-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола вместо (S)-2-(8-(1-(3-(пиперазин-1-ил)пропил)пиперидин-4-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола. Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{40}H_{48}N_9O_6$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 750,4; полученное значение: 750,2.

**Пример 17. 3-(6-(4-(2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион**

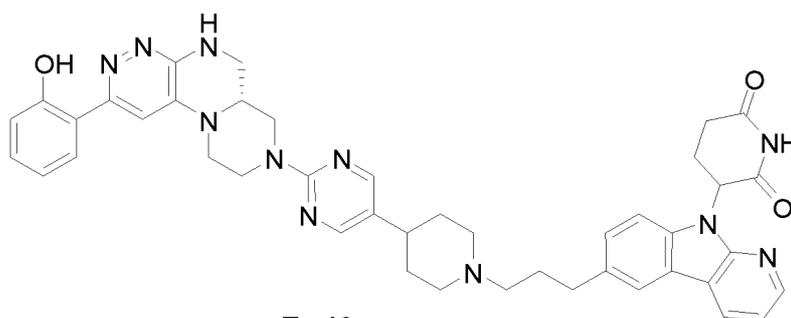


Пр.17

[525] К перемешиваемому раствору 3-(1-оксо-6-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона; гидрохлорида (6,1 мг, 0,02 ммоль) и ((S)-2-(4-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил) ацетальдегида; дигидрохлорида (6,5 мг, 0,01 ммоль) в DCM (200 мкл) и метанола (10 мкл) добавляли ацетат натрия (6,5 мг, 0,08 ммоль) при комнатной температуре. Через 10 мин добавляли цианоборгидрид натрия (4,3 мг, 0,07 ммоль). Через 1 час реакционную смесь разводили в 10 мл MeOH и очищали с использованием препаративной ЖХ-МС (5 мкм, 10 × 3 см, Waters Sunfire C18, 5,3–25,3% ацетонитрила в воде (0,1% TFA), влажная загрузка) с получением 3-(6-(4-(2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-

8-ил)пиперидин-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона в виде его соли TFA (0,90 мг, 0,00063 ммоль, выход 4,6%) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{39}H_{49}N_{10}O_4$   $(M+H)^+$ : 721,4; полученное значение: 721,1.

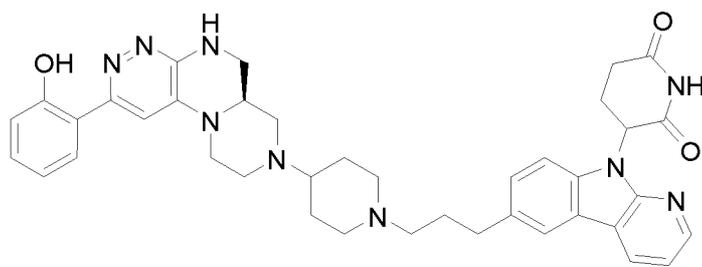
**Пример 18. 3-(6-(3-(4-(2-(((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)пиперидин-1-ил)пропил)-9H-пиридо[2,3-*b*]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион**



Пр.18

**[526]** К смеси (R)-2-(8-(5-(пиперидин-4-ил)пиримидин-2-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (50,9 мг, 0,098 ммоль) в DMF (7,6 мл) добавляли 3-(9-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-9H-пиридо[2,3-*b*]индол-6-ил)пропаналь (~60% чистота, 55 мг, 0,098 ммоль), триацетоксиборгидрид натрия (62 мг, 0,295 ммоль) и уксусную кислоту (17 мкл, 0,295 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разводили водой и MeCN и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (5 мкм, 10 × 3 см, Waters CSH Fluoro-Phenyl, 16–30% MeCN в H<sub>2</sub>O (0,1% TFA) с получением 3-(6-(3-(4-(2-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)пиперидин-1-ил)пропил)-9H-пиридо[2,3-*b*]индол-9-ил)пиперидин-2,6-диона в виде его соли TFA (30 мг, 0,302 ммоль, 31% выход). Расчетное значение ЖХ-МС для  $C_{43}H_{46}N_{11}O_3$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 764,4$ ; полученное значение: 764,2.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  14,19 (бк, 1H), 11,13 (с, 1H), 9,33 (бк, 1H), 8,52 (дд,  $J = 7,7, 1,6$  Гц, 1H), 8,43 (дд,  $J = 4,8, 1,8$  Гц, 1H), 8,34 (с, 2H), 8,10 (с, 2H), 7,64–7,45 (м, 2H), 7,46–7,33 (м, 2H), 7,28 (дд,  $J = 7,7, 4,9$  Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,07–6,92 (м, 2H), 6,04 (бк, 1H), 4,72 (д,  $J = 11,2$  Гц, 1H), 4,67–4,58 (м, 1H), 4,29–4,18 (м, 1H), 3,74–3,57 (м, 4H), 3,40–3,21 (м, 4H), 3,20–3,10 (м, 2H), 3,10–2,87 (м, 5H), 2,84 (т,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 2,79–2,68 (м, 2H), 2,17–1,95 (м, 5H), 1,92–1,74 (м, 2H).

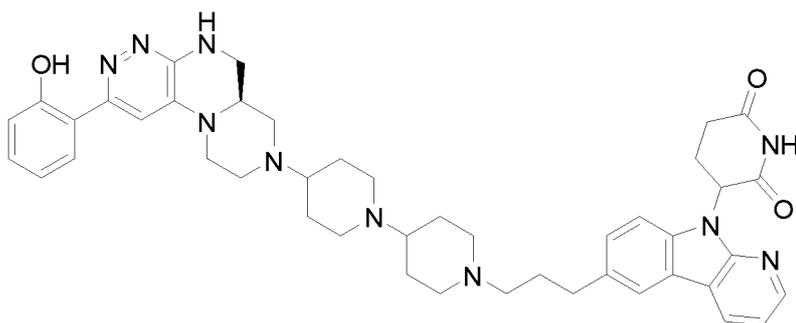
**Пример 19. 3-(6-(3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропил)-9H-пиридо[2,3-*b*]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион**



Пр.19

[527] Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для примера 18, используя (S)-2-(8-(пиперидин-4-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-2-ил)фенол вместо (R)-2-(8-(5-(пиперидин-4-ил)пиримидин-2-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-2-ил)фенола. Расчетное значение ЖХ-МС для  $C_{39}H_{44}N_9O_3$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 686,4$ ; полученное значение: 686,2.

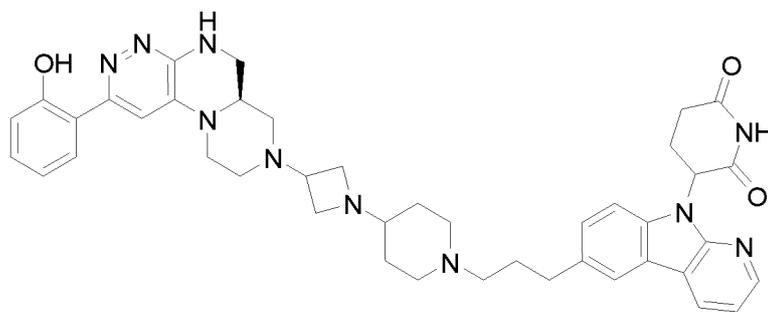
**Пример 20. 3-(6-(3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)пропил)-9Н-пиадо[2,3-б]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион**



Пр.20

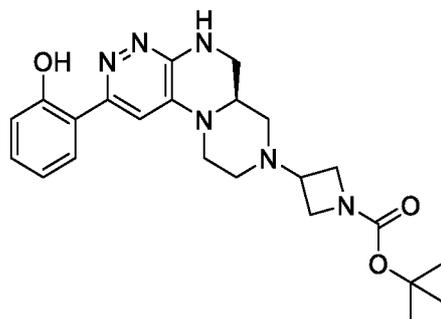
[528] Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для примера 18, используя (S)-2-(8-([1,4'-бипиперидин]-4-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-2-ил)фенол вместо (R)-2-(8-(5-(пиперидин-4-ил)пиримидин-2-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-2-ил)фенола. Расчетное значение ЖХ-МС для  $C_{44}H_{53}N_{10}O_3$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 769,4$ ; полученное значение: 769,2.

**Пример 21. 3-(6-(3-(4-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)азетидин-1-ил)пиперидин-1-ил)пропил)-9Н-пиадо[2,3-б]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион**



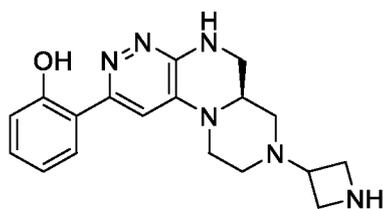
Пр.21

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



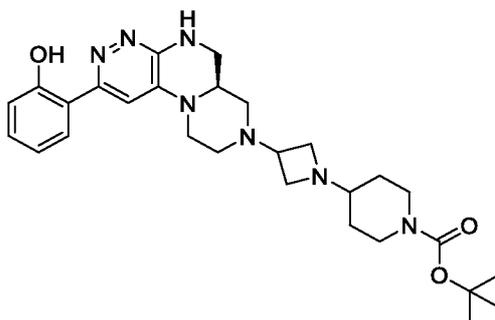
**[529]** Во флакон с диафрагмой, содержащий раствор (R)-2-(6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол (20 мг, 0,071 ммоль) и трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат (12,1 мг, 0,071 ммоль) в DCM (1 мл), вносили уксусную кислоту (4 мкл, 0,071 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (45 мг, 0,212 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем вносили дополнительный трет-бутил 3-оксоазетидин-1-карбоксилат (24 мг, 0,14 ммоль), триацетоксиборгидрид натрия (30 мг, 0,14 ммоль) и DMF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12–18 часов. Реакционную смесь разводили водой и MeCN и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (Waters SunFire C18, размер частиц 5 мкм, 30 × 100 мм, подвижная фаза: водн. (0,1% TFA)/ACN при 60 мл/мин, градиент: 13,9–33,9% ACN в течение 5 мин) с получением трет-бутил-(S)-3-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)азетидин-1-карбоксилата в виде соли TFA (21,5 мг, 0,039 ммоль, 55% выход). Расчетное значение ЖХ-МС для C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: m/z = 439,2; полученное значение: 439,1.

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



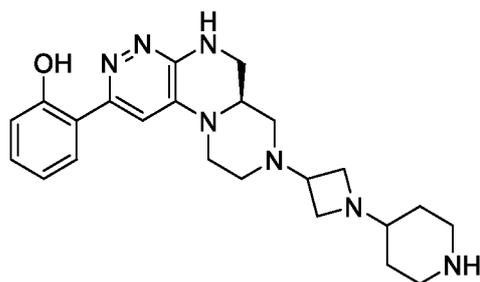
**[530]** Во флакон с диафрагмой, содержащий раствор трет-бутил-(S)-3-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)азетидин-1-карбоксилата (21,5 мг, 0,039 ммоль) в DCM (1 мл), вносили трифторуксусную кислоту (60 мкл, 0,778 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение ночи и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-2-(8-(азетидин-3-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола в виде соли TFA (предполагаемый количественный выход 0,039 ммоль). Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для  $C_{18}H_{23}N_6O$  (M+H)<sup>+</sup>: 339,2; полученное значение: 339,0.

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



**[531]** Во флакон с диафрагмой, содержащий раствор трет-бутил-(S)-3-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)азетидин-1-карбоксилата (21,5 мг, 0,039 ммоль) и трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (39 мг, 0,195 ммоль) в DMF (1,3 мл), вносили уксусную кислоту (2,2 мкл, 0,039 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (41 мг, 0,195 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем разводили водой и MeCN и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (Waters SunFire C18, размер частиц 5 мкм, 30 × 100 мм, подвижная фаза: водн. (0,1% TFA)/ACN при 60 мл/мин, градиент: 12,9–32,9% ACN в течение 5 мин) с получением трет-бутил-(S)-4-(3-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)азетидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде соли TFA (6,8 мг, 0,009 ммоль, выход 23%). Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для  $C_{28}H_{40}N_7O_3$  [M+H]<sup>+</sup> = 522,3; полученное значение: 522,3.

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

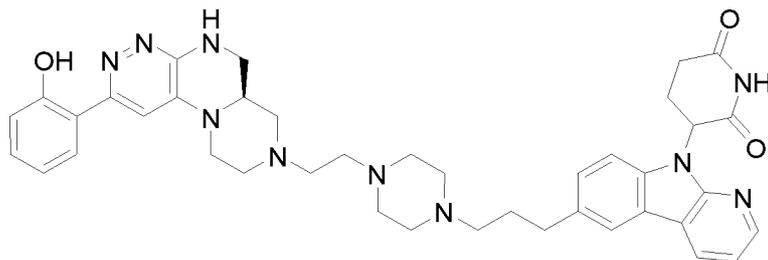


**[532]** Во флакон с диафрагмой, содержащий раствор трет-бутил-(S)-3-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)азетидин-1-карбоксилата (6,8 мг, 0,009 ммоль) в DCM (1 мл), вносили уксусную кислоту (14 мкл, 0,181 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-2-(8-(1-(пиперидин-4-ил)азетидин-3-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола в виде соли ТФА (предполагаемый количественный выход 0,009 ммоль). Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для  $C_{23}H_{32}N_7O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 422,3; полученное значение: 422,2.

Стадия 4: 3-(6-(3-(4-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)азетидин-1-ил)типеридин-1-ил)пропил)-9Н-пиридо[2,3-б]индол-9-ил)типеридин-2,6-дион

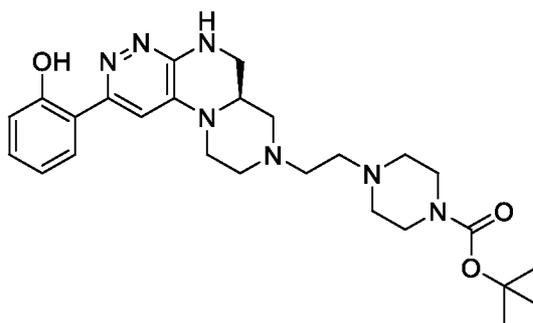
**[533]** Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для примера 18, используя (S)-2-(8-(1-(пиперидин-4-ил)азетидин-3-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол вместо (R)-2-(8-(5-(пиперидин-4-ил)пиримидин-2-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для  $C_{42}H_{49}N_{10}O_3$  [ $M+H$ ]<sup>+</sup> = 741,4; полученное значение: 741,2.

**Пример 22.** 3-(6-(3-(4-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)пиперазин-1-ил)пропил)-9Н-пиридо[2,3-б]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион



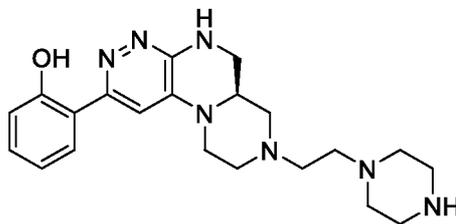
Пр.22

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



[534] К смеси (*S*)-2-(8-(1-(пиперидин-4-ил)азетидин-3-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола трис (2,2,2-трифторацетат)(15,0 мг, 0,053 ммоль) и *трет*-бутил-4-(2-оксоэтил)пиперазин-1-карбоксилат (16,3 мг, 0,071 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (33,7 мг, 0,159 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем вносили *трет*-бутил 4-(2-оксоэтил)пиперазин-1-карбоксилат (18,0 мг, 0,079 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (35,0 мг, 0,165 ммоль). Смесь перемешивали в течение 20 мин, затем разводили водой и MeOH/MeCN и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (Waters SunFire C18, размер частиц 5 мкм, 30 × 100 мм, подвижная фаза: водн. (0,1% TFA)/ACN при 60 мл/мин, градиент: 12,6–32,6% ACN в течение 5 мин) с получением *трет*-бутил-(*S*)-4-(2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилата в виде соли TFA (15,6 мг, 0,022 ммоль, выход 41%). Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 496,3; полученное значение: 496,2.

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



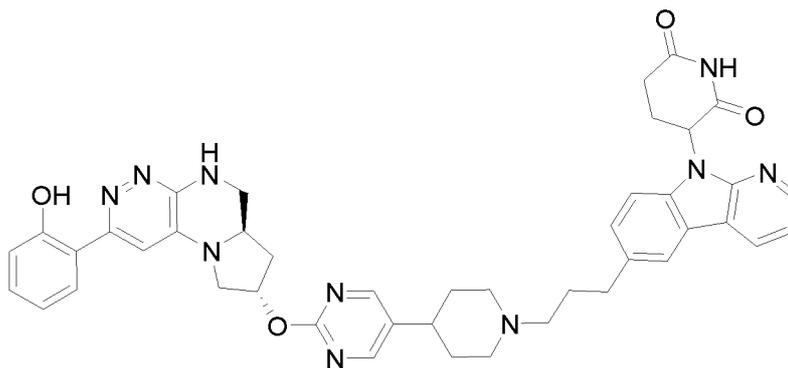
[535] Во флакон с диафрагмой, содержащий раствор *трет*-бутил-(*S*)-4-(2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилат (10,9 мг, 0,022 ммоль) в DCM (1 мл), вносили уксусную кислоту (33 мкл, 0,431 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-2-(8-(2-(пиперазин-1-ил)этил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-

пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола в виде соли TFA (предполагаемый количественный выход 0,022 ммоль). Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>7</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: 396,3; полученное значение: 396,2.

*Стадия 3: 3-(6-(3-(4-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)пиперазин-1-ил)пропил)-9H-пиридо[2,3-б]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион*

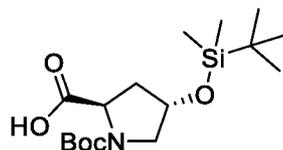
**[536]** Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для примера 18, используя (S)-2-(8-(2-(пиперазин-1-ил)этил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол вместо (R)-2-(8-(5-(пиперидин-4-ил)пиримидин-2-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>42</sub>H<sub>49</sub>N<sub>10</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 715,4; полученное значение: 715,2.

**Пример 23. 3-(6-(3-(4-(2-(((6aR, 8S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,8,9-гексагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)окси)пиримидин-5-ил)пиперидин-1-ил)пропил)-9H-пиридо[2,3-б]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион**



**Пр.23**

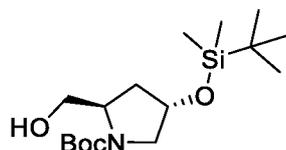
*Стадия 1: (2R,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(трет-бутилдиметилсилил)оксипирролидин-2-карбоновая кислота*



**[537]** В круглодонную колбу, содержащую раствор (2R,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидрокси-пирролидин-2-карбоновой кислоты (1,0 г, 4,3 ммоль) и имидазола (1,47 г, 21,6 ммоль) в DCM (7 мл) и DMF (1,4 мл), вносили трет-бутилдиметилсилилхлорид (1,43 г, 9,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, затем выливали в воду, экстрагировали DCM (25 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 20% МТВЕ/гексаны (об./об.) (50 мл), промывали солевым раствором и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (7 мл) и

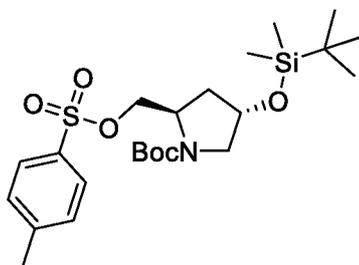
THF (7 мл). Добавляли гидроксид лития (176 мг) в воде (9 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение трех часов. Смесь выливали в воду, подкисляли до pH~2 с помощью 1 н. HCl, экстрагировали 20% МТВЕ/гексаны (об./об.) (3 × 50 мл) и промывали солевым раствором (50 мл). Органическую фракцию высушивали с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением (2*R*,4*S*)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-2-карбоновой кислоты (предполагаемый количественный выход 4,3 ммоль). Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>Si (M+2H-Вос)<sup>+</sup>: 246,2; полученное значение: 246,1.

*Стадия 2: трет-бутил-(2*R*, 4*S*)-4-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1- карбоксилат*



**[538]** В круглодонную колбу, содержащую раствор (2*R*,4*S*)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-2-карбоновой кислоты (1,5 г, 4,3 ммоль) в THF (16 мл), при 0 °С по каплям вносили BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub> (0,82 мл, 8,6 ммоль). Раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали EtOAc (2 × 25 мл), промывали солевым раствором (25 мл), сушили MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил-(2*R*,4*S*)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (предполагаемый количественный выход 4,3 ммоль). Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>Si (M+2H-tBu)<sup>+</sup>: 276,2; полученное значение: 276,0.

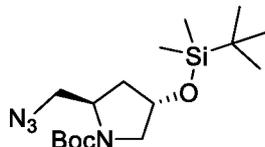
*Стадия 3: трет-бутил-(2*R*,4*S*)-4-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-(тозилокси)метил)пирролидин-1- карбоксилат*



**[539]** К раствору *трет*-бутил-(2*R*,4*S*)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (1,4 г, 4,3 ммоль) и 4-метилбензолсульфонилхлорида (1,0 г, 5,4 ммоль) в DCM (8,6 мл) при 0 °С добавляли пиридин (2,6 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 23 ч. Реакционную смесь разводили DCM, промывали водой

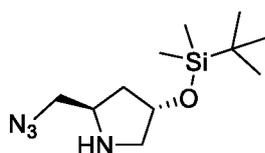
(2 × 50 мл), 10 масс. % лимонной кислоты (2 × 50 мл), соевым раствором (50 мл) и сушили MgSO<sub>4</sub>. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на колонке с силикагелем (0–100% EtOAc/гексаны) с получением *трет*-бутил-(2*R*,4*S*)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-(тозилокси)метилпирролидин-1-карбоксилата (1,6 г, 3,3 ммоль, выход 76%) в виде прозрачного масла. Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>4</sub>SSi (M+2H-Вос)<sup>+</sup>: 386,2; полученное значение: 386,1.

Стадия 4: *трет*-бутил-(2*R*,4*S*)-2-(азидометил)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-карбоксилат



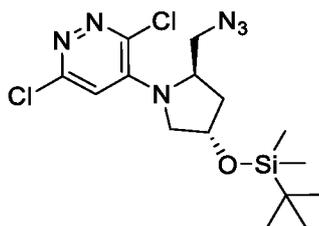
[540] К раствору *трет*-бутил-(2*R*,4*S*)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-(тозилокси)метилпирролидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,0 ммоль) в DMSO (5,1 мл) добавляли азид натрия (170 мг, 2,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65 °С в течение 22 ч. Реакционную смесь оставляли остывать до комнатной температуры, разводили МТВЕ, затем промывали водой (4 × 50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил-(2*R*,4*S*)-2-(азидометил)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (343 мг, выход 94%) в виде прозрачного масла, которое отбирали без дополнительной очистки. Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Si (M+2H-tBu)<sup>+</sup>: 301,2; полученное значение: 301,0.

Стадия 5: (2*R*,4*S*)-2-(азидометил)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин



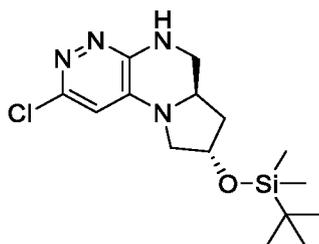
[541] К раствору *трет*-бутил-(2*R*,4*S*)-2-(азидометил)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (343 мг, 0,96 ммоль) в DCM (1,5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,5 мл, 19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и подщелачивали до pH ~12 с помощью 2 Н. NaOH(водн.). Реакционную смесь экстрагировали DCM (3 × 25 мл), промывали соевым раствором (25 мл), сушили MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением (2*R*,4*S*)-2-(азидометил)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)пирролидина (165 мг, выход 67%) в виде прозрачного масла, которое использовали без дополнительной очистки. Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для C<sub>11</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>OSi (M+H)<sup>+</sup>: 257,2; полученное значение: 257,1.

Стадия 4: 4-(2*R*,4*S*)-2-(азидометил)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-3,6-дихлорпиридазин



[542] К раствору (2*R*,4*S*)-2-(азидометил)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин (1,48 г, 5,8 ммоль, 1,5 экв.) и 3,4,6-трихлорпиридазина (124 мг, 0,68 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли *N*, *N*-диизопропилэтиламин (120 мкл, 0,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 20 ч, затем выливали в воду и экстрагировали EtOAc (2 × 25 мл). Объединенные органические слои промывали водой (4 × 50 мл), затем соевым раствором (50 мл), затем сушили MgSO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением 4-(2*R*,4*S*)-2-(азидометил)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-3,6-дихлорпиридазина (144 мг, выход 56%), который использовали без дополнительной очистки. Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>OSi (M+H)<sup>+</sup>: 403,1/405,1; полученное значение: 403,0/405,0. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,41 (с, 1H), 4,59 (тт, *J* = 7,6, 3,7 Гц, 1H), 4,56–4,51 (м, 1H), 3,93 (дд, *J* = 11,3, 3,4 Гц, 1H), 3,69 (дд, *J* = 13,2, 4,5 Гц, 1H), 3,39–3,28 (м, 5H), 2,08–1,95 (м, 2H), 0,77 (с, 9H), 0,06 (с, 3H).

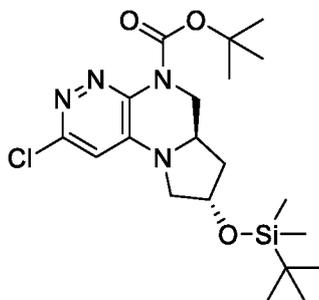
Стадия 5: (6*aR*,8*S*)-8-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-хлор-5,6,6*a*,7,8,9-гексагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин



[543] К раствору 4-(2*R*,4*S*)-2-(азидометил)-4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-1-ил)-3,6-дихлорпиридазина (144 мг, 0,36 ммоль) в THF (4 мл) добавляли трифенилфосфин (103 мг, 0,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 80 мин. Добавляли воду (0,4 мл) и *N,N*-диизопропилэтиламин (190 мкл, 1,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 24 ч. Смесь оставляли остывать до комнатной температуры и затем экстрагировали EtOAc (3 × 25 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (25 мл), сушили MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил-(6*aR*,8*S*)-8-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-хлор-5,6,6*a*,7,8,9-

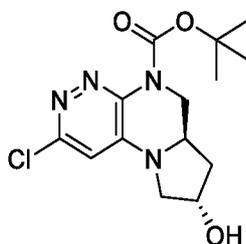
гексагидропирроло[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиаридазин (120 мг неочищенный, 0,36 ммоль, предполагаемый количественный выход), который использовали без дополнительной очистки. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для  $C_{15}H_{26}ClN_4OSi$  (M+H)<sup>+</sup>: 341,2/343,2; полученное значение 341,0/342,9.

Стадия 6: *трет*-бутил-(6*aR*,8*S*)-8-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-хлор-6*a*,7,8,9-тетрагидропирроло[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиаридазин-5(6*H*)-карбоксилат



[544] К смеси *трет*-бутил-(6*aR*, 8*S*)-8-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-хлор-5,6,6*a*,7,8,9-гексагидропирроло[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиаридазин (120 мг, 0,36 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3,6 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (234 мг, 1,1 ммоль) и 4-(диметиламино) пиридин (43,6 мг, 0,36 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем вносили *трет*-бутилдикарбонат (156 мг, 0,71 ммоль) и 4-(диметиламино) пиридин (21,8 мг, 0,18 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) с получением *трет*-бутил-(6*aR*,8*S*)-8-((*трет*-бутил-диметилсилил)окси)-2-хлор-6*a*,7,8,9-тетрагидропирроло[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиаридазин-5(6*H*)-карбоксилата (97 мг, 0,22 ммоль, выход 62%) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для  $C_{20}H_{34}ClN_4O_3Si$  (M+H)<sup>+</sup> = 441,2/443,2; полученное значение: 441,1/443,0.

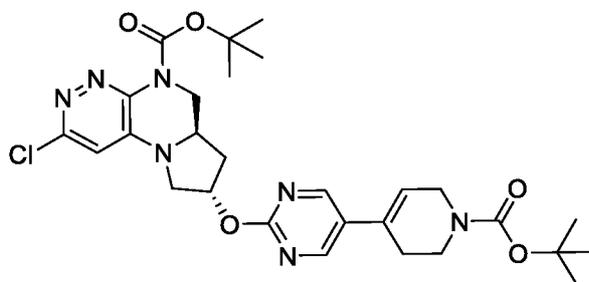
Стадия 7: *трет*-бутил-(6*aR*, 8*S*)-2-хлор-8-гидрокси-6*a*, 7,8,9-тетрагидропирроло[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиаридазин-5(6*H*)-карбоксилат



[545] К раствору *трет*-бутил-(6*aR*,8*S*)-8-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-хлор-6*a*,7,8,9-тетрагидропирроло[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиаридазин-5(6*H*)-карбоксилата (550 мг, 1,25 ммоль) в THF (25 мл) при 0 °C добавляли фторид тетрабутиламмония (1 М в THF, 3,1 мл, 3,1 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 5 мин, затем оставляли

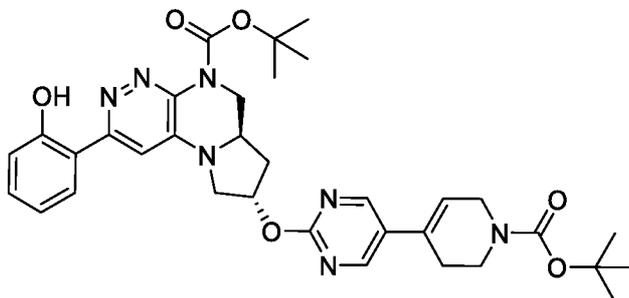
перемешиваться при комнатной температуре в течение 19 ч. К реакционной смеси добавляли  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (насыщ., водн.) и смесь экстрагировали DCM ( $3 \times 25$  мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (25 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) с получением *трет*-бутил-(6*aR*,8*S*)-2-хлор-8-гидрокси-6*a*,7,8,9-тетрагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-5(6*H*)-карбоксилата (251 мг, 0,77 ммоль, выход 62%) в виде твердого вещества желтого цвета. Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClN}_4\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> = 327,1/329,1; полученное значение: 327,0/328,9.

*Стадия 8: трет-бутил-(6aR, 8S)-8-(5-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)окси)-2-хлор-6a,7,8,9-тетрагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-5(6H)- карбоксилат*



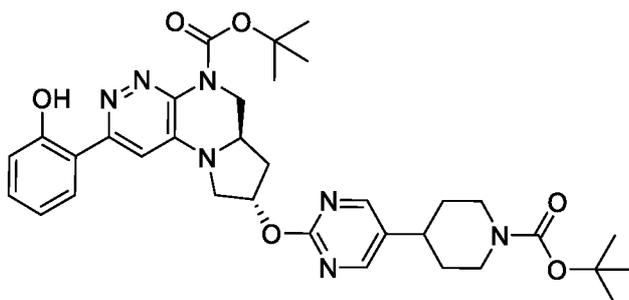
[546] К смеси *трет*-бутил-(6*aR*,8*S*)-2-хлор-8-гидрокси-6*a*,7,8,9-тетрагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-5(6*H*)-карбоксилата (22 мг, 1,25 ммоль) и *трет*-бутил 4-(2-хлорпиримидин-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2-*H*)-карбоксилата в DMF (1 мл) при 0 °С добавляли гидрид натрия (5,0 мг, 0,125 ммоль, дисперсия 60 масс. % в минеральном масле). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 10 минут, затем нагревали до 60 °С при перемешивании в течение 3 ч. Реакционную смесь оставляли остывать до комнатной температуры и вносили дополнительный гидрид натрия (5,5 мг, 0,14 ммоль, дисперсия 60% масс. в минеральном масле). Смесь перемешивали при 60 °С в течение дополнительных 2 ч, затем гасили водой и экстрагировали EtOAc ( $3 \times 25$  мл), промывали водой и соевым раствором (25 мл), сушили  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc/гексаны) с получением *трет*-бутил-(6*aR*,8*S*)-8-(5-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)окси)-2-хлор-6*a*,7,8,9-тетрагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-5(6*H*)-карбоксилата (13 мг, 0,022 ммоль, выход 44%) в виде желтого масла. Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для  $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{ClN}_7\text{O}_5$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> = 586,3/588,3; полученное значение: 586,1/588,1.

Стадия 9: *трет*-бутил-(6*aR*,8*S*)-8-(5-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)окси)-2-(2-гидроксифенил)-6*a*,7,8,9-тетрагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-5(6*H*)-карбоксилат



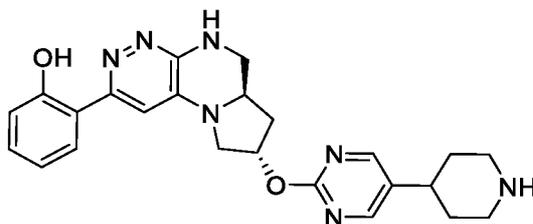
[547] Смесь *трет*-бутил-(6*aR*,8*S*)-8-(5-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)окси)-2-хлор-6*a*,7,8,9-тетрагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-5(6*H*)-карбоксилата (13 мг, 0,022 ммоль), 2-гидроксифенилбороновую кислоту (6,1 мг, 0,044 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)(дихлорметан) (1,8 мг, 0,002 ммоль) и карбонат калия (12 мг, 0,089 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) барботировали N<sub>2</sub> в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 ч, затем вносили дополнительную 2-гидроксифенилбороновую кислоту (6,0 мг, 0,044 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)(дихлорметан) (5 мг, 0,006 ммоль), карбонат калия (12 мг, 0,087 ммоль) и воду (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 18 ч, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–10% MeOH/DCM) с получением *трет*-бутил-(6*aR*, 8*S*)-8-(5-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)окси)-2-(2-гидроксифенил)-6*a*,7,8,9-тетрагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-5(6*H*)-карбоксилата (11 мг, 0,017 ммоль, 77% выход). Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 644,3; полученное значение: 644,2.

Стадия 10: *трет*-бутил-(6*aR*,8*S*)-8-(5-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)пиримидин-2-ил)окси)-2-(2-гидроксифенил)-6*a*,7,8,9-тетрагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-5(6*H*)-карбоксилат



[548] Флакон с диафрагмой, содержащий смесь *трет*-бутил-(6*aR*, 8*S*)-8-(5-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)окси)-2-(2-гидроксифенил)-6*a*,7,8,9-тетрагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-*C*]пиридазин-5(6*H*)-карбоксилата (11 мг, 0,017 ммоль) и Pd(OH)<sub>2</sub>/C (10% масс. Pd (влажный), 8,6 мг), вакуумировали и заполняли N<sub>2</sub> (x3). Во флакон вносили THF (2 мл), MeOH (0,5 мл) и муравьиной кислотой (1,3 мкл, 0,034 ммоль). Флакон вакуумировали и быстро заполняли N<sub>2</sub> (x3). Флакон вакуумировали и быстро заполняли H<sub>2</sub> (x5, баллон) и смесь перемешивали при 40 °C в течение ночи. Смесь оставляли остывать до комнатной температуры и продували N<sub>2</sub>. Добавляли дополнительный Pd(OH)<sub>2</sub>/C (10 масс. %Pd (влажный), 4,3 мг) с последующим добавлением муравьиной кислоты (25 мкл, 0,66 ммоль), THF (1 мл) и MeOH (0,1 мл). Флакон вакуумировали и быстро заполняли N<sub>2</sub> (x3). Флакон вакуумировали и быстро заполняли H<sub>2</sub> (x5, баллон) и смесь перемешивали при 40 °C в течение трех дней. Смесь продували N<sub>2</sub> и фильтровали через целитовую подложку, которую затем промывали MeOH. Полученный раствор концентрировали досуха и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ-МС (Waters SunFire C18, размер частиц 5 мкм, 30 × 100 мм, подвижная фаза: водн. (0,1% TFA)/ACN при 60 мл/мин, градиент: 34,0–54,0% ACN в течение 5 мин с получением *трет*-бутил-(6*aR*,8*S*)-8-(5-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)пиримидин-2-ил)окси)-2-(2-гидроксифенил)-6*a*,7,8,9-тетрагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-5(6*H*)-карбоксилата (2 мг, 0,003 ммоль) в виде соли TFA. Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для C<sub>34</sub>H<sub>44</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 646,3; полученное значение: 646,3.

*Стадия 11: 2-((6*aR*, 8*S*)-8-(5-(пиперидин-4-ил)пиримидин-2-ил)окси)-5,6,6*a*,7,8,9-гексагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-2-ил)фенол*



[549] Во флакон с диафрагмой, содержащий раствор *трет*-бутил-(6*aR*, 8*S*)-8-(5-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)пиримидин-2-ил)окси)-2-(2-гидроксифенил)-6*a*,7,8,9-тетрагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-5(6*H*)-карбоксилат (2 мг, 0,0026 ммоль) в DCM (2 мл), вносили уксусную кислоту (12 мкл, 0,16 ммоль).

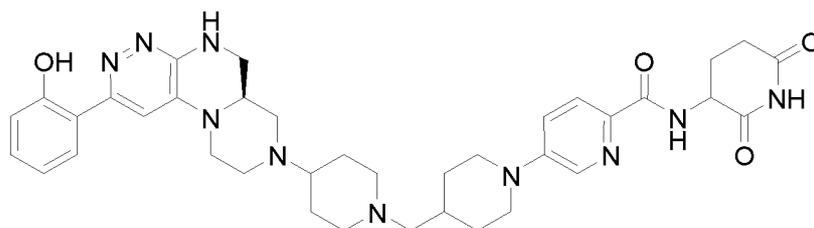
Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали с получением 2-((6*aR*,8*S*)-8-(5-(пиперидин-4-ил)пиримидин-2-ил)окси)-5,6,6*a*,7,8,9-гексагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-*c*]пиридазин-2-ил)фенола (предполагаемый количественный выход 0,0026 ммоль) в виде соли TFA, который

использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{24}H_{28}N_7O_2$   $[M+H]^+$ : 446,2; полученное значение: 446,2.

*Стадия 12: 3-(6-(3-(4-(2-(((6aR,8S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,8,9-гексагидропирроло[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-8-ил)окси)пиримидин-5-ил)пиперидин-1-ил)пропил)-9H-тиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион*

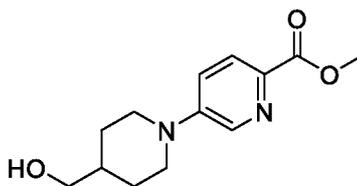
**[550]** Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для примера 18, с использованием 2-(6a)R,8S)-8-(5-(пиперидин-4-ил)пиримидин-2-ил)окси)-5,6,6a,7,8,9-гексагидропирроло[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола вместо (R)-2-(8-(5-(пиперидин-4-ил)пиримидин-2-ил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола. Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{43}H_{45}N_{10}O_4$   $[M+H]^+$  = 765,4; полученное значение: 765,1.

**Пример 24.** **N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиколинамид**



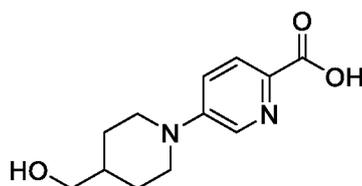
Пр. 24

*Стадия 1: метил 5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиколинат*



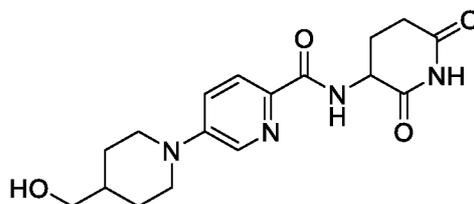
**[551]** К метил 5-фторпиколинату (500 мг, 3,22 ммоль) в DMSO (1,6 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (535 мг, 3,87 ммоль) и пиперидин-4-илметанол (445 мг, 3,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 45 мин, затем выливали в воду и экстрагировали DCM (3×). Объединенные слои DCM промывали солевым раствором (1×), сушили  $MgSO_4$ , фильтровали, затем концентрировали с получением метил-5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиколината (предполагаемый количественный выход 807 мг), который использовали непосредственно без дополнительной очистки. Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{13}H_{19}N_2O_3$   $[M+H]^+$  = 251,1; полученное значение: 251,0.

*Стадия 2: 5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиколиновая кислота*



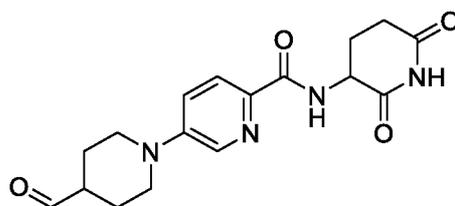
**[552]** К метил 5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиколинату (807 мг, 3,22 ммоль) в THF (5 мл) добавляли NaOH (653 мг, 16,3 ммоль) в воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Медленно добавляли водный HCl (6 Н, 3,3 мл, 19,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин., затем концентрировали. К остатку добавляли толуол (~5 мл). Смесь обрабатывали ультразвуком в течение ~1 мин, затем концентрировали с получением неочищенной 5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиколиновой кислоты (предполагаемый количественный выход 762 мг в виде соли HCl) в виде желтого полутвердого вещества, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для  $C_{12}H_{17}N_2O_3^+ [M+H]^+ = 237,1$ ; полученное значение: 237,0.

*Стадия 3: N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиколинамид*



**[553]** К суспензии неочищенной 5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиколиновой кислоты (100 мг, 0,37 ммоль) в виде соли HCl в DCM (4 мл) добавляли триэтиламин (0,36 мл, 2,57 ммоль). Смесь обрабатывали ультразвуком в течение ~1 мин, затем перемешивали в течение 2 мин. Добавляли NATU (209 мг, 0,55 ммоль) и смесь перемешивали в течение еще 2 мин. Добавляли 3-аминопиперидин-2,6-дион (121 мг, 0,73 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь фильтровали через микронный фильтр-сепаратор ПТФЭ и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–10% MeOH/DCM) с получением N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиколинамида (45 мг, 0,13 ммоль, 35%) в виде твердого вещества почти белого цвета. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для  $C_{17}H_{23}N_4O_4^+ [M+H]^+ = 347,2$ ; полученное значение: 347,1.

*Стадия 3: N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-формилпиперидин-1-ил)пиколинамид*



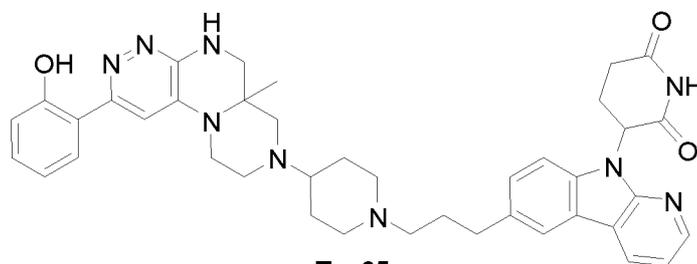
**[554]** К N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиколинамиду (10 мг, 0,03 ммоль) в MeCN (1 мл) при 0 °С добавляли периодинан Десса-Мартина (18 мг, 0,04 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество периодинана Десса-Мартина (37 мг, 0,09 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2,5 ч, затем фильтровали смесь через микронный фильтр-сепаратор ПТФЭ. После промывки фильтровальный осадок MeCN/DCM концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–5% MeOH/DCM). Фракции, содержащие необходимый продукт, концентрировали затем в DCM (~5 мл) и снова концентрировали с получением N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-формилпиперидин-1-ил)пиколинамида (7,4 мг, 0,02 ммоль, 74%). Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{17}H_{21}N_4O_4^+$   $[M+H]^+ = 345,2$ ; полученное значение: 345,1.

*Стадия 4: N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиколинамид*

**[555]** К N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиколинамиду (10 мг, 0,03 ммоль) и (S)-2-(8-(пиперидин-4-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенолу (17 мг, 0,35 ммоль) в виде соли трис(HCl) в DMF (1 мл) добавляли триацетоксидборгидрид натрия (25 мг, 0,12 ммоль), затем AcOH (6,6 мкл, 0,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин, затем разводили водой и MeCN до 5 мл и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ-МС (Waters SunFire C18, размер частиц 5 мкм, 30 × 100 мм, подвижная фаза: водн. (0,1% TFA)/MeCN при 60 мл/мин, градиент: 6,2–26,2% MeCN в течение 5 мин). Продукт дополнительно очищали с помощью дополнительных прогонов препаративной ВЭЖХ-МС (Waters CSH Fluoro-Phenyl, размер частиц 5 мкм, 30 × 100 мм, подвижная фаза: водн. (0,1% TFA)/MeCN при 60 мл/мин, градиент: 5–25% MeCN в течение 5 мин) с получением N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиролинамида (1,0 мг, 1,0 мкмоль, 3%) в виде соли трис(2,2,2-трифторуксусной

кислоты) в виде твердого вещества почти белого цвета. Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{37}H_{47}N_{10}O_4^+ [M+H]^+ = 695,4$ ; полученное значение: 695,2.

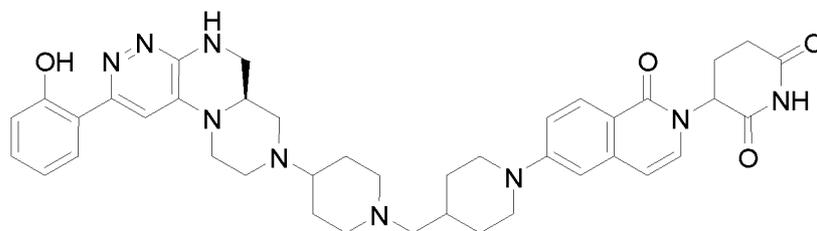
**Пример 25.** 3-(6-(3-(4-(2-(2-гидроксифенил)-6а-метил-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропил)-9Н-пиадино[2,3-б]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион



Пр. 25

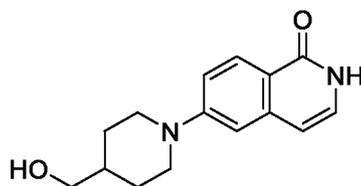
**[556]** Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для примера 18, с использованием 2-(6а-метил-8-(пиперидин-4-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-2-ил)фенола вместо (R)-2-(8-(5-(пиперидин-4-ил)пиаимидин-2-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-2-ил)фенола. Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{40}H_{46}N_9O_3 [M+H]^+ = 700,4$ ; полученное значение: 700,2.

**Пример 26.** 3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизохинолин-2(1Н)-ил)пиперидин-2,6-дион



Пр. 26

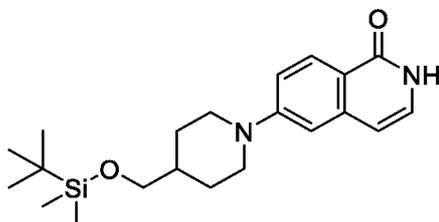
*Стадия 1:* 6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)изохинолин-1(2Н)-он



**[557]** К 6-фторизохинолин-1(2Н)-он (500 мг, 3,06 ммоль) в DMSO (4,4 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин, затем пиперидин-4-илметанол. Перемешивали при 120 °С в течение 48 ч. Давали остыть до комнатной температуры, затем разводили 8 мл воды. Суспензию перемешивали в течение 5 мин, затем фильтровали через фильтр ПТФЭ. Промывали твердое вещество водой 3 раза, затем высушивали на воздухе. Получали 6-(4-

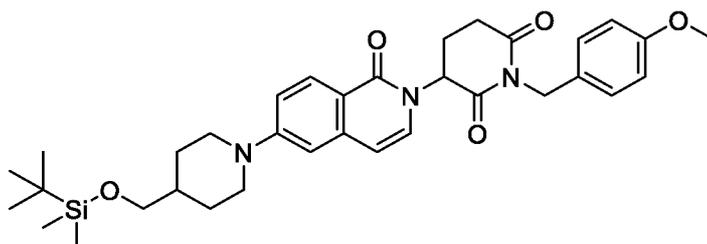
(гидроксиметил)пиперидин-1-ил) изохинолин-1(2H)-он (790 мг, 3,06 ммоль, количественный выход). Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{15}H_{19}N_2O_2^+$   $[M+H]^+ = 259,1$ ; полученное значение: 259,0.

*Стадия 2: 6-(4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиперидин-1-ил)изохинолин-1(2H)-он*



**[558]** К 6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)изохинолин-1(2H)-ону (790 мг, 3,06 ммоль) и имидазолу (458 мг, 6,73 ммоль) в DMF (7,65 мл) добавляли трет-бутилдиметилсилилхлорид (922 мг, 6,12 ммоль). Перемешивали при 60 °С в течение 50 мин. Охлаждали до комнатной температуры и хранили в течение ночи в морозильной камере с температурой 20 °С. Затем нагревали до комнатной температуры, затем разводили 2 мл воды. Фильтровали через фильтр ПТФЭ и промывали твердое вещество водой 3 раза и высушивали на воздухе. Получали 6-(4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиперидин-1-ил)изохинолин-1(2H)-он (1110 мг, 2,98 ммоль, 97%). Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{21}H_{33}N_2O_2Si^+$   $[M+H]^+ = 373,2$ ; полученное значение: 373,2.

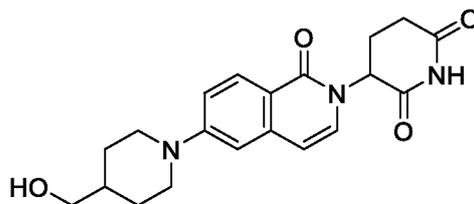
*Стадия 3: 3-(6-(4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)-1-(4-метоксибензил)пиперидин-2,6-дион*



**[559]** К 6-(4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиперидин-1-ил)изохинолин-1(2H)-он (293 мг, 0,79 ммоль) и 18-краун-6 (42 мг, 0,16 ммоль) в THF (4 мл) при 0 °С добавляли гидрид натрия (38 мг, 0,94 ммоль, 60 масс. % дисперсии в минеральном масле). Перемешивали в течение 30 мин при 0 °С. Добавляли 1-(4-метоксибензил)-2,6-диоксопиперидин-3-илтрифторметансульфонат (300 мг, 0,78 ммоль) в THF (2 мл) и реакцию смесь перемешивали в течение ~2 ч, затем гасили насыщенным водным раствором  $NH_4Cl$ . Водный слой экстрагировали  $EtOAc$  (3 раза), объединенные органические слои промывали солевым раствором 1 раз, сушили  $MgSO_4$ , фильтровали, затем концентрировали. Полученное твердое вещество переносили в микронный фильтр-

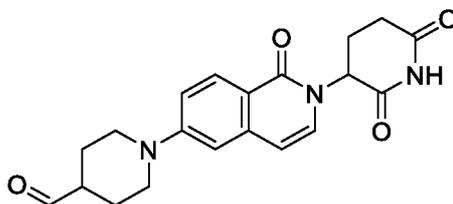
сепаратор ПТФЭ и промыли MeOH (3×). Получали 3-(6-(4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)-1-(4-метоксибензил)пиперидин-2,6-дион (265 мг, 0,44 ммоль, 56%) в виде твердого вещества почти белого цвета. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для  $C_{34}H_{46}N_3O_5Si^+ [M+H]^+ = 604,3$ ; полученное значение: 604,2.

*Стадия 4: 3-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-2,6-дион*



**[560]** К 3-(6-(4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)-1-(4-метоксибензил)пиперидин-2,6-диону (100 мг, 0,17 ммоль) в DCM (5,5 мл) добавляли TfOH (1,32 мл, 14,9 ммоль). Перемешивали при 50 °С в течение ночи. Охлаждали реакционную смесь до 0 °С, затем медленно нейтрализовали насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$ . Водный слой экстрагировали DCM (5 раз), затем сушили  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ-МС (Waters SunFire C18, размер частиц 5 мкм, 30 × 100 мм, подвижная фаза: водн. (0,1% TFA)/MeCN при 60 мл/мин, градиент: 6,3–26,3% MeCN в течение 5 мин) с получением 3-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-2,6-диона в виде соли TFA (72 мг, 0,15 ммоль, 90%). Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для  $C_{20}H_{24}N_3O_4^+ [M+H]^+ = 370,2$ ; полученное значение: 370,1.

*Стадия 5: 1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-6-ил)пиперидин-4-карбальдегид*



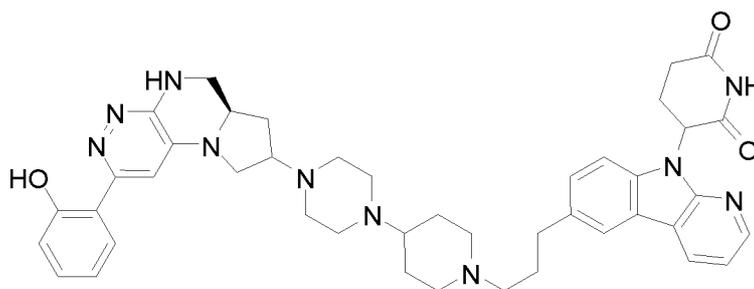
**[561]** К 3-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-2,6-диону (72 мг, 0,15 ммоль) в MeCN (5 мл) при 0 °С добавляли периодинан Десса-Мартина (95 мг, 0,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали и оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 15 мин добавляли дополнительное количество MeCN (5 мл) и продолжали перемешивание при комнатной температуре. Через 3 часа разводили насыщенным водным раствором  $Na_2O_3$  (5 мл) и насыщенным водн.  $Na_2CO_3$  (5 мл) и энергично перемешивали в течение ~5 мин. Водный

слой экстрагировали 1 : 1 THF/EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×), сушили MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, затем концентрировали с получением 1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-6-ил)пиперидин-4-карбальдегида (предполагаемый количественный выход 55 мг), который использовали непосредственно без дополнительной очистки. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 368,2; полученное значение: 368,1.

*Стадия 6: 3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-2,6-дион*

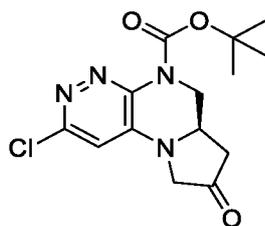
**[562]** К неочищенному 1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-6-ил)пиперидин-4-карбальдегиду (4 мг, 0,01 ммоль) и (S)-2-(8-(пиперидин-4-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенолу в DMF (1 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (12 мг, 0,05 ммоль), затем уксусную кислоту (3 мкл, 0,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем разводили водой и MeCN до 5 мл и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ-МС (Waters SunFire C18, размер частиц 5 мкм, 30 × 100 мм, подвижная фаза: водн. (0,1% TFA)/MeCN при 60 мл/мин, градиент: 6,7–26,7% MeCN в течение 5 мин). Получали 3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-2,6-дион (0,8 мг, 0,75 мкмоль, 7%) в виде соли трис(2,2,2-трифторуксусная кислота) в виде твердого вещества почти белого цвета. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>40</sub>H<sub>48</sub>N<sub>9</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 718,4; полученное значение: 718,2.

**Пример 27. 3-(6-(3-(4-(4-((6aR)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,8,9-гексагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пропил)-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион**



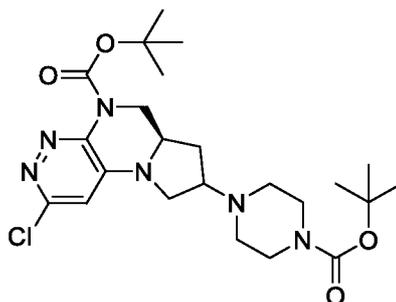
**Пр. 27**

*Стадия 1: трет-бутил-(R)-2-хлор-8-оксо-6а,7,8,9-тетрагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-5(6H)-карбоксилат*



**[563]** К оксалилхлориду (58 мкл, 0,67 ммоль) в DCM (2 мл) при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  добавляли DMSO (97 мкл, 1,37 ммоль). Раствор перемешивали при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин. Раствор трет-бутил-(6aR, 8S)-2-хлор-8-гидрокси-6а, 7,8,9-тетрагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-5(6H)-карбоксилата (100 мг, 0,31 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли и реакционную смесь перемешивали при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Добавляли триэтиламин (0,21 мл, 1,53 ммоль), давали реакционной смеси нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали DCM (3×). Объединенные слои DCM промывали солевым раствором (1×), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией ( $\text{SiO}_2$ , 0–100% EtOAc/гексаны) с получением трет-бутил-(R)-2-хлор-8-оксо-6а,7,8,9-тетрагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-5(6H)-карбоксилата (35 мг, 0,11 ммоль, выход 35%). Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClN}_4\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 325,1$ ; полученное значение: 325,0.

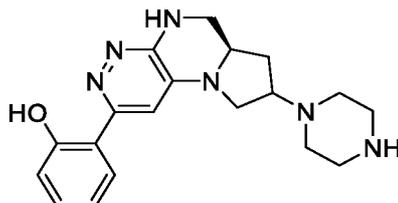
*Стадия 2: трет-бутил-(6aR)-8-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-6а,7,8,9-тетрагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-5(6H)-карбоксилат*



**[564]** К неочищенному трет-бутил-((R)-2-хлор-8-оксо-6а,7,8,9-тетрагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-5(6H)-карбоксилату (~40–50% чистота, 18 мг, 0,057 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилату (16 мг, 0,085 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли уксусную кислоту (3,2 мкл, 0,057 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (36 мг, 0,17 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч. Смесь разводили DCM и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  с последующим добавлением солевого раствора (1×). Слой DCM сушили с

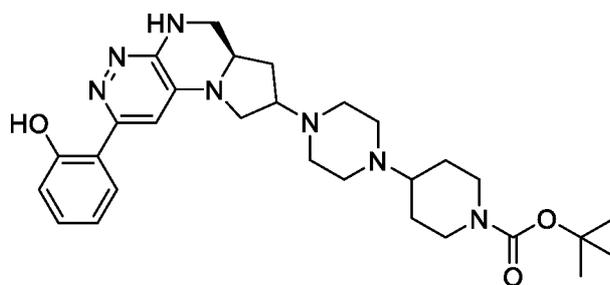
помощью  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-(6aR)-8-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-6a, 7,8,9-тетрагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-5(6H)-карбоксилата (предполагаемый количественный выход, 28 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{23}H_{36}ClN_6O_4$   $[M+H]^+ = 495,2$ ; полученное значение: 495,1.

*Стадия 3: 2-(6aR)-8-(пиперазин-1-ил)-5,6,6a,7,8,9-гексагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол*



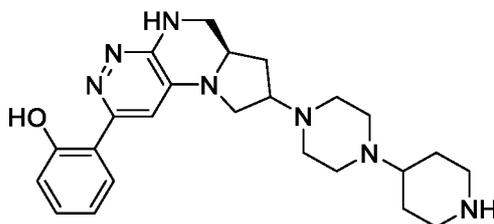
**[565]** Смесь неочищенного трет-бутил-(6aR)-8-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-2-хлор-6a,7,8,9-тетрагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-5(6H)-карбоксилата (~14 мг, ~0,028 ммоль),  $K_2CO_3$  (54 мг, 0,39 ммоль), 2-гидроксифенилбороновой кислоты (23,5 мг, 0,17 ммоль) и  $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$  (14 мг, 0,017 ммоль) в диоксане (1 мл) и воде (0,25 мл) барботировали  $N_2$  в течение 5 мин. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 ч, затем оставляли остывать до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали. DCM (1 мл) и TFA (1 мл, 13,1 ммоль) добавляли к остатку и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного снятия защиты по данным ЖХ-МС. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ-МС (Waters SunFire C18, размер частиц 5 мкм, 30 × 100 мм, подвижная фаза: водн. (0,1% TFA)/MeCN при 60 мл/мин, градиент: 5–25% MeCN в течение 5 мин) с получением 2-(6aR)-8-(пиперазин-1-ил)-5,6,6a,7,8,9-гексагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола в виде соли трис(2,2,2-трифторацетата) (предполагаемый количественный выход ~20 мг). Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{19}H_{25}N_6O^+$   $[M+H]^+ = 353,2$ ; полученное значение: 353,1.

*Стадия 4: трет-бутил-4-(4-(6aR)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,8,9-гексагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат*



**[566]** К 2-(6aR)-8-(пиперазин-1-ил)-5,6,6a,7,8,9-гексагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенолу (6 мг, 0,009 ммоль) и трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилату (6,9 мг, 0,035 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли уксусную кислоту (2 мкл, 0,035 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (9,2 мг, 0,043 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 ч. Добавляли дополнительный трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (3,4 мг, 0,017 ммоль), уксусную кислоту (2 мкл, 0,035 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (9,2 мг, 0,043 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили MeOH и водой, перемешивали в течение короткого времени, разводили MeCN и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ-МС (Waters SunFire C18, размер частиц 5 мкм, 30 × 100 мм, подвижная фаза: водн. (0,1% TFA)/MeCN при 60 мл/мин, градиент: 12,6–32,6% MeCN в течение 5 мин) с получением трет-бутил 4-(4-(6aR)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,8,9-гексагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде соли трис(2,2,2-трифторацетата) (предполагаемый количественный выход 7,6 мг). Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 536,3; полученное значение: 536,3.

*Стадия 5: 2-(6aR)-8-(4-(пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-5,6,6a,7,8,9-гексагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол*



**[567]** К трет-бутил-4-(4-(6aR)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,8,9-гексагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилату в виде соли трис(2,2,2-трифторацетат) в MeOH (7,6 мг, 0,014 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли HCl (4 н. в диоксане, 0,43 мл, 1,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного снятия защиты с помощью ЖХ-МС. Реакционную смесь концентрировали с получением 2-(6aR)-8-(4-(пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-5,6,6a,7,8,9-гексагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-

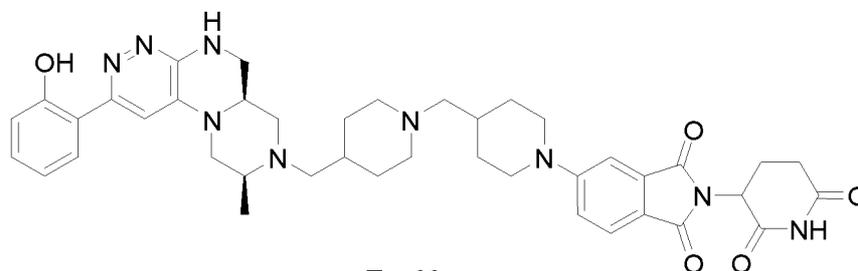
ил)фенола в виде тетрагидрохлоридной соли (предполагаемый количественный выход 5 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для  $C_{24}H_{34}N_7O$   $[M+H]^+ = 436,3$ ; полученное значение: 436,2.

*Стадия 6: 3-(6-(3-(4-(4-((6aR)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,8,9-гексагидропирроло[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пропил)-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-дион*

**[568]** К 2-(6aR)-8-(4-(пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-5,6,6a,7,8,9-гексагидропирроло[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол в виде тетрагидрохлоридной соли (4 мг, 0,007 ммоль) и 3-[9-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридо[2,3-b]индол-6-ил]пропаналу (~60% чистота, 5 мг, 0,009 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (4,8 мг, 0,022 ммоль), затем уксусную кислоту (2 мкл, 0,035 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем гасили водой и разводили MeCN. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ-МС (Waters CSH Fluoro-Phenyl, размер частиц 5 мкм, 30 × 100 мм, подвижная фаза: водн. (0,1% TFA)/MeCN при 60 мл/мин, градиент: 7,7–27,7% MeCN в течение 5 мин) с получением 3-(6-(3-(4-(4-((6aR)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,8,9-гексагидропирроло[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пропил)-9H-пиридо[2,3-b]индол-9-ил)пиперидин-2,6-диона в виде соли тетра(2,2,2-трифторацетата) (0,8 мг, 0,66 мкмоль, 10% выход) в виде твердого вещества почти белого цвета. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для  $C_{43}H_{51}N_{10}O_3$   $[M+H]^+ = 755,4$ ; полученное значение: 755,2.

**Пример 28. 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-(((6aS,9S)-2-(2-гидроксифенил)-9-метил-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион**



**[569]** К 1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-карбальдегиду (7,6 мг, 0,02 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли 2-(6aS,9S)-9-метил-8-(пиперидин-4-илметил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол (6,1 мг, 0,01 ммоль), а затем уксусную кислоту (2 мкл,

0,03 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (8,8 мг, 0,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем разводили MeOH, водой и MeCN, затем перемешивали, затем фильтровали через фильтр PTFE и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ-МС (Waters CSH Fluor-Phenyl, размер частиц 5 мкм, 30 × 100 мм; подвижная фаза: водн. (0,1% TFA)/MeCN при 60 мл/мин; градиент: 6,6–26,6% MeCN в течение 5 мин). Получали 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((4-(((6aS,9S)-2-(2-гидроксифенил)-9-метил-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион (3,9 мг, 3,2 мкмоль, 39%) в виде соли трис(2,2,2-трифторуксусной кислоты) в виде желтого твердого вещества. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>41</sub>H<sub>50</sub>N<sub>9</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 748,4; полученное значение: 748,2.

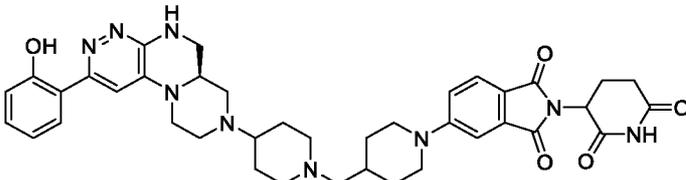
**Пример 29. 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((4-(((6aR)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,8,9-гексагидропирроло[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион**

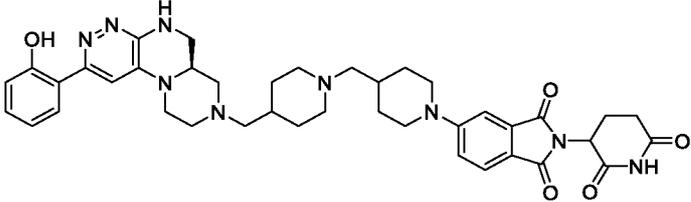
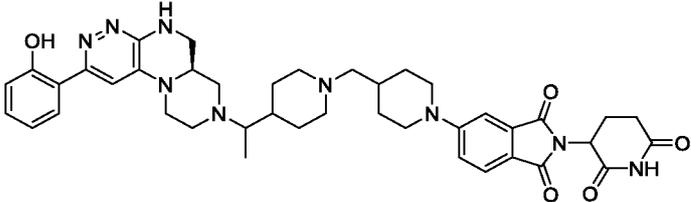
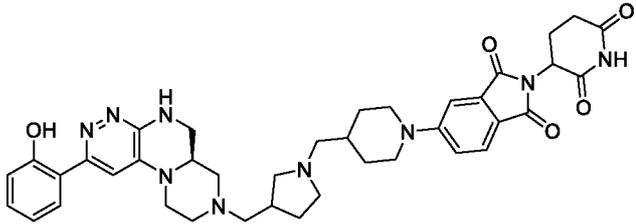
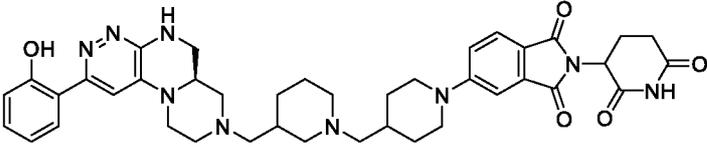
[570] Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для примера 27, с использованием соответствующих исходных материалов. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>40</sub>H<sub>48</sub>N<sub>9</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 734,4; полученное значение: 734,2.

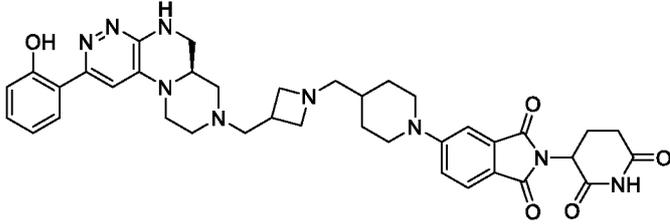
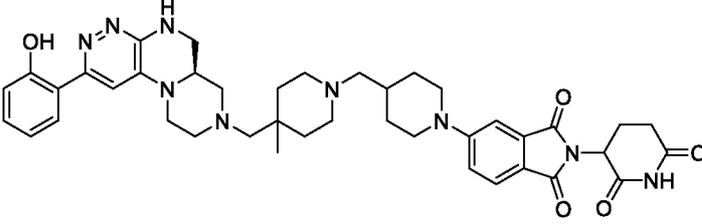
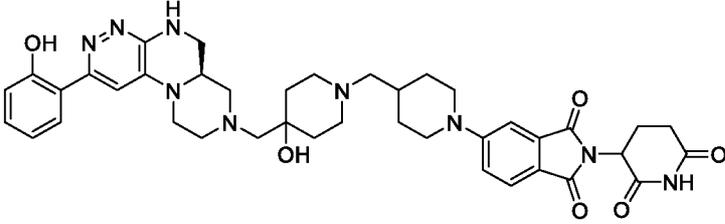
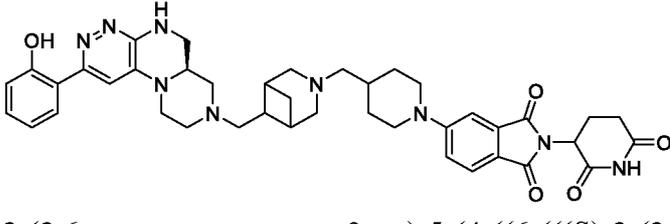
**Примеры 30–33, 35–46, 49, 51–53, 55, 56, 59, 92, 93 и 257–260:**

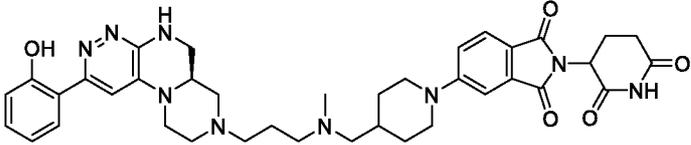
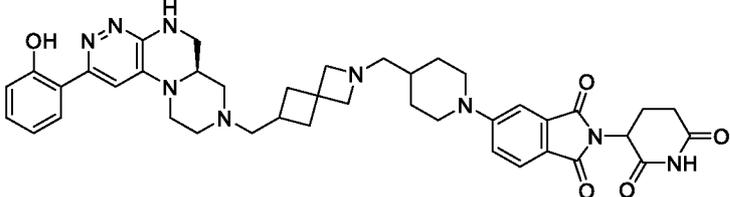
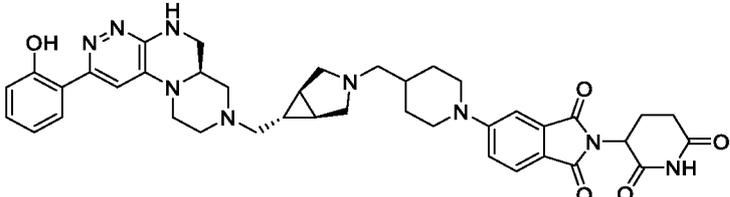
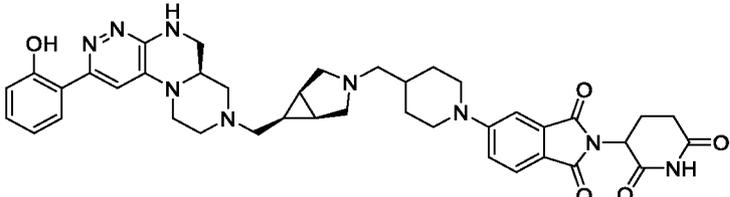
[571] Примеры в таблице 10 получали с использованием процедуры, описанной в синтезе примера 28, с соответствующими промежуточными соединениями.

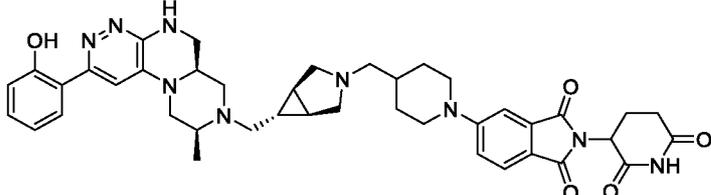
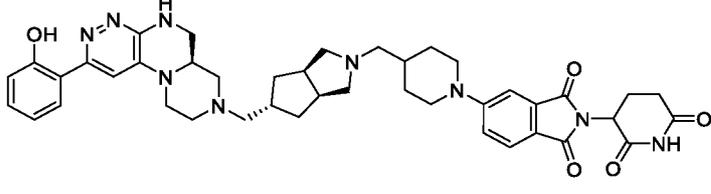
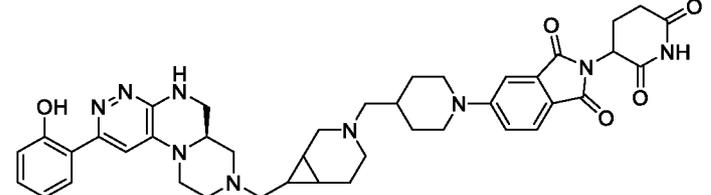
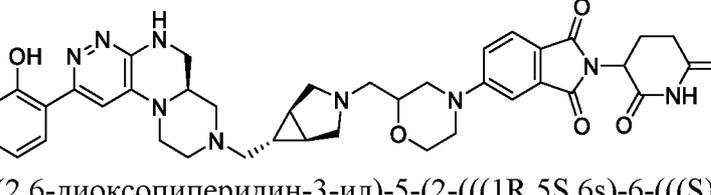
**Таблица 10. Примеры 30–33, 35–46, 49, 51–53, 55, 56, 59, 92, 93 и 257–260**

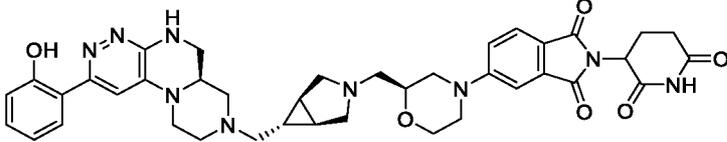
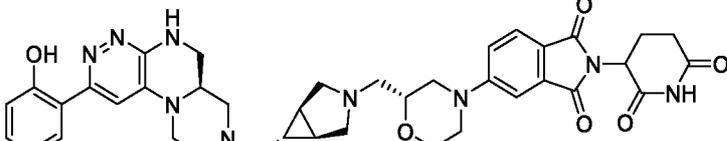
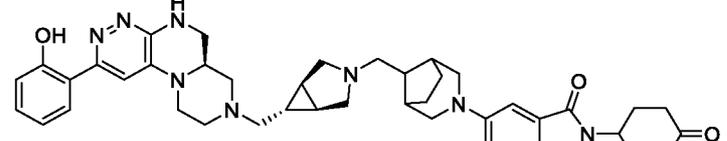
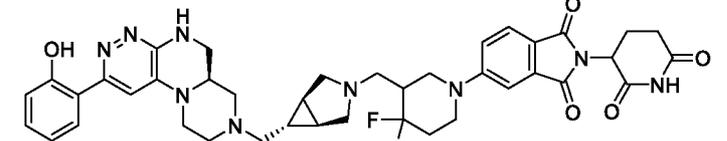
Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з
30	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-9-метил-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	720,4	720,2

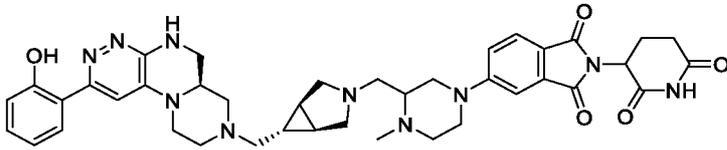
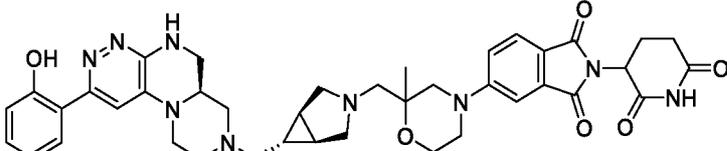
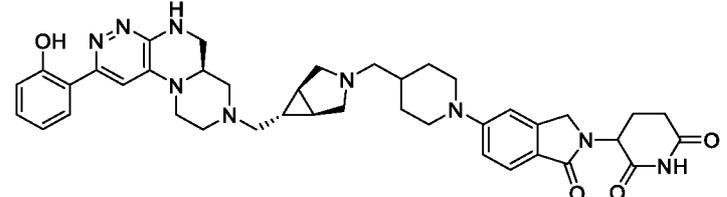
Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з
31	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	734,4	734,3
	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 11,07 (с, 1Н), 8,90 (с, 1Н), 8,13 (с, 1Н), 7,68 (д, J = 8,6 Гц, 1Н), 7,55–7,45 (м, 1Н), 7,41 (т, J = 7,7 Гц, 1Н), 7,38–7,33 (м, 1Н), 7,27 (дд, J = 8,5, 2,3 Гц, 1Н), 7,23–7,12 (м, 1Н), 7,04 (д, J = 8,3 Гц, 1Н), 6,99 (т, J = 7,5 Гц, 1Н), 5,07 (дд, J = 12,9, 5,4 Гц, 1Н), 4,10 (д, J = 12,9 Гц, 2Н), 3,77–3,36 (м, 9Н), 3,32–3,13 (м, 3Н), 3,13–2,95 (м, 5Н), 2,95–2,79 (м, 3Н), 2,65–2,52 (м, 2Н), 2,20–2,08 (м, 1Н), 2,06–1,98 (м, 1Н), 1,97–1,89 (м, 2Н), 1,88–1,75 (м, 3Н), 1,54–1,34 (м, 2Н), 1,34–1,20 (м, 2Н).		
32	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-(1-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	748,4	748,2
33	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пирролидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	720,4	720,1
35	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-</p>	734,4	734,2

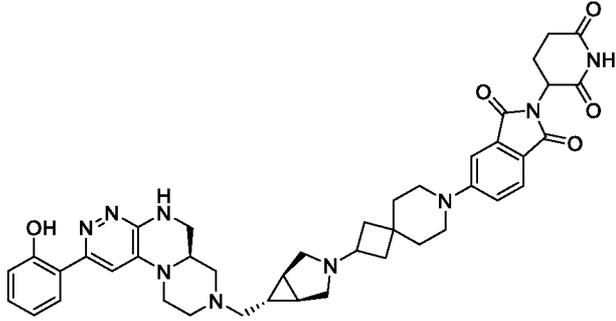
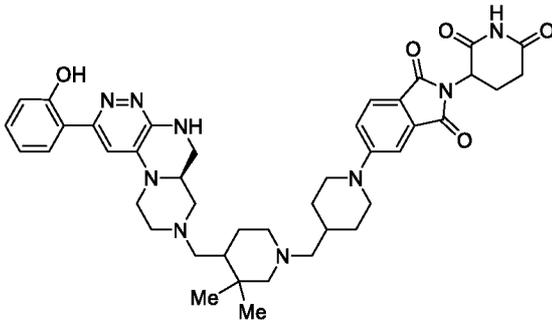
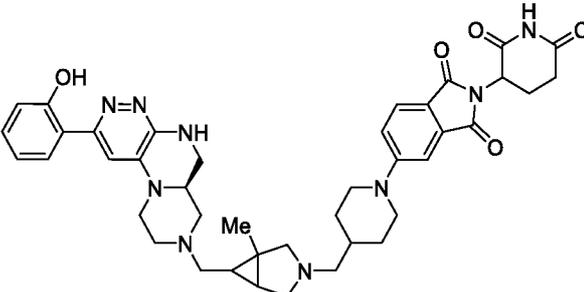
Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з
	пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион		
36	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)азетидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	706,3	706,3
37	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-4-метилпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	748,4	748,3
38	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((4-гидрокси-4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	750,4	750,2
39	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-</p>	746,4	746,2

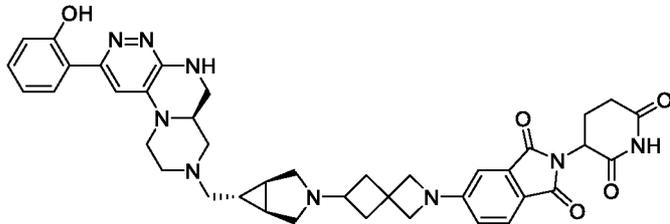
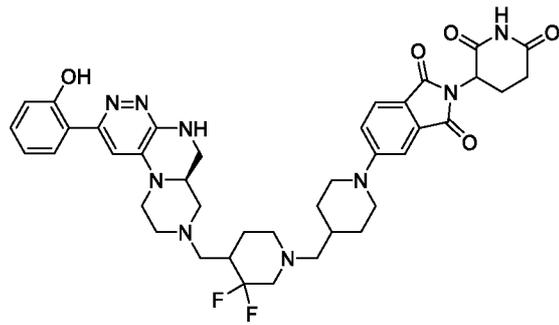
Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з
	3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион		
40	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пропил)(метил)амино)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	708,4	708,2
41	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	746,4	746,2
42	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	732,4	732,2
43	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	732,4	732,3

Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з
44	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((6aS,9S)-2-(2-гидроксифенил)-9-метил-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	746,4	746,3
<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,68 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,44 (тд, J = 7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,37–7,30 (м, 2H), 7,23 (дд, J = 8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,08–7,00 (м, 2H), 5,07 (дд, J = 12,5, 5,4 Гц, 1H), 4,33 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 4,17–3,87 (м, 6H), 3,82–3,67 (м, 2H), 3,59–3,49 (м, 2H), 3,44 (дд, J = 12,4, 7,5 Гц, 1H), 3,27–3,14 (м, 4H), 3,10–2,93 (м, 4H), 2,92–2,80 (м, 1H), 2,79–2,65 (м, 2H), 2,17–1,98 (м, 4H), 1,98–1,86 (м, 2H), 1,72–1,59 (м, 1H), 1,49–1,30 (м, 5H).			
45	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((3aR,5s,6aS)-5-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	760,4	760,2
46	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((7-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	746,4	746,2
49	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	734,3	734,2

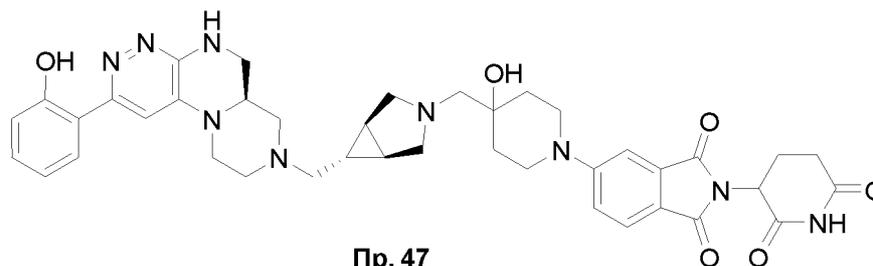
Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з
	<p>пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)- 3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил) морфолино)изоиндолин-1,3-дион</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,73 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,46–7,39 (м, 2H), 7,28 (дд, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,08–7,00 (м, 2H), 5,08 (дд, J = 12,5, 5,4 Гц, 1H), 4,33–4,22 (м, 1H), 4,18–4,09 (м, 1H), 4,05–3,94 (м, 1H), 3,95–3,76 (м, 5H), 3,72 (дд, J = 12,2, 4,0 Гц, 1H), 3,60–3,50 (м, 1H), 3,51–3,35 (м, 6H), 3,33 (с, 1H), 3,34–3,32 (м, 1H), 3,11–2,99 (м, 1H), 2,94–2,62 (м, 7H), 2,56–2,42 (м, 1H), 2,11 (ддд, J = 13,0, 5,4, 2,8 Гц, 1H), 2,04–1,89 (м, 2H), 1,56–1,39 (м, 1H).</p>		
51	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((S)-2-(((1R,5S,6R)-6- (((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H- пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)- 3-азабицикло [3.1.0]гексан-3-ил)метил)морфолино)изоиндолин-1,3- диона</p>	734,3	734,2
52	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((R)-2-(((1R,5S,6S)-6- (((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H- пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)- 3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил) морфолино)изоиндолин-1,3-дион</p>	734,3	734,2
53	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(8-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2- (2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H- пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)- 3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-3- азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	758,4	758,3
55	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	768,3	768,3

Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з
	<p>5-(4,4-дифтор-3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>		
56	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-4-метилпиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	747,4	747,2
	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,77 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,48–7,41 (м, 2H), 7,35–7,29 (м, 2H), 7,08–7,01 (м, 2H), 5,08 (дд, J = 12,5, 5,4 Гц, 1H), 4,47 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 4,13–4,00 (м, 1H), 4,00–3,73 (м, 5H), 3,72–3,50 (м, 5H), 3,47–3,33 (м, 2H), 3,29–3,16 (м, 3H), 3,16–3,03 (м, 3H), 3,01 (с, 3H), 2,99–2,86 (м, 2H), 2,86–2,77 (м, 1H), 2,78–2,57 (м, 4H), 2,15–2,06 (м, 1H), 1,75–1,60 (м, 3H).</p>		
59	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-2-метилморфолино)изоиндолин-1,3-дион</p>	748,4	748,3
92	 <p>3-(5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	718,4	718,3

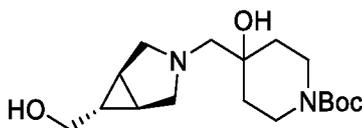
Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з
	<p>3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 11,08 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,91 (д, J= 7,0 Гц, 1H), 7,71 (д, J= 8,5 Гц, 1H), 7,38–7,07 (м, 5H), 6,85–6,82 (м, 2H), 5,07–5,06 (м, 1H), 4,06–3,82 (м, 4H), 3,61–3,58 (м, 2H), 3,09–3,05 (м, 6H), 2,95–2,85 (м, 3H), 2,72–2,52 (м, 5H), 2,20–2,17 (м, 7H), 1,76–1,73 (м, 1H), 1,22 (м, 3H).</p>		
93	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)изоиндолин-1,3-дион</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 11,08 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,91 (д, J= 7,0 Гц, 1H), 7,71 (д, J= 8,5 Гц, 1H), 7,38–7,07 (м, 5H), 6,85–6,82 (м, 2H), 5,07–5,06 (м, 1H), 4,06–3,82 (м, 4H), 3,61–3,58(м, 2H), 3,09–3,05 (м, 6H), 2,95–2,85 (м, 3H), 2,72–2,52 (м, 5H), 2,20–2,17 (м, 7H), 1,76–1,73 (м, 1H), 1,22 (м, 3H).</p>	758,4	758,5
257	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3,3-диметилпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	762,4	762,5
258		746,4	746,4

Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з
	2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)метил)-1-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион		
259	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(6-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	730,4	730,3
260	 <p>5-(4-((3,3-дифтор-4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	770,4	770,5

**Пример 47. 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-гидрокси-4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион**



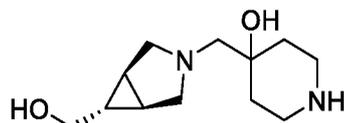
*Стадия 1: трет-бутил-4-гидрокси-4-(((1R,5S,6r)-6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат*



**[572]** К ((1R,5S,6r)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метанолу (150 мг, 0,70 ммоль) и трет-бутилу 1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (96 мг, 0,84 ммоль) в DMSO (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,17 мл, 0,99 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение ~20 часов, затем оставляли остывать до комнатной температуры. Реакционную смесь разводили MeOH и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ-МС (Waters SunFire C18, размер частиц 5 мкм, 30 × 100 мм; подвижная фаза: водн. (0,1% TFA)/MeCN при 60 мл/мин; градиент: 10–30% MeCN в течение 5 мин).

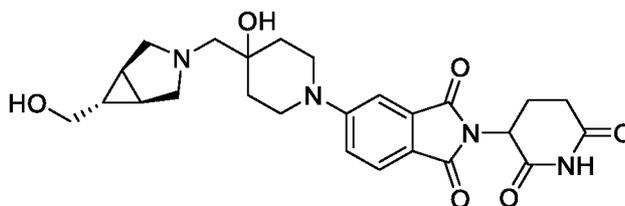
Объединенные фракции подщелачивали до pH > 10 насыщенным водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> затем экстрагировали DCM (3 × 40 мл). Объединенные слои DCM промывали солевым раствором (1 × 30 мл), сушили MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-4-гидрокси-4-(((1R,5S,6r)-6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (159 мг, 0,49 ммоль, 69%). Расчетное значение m/z при ЖХ-МС для C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 327,2; полученное значение: 327,1.

*Стадия 2: 4-(((1R,5S,6r)-6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-4-ол*



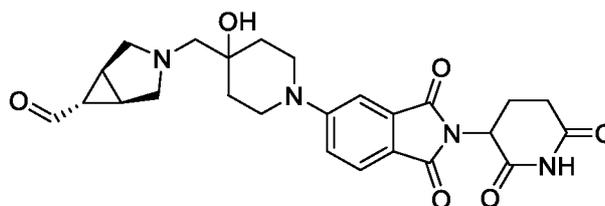
**[573]** К трет-бутил-4-гидрокси-4-(((1R,5S,6r)-6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилату (159 мг, 0,49 ммоль) добавляли 4 н. HCl в диоксане (6,1 мл, 24,4 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 5 мин добавляли MeOH (3 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение дополнительных 50 мин реакционную смесь концентрировали с получением 4-(((1R,5S,6r)-6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-4-ола (предполагаемый количественный выход 146 мг) в виде соли бис(HCl), который использовали непосредственно без дополнительной очистки. Расчетное значение m/z при ЖХ-МС для C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 227,2; полученное значение: 227,0.

*Стадия 3: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-гидрокси-4-(((1R,5S,6r)-6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион*



**[574]** К 4-(((1R,5S,6r)-6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил метил)пиперидин-4-олу (146 мг, 0,49 ммоль) в виде соли бис(HCl) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-диону (90 мг, 0,33 ммоль) в NMP (2 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,28 мл, 1,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 2 ч, затем оставляли остывать до комнатной температуры. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ-МС (Waters CSH-C18, размер частиц 5 мкм, 30 × 100 мм; подвижная фаза: водн. (0,1% TFA)/MeCN при 60 мл/мин; градиент: 7,2–27,2% MeCN в течение 5 мин). Объединенные фракции подщелачивали насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, разводили водой, экстрагировали DCM (2–3 ×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-гидрокси-4-(((1R,5S,6r)-6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона (34 мг, 0,07 ммоль, 22%). Расчетное значение m/z при ЖХ-МС для C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 483,2; полученное значение: 483,1.

*Стадия 4: (1R,5S,6r)-3-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбальдегид*



**[575]** К 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-гидрокси-4-(((1R,5S,6r)-6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диону (34 мг, 0,07 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (75 мг, 0,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 50 минут, после чего добавляли дополнительный периодинан Десса-Мартина (75 мг, 0,18 ммоль) и DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем гасили насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 мл), разводили водой и экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного (1R,5S,6r)-3-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-

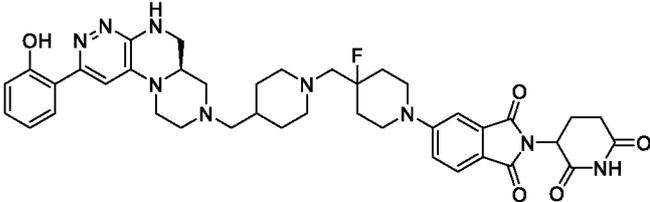
3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбальдегида (16,9 мг, 0,04 ммоль, 50%), который использовали непосредственно без дополнительной очистки. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для  $C_{25}H_{29}N_4O_6^+$   $[M+H]^+ = 481,2$ ; полученное значение: 481,1.

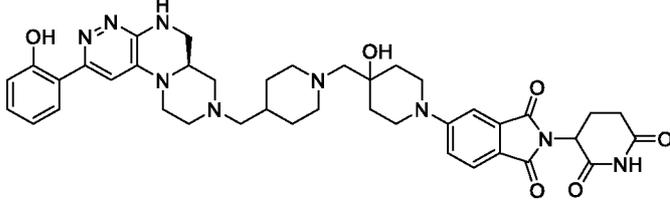
**Стадия 5:** 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-гидрокси-4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион [576] (R)-2-(6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол (15 мг, 0,04 ммоль) в виде соли бис(хлористоводородной кислоты) и N,N-диизопропилэтиламин (15 мкл, 0,08 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли к (1R,5S,6r)-3-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбальдегиду (16,9 мг, 0,04 ммоль). Добавляли AcOH (10 мкл, 0,18 ммоль), триацетоксиборгидрид натрия (30 мг, 0,14 ммоль) и DMF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ-МС (Waters SunFire C18, размер частиц 5 мкм, 30 × 100 мм; подвижная фаза: водн. (0,1% TFA)/MeCN при 60 мл/мин; градиент: 5–23% MeCN в течение 12 мин) с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-гидрокси-4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона (13 мг, 12 мкмоль, 34%) в виде желтого твердого вещества. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для  $C_{40}H_{46}N_9O_6^+$   $[M+H]^+ = 748,4$ ; полученное значение: 748,3.

**Примеры 48 и 50.**

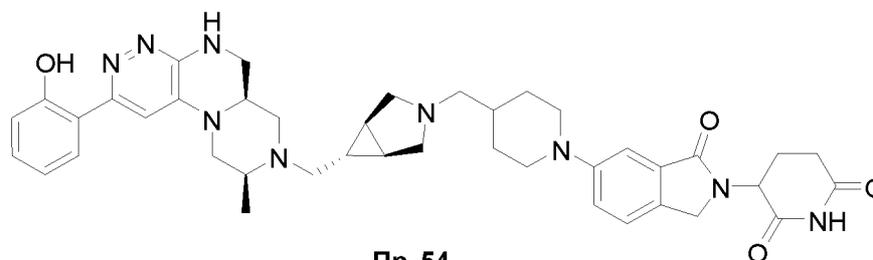
[577] Примеры в таблице 11 получали с использованием процедуры, описанной в синтезе примера 47 с соответствующими промежуточными соединениями.

**Таблица 11. Примеры 48 и 50**

Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з
48	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-фтор-4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	752,4	752,3

50	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-гидрокси-4-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	750,4	750,3
----	--	-------	-------

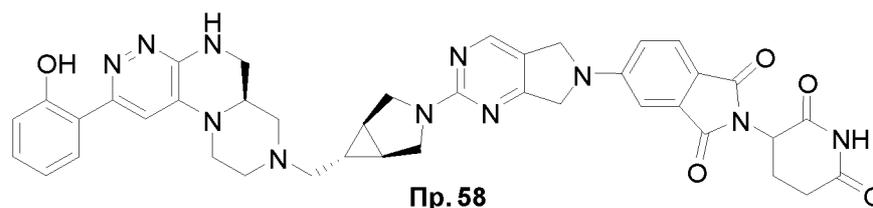
**Пример 54. 3-(6-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((6aS,9S)-2-(2-гидроксифенил)-9-метил-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион**



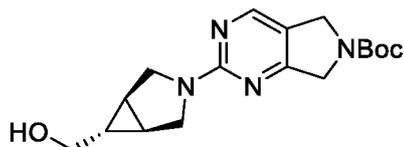
**[578]** К 2-(6aS,9S)-8-(((1R,5S,6r)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метил)-9-метил-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-2-ил)фенолу (20 мг, 0,03 ммоль) в виде соли трис(2,2,2-трифторуксусная кислота) в DMF (2 мл) добавляли 1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-карбальдегид (29 мг, 0,06 ммоль) в виде соли TFA. Добавляли AcOH (8 мкл, 0,14 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (24 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем разводили MeCN/TFA и несколькими каплями воды. Очистка неочищенной реакционной смеси выполнялась посредством препаративной ВЭЖХ-МС (Waters SunFire C18, размер частиц 5 мкм, 30 × 100 мм; подвижная фаза: водн. (0,1% TFA)/MeCN при 60 мл/мин; градиент: 6–26% MeCN в течение 5 мин) с получением 3-(6-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((6aS,9S)-2-(2-гидроксифенил)-9-метил-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (5 мг, 4,7 мкмоль, 17%). Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для  $C_{41}H_{50}N_9O_4 + [M+H]^+ = 732,4$ ; полученное значение: 732,2.

**Пример 58. 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)метил)-**

**3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-6-ил)изоиндолин-1,3-дион**

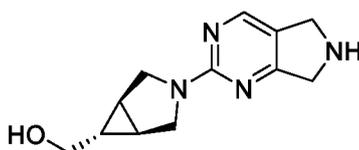


*Стадия 1: трет-бутил 2-(1R,5S,6r)-6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-6-карбоксилат*



**[579]** К трет-бутил 2-хлор-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-6-карбоксилату (50 мг, 0,20 ммоль) и (1R,5S,6r)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метанолу (33 мг, 0,29 ммоль) в NMP (2 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (55 мкл, 0,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 3,5 ч, затем оставляли остывать до комнатной температуры. Реакционную смесь разводили MeCN и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ-МС (Waters SunFire C18, размер частиц 5 мкм, 30 × 100 мм; подвижная фаза: водн. (0,1% TFA)/MeCN при 60 мл/мин; градиент: 19–39% MeCN в течение 5 мин). Объединенные фракции, содержащие продукт, подщелачивали насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до pH > 10 затем экстрагировали DCM (2×). Объединенные слои DCM сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали затем с получением трет-бутил 2-(1R,5S,6r)-6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-5,7-дигидро-6Н-пирроло [3,4-d] пиримидин-6-карбоксилата (46 мг, 0,14 ммоль, 71%) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 333,2; полученное значение: 333,1.

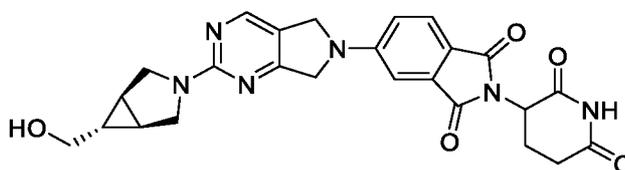
*Стадия 2: ((1R,5S,6r)-3-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метанол*



**[580]** К трет-бутил-2-(1R,5S,6r)-6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-d]пиримидин-6-карбоксилату (46 мг, 0,14 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (1,05 мл, 13,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ~1,5 ч, затем концентрировали. Остаток растворяли в смеси MeOH (1 мл), THF (1 мл) и воды (1 мл). Добавляли твердый NaOH (37 мг, 0,91 ммоль) и

реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение ~1 ч, затем оставляли остывать до комнатной температуры. Добавляли минимальное количество 2 н. HCl (водн.), а затем нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного (1R,5S,6r)-3-(6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метанола (предполагаемый количественный выход 32 мг), который использовали непосредственно без дополнительной очистки. Расчетное значение m/z при ЖХ-МС для C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 233,1; полученное значение: 233,1.

*Стадия 3: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-(1R,5S,6r)-6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-5,7-дигидро-6H-пирроло [3,4-d]пиримидин-6-ил)изоиндолин-1,3-дион*

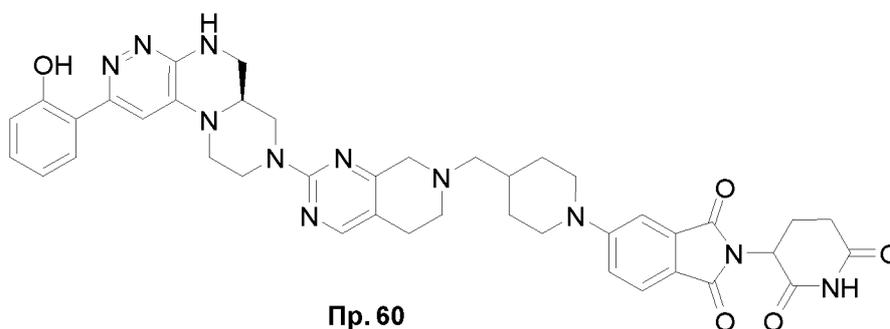


**[581]** К неочищенному (1R,5S,6r)-3-(6,7-дигидро-5H-пирроло [3,4-d]пиримидин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил) метанола (32 мг, 0,14 ммоль) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-диону (76 мг, 0,28 ммоль) в NMP (1 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (72 мкл, 0,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение ~1,5 ч, затем оставляли остывать до комнатной температуры. Добавляли дополнительный *N,N*-диизопропилэтиламин (120 мкл, 0,69 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при 130 °С в течение ночи. Реакционную смесь оставляли остывать до комнатной температуры, затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ-МС (Waters CSH Fluoro-Phenyl, размер частиц 5 мкм, 30 × 100 мм; подвижная фаза: водн. (0,1% TFA)/MeCN при 60 мл/мин; градиент: 13,7–33,7% MeCN в течение 5 мин). Объединенные фракции, содержащие продукт, подщелачивали триэтиламино до pH ~10–11, затем концентрировали с получением неочищенного 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-(1R,5S,6r)-6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-d]пиримидин-6-ил)изоиндолин-1,3-диона (предполагаемый количественный выход 67 мг), который использовали непосредственно без дополнительной очистки. Расчетное значение m/z при ЖХ-МС для C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 489,2; полученное значение: 489,1.

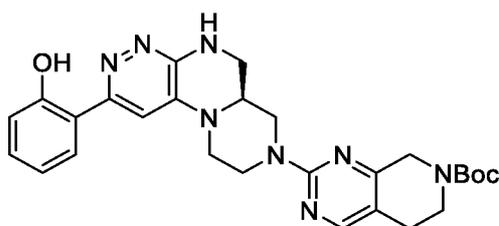
*Стадия 3: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-(1R,5S,6r)-6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-d]пиримидин-6-ил)изоиндолин-1,3-дион*

**[582]** К неочищенному 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-(1R,5S,6r)-6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-d]пиримидин-6-ил)изоиндолин-1,3-диону (67 мг, 0,14 ммоль) и триэтиламину (154 мкл, 1,1 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли раствор триоксида серы пиридина (66 мг, 0,41 ммоль) в DMSO (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ~2,5 ч. Добавляли (R)-2-(6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол (25 мг, 0,07 ммоль) в виде соли бис(HCl) и триэтиламин (19 мкл, 0,14 ммоль) в MeCN (2 мл) с последующим добавлением AcOH (0,12 мл, 2,07 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (123 мг, 0,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ~1 ч, затем хранили в морозильной камере с температурой -80 °C в течение ночи. После нагревания реакционной смеси до комнатной температуры аликвоту объемом 1,5 мл разводили смесью MeCN/MeOH/вода, фильтровали через шприцевой фильтр с размером пор 0,45 мкм, затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ-МС (Waters CSH Fluoro-Phenyl, размер частиц 5 мкм, 30 × 100 мм; подвижная фаза: водн. (0,1% TFA)/MeCN при 60 мл/мин; градиент: 10–30% MeCN в течение 5 мин) с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-(1R,5S,6r)-6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-d]пиримидин-6-ил)изоиндолин-1,3-диона (10 мг, 9,4 мкмоль, 14%) в качестве соли трис(2,2,2-трифторуксусной кислоты). Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>40</sub>H<sub>40</sub>N<sub>11</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 754,3; полученное значение: 754,2.

**Пример 60. 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-5,8-дигидропиродо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион**

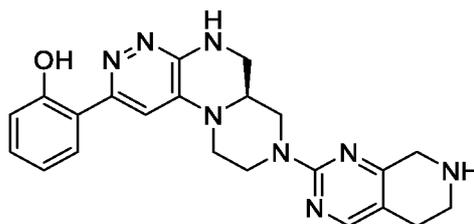


*Стадия 1: трет-бутил-(S)-2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5] пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-5,8-дигидропиродо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-карбоксилат*



**[583]** К (R)-2-(6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенолу (40 мг, 0,11 ммоль) в виде соли бис(НСl) в NMP (1 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (65 мкл, 0,37 ммоль). Добавляли трет-бутил-2-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-7(6Н)-карбоксилат (25 мг, 0,09 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь оставляли остывать до комнатной температуры, затем хранили в морозильной камере при –80 °С в течение ночи. После обеспечения нагревания реакционной смеси до комнатной температуры ее очищали посредством препаративной ВЭЖХ-МС (Waters CSH Fluoro-Phenyl, размер частиц 5 мкм, 30 × 100 мм; подвижная фаза: водн. (0,1% TFA)/MeCN при 60 мл/мин; градиент: 22,1–42,1% MeCN в течение 5 мин). Объединенные фракции, содержащие продукт, лиофилизировали с получением трет-бутил-(*S*)-2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-5,8-дигидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-7(6Н)-карбоксилата (21 мг, 0,03 ммоль, 30%) в виде соли бис(2,2,2-трифторуксусной кислоты) в виде бежевого лиофилиата. Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для  $C_{27}H_{33}N_8O_3^+ [M+H]^+$  = 517,3; полученное значение: 517,1.

*Стадия 2:* (*S*)-2-(8-(5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол



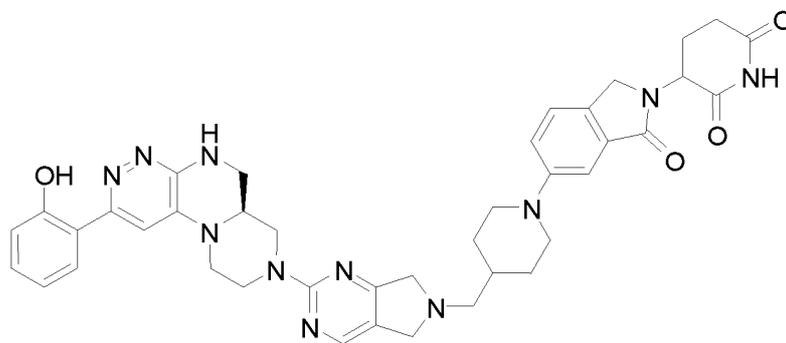
**[584]** К трет-бутил-((*S*)-2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-5,8-дигидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-7(6Н)-карбоксилату (21 мг, 0,03 ммоль) в виде соли бис(2,2,2-трифторуксусной кислоты) в DCM (1 мл) добавляли TFA (0,22 мл, 2,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 35 мин, затем хранили при –80 °С в течение ночи. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, затем концентрировали с получением (*S*)-2-(8-(5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (предполагаемый количественный выход 21 мг) в виде соли трис(2,2,2-трифторуксусной кислоты).

Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для  $C_{22}H_{25}N_8O^+$   $[M+H]^+ = 417,2$ ; полученное значение: 417,2.

*Стадия 2: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)-5,8-дигидропиаидо[3,4-д]пиаимидин-7(6Н)-ил)метил)пиаперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион*

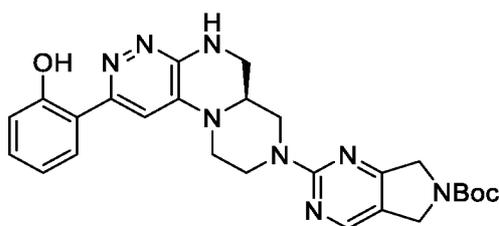
**[585]** К (S)-2-(8-(5,6,7,8-тетрагидропиаидо[3,4-д]пиаимидин-2-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-2-ил)фенолу (11 мг, 0,74 ммоль) в виде соли трис(2,2,2-трифторуксусная кислота) в DMF (1 мл) добавляли 1-(2-(2,6-диоксопиаперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиаперидин-4-карбальдегид (7,0 мг, 0,02 ммоль), а затем АсОН (5,4 мкл, 0,09 ммоль). Реакционную смесь быстро перемешивали. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (16 мг, 0,08 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин, затем разводили MeOH и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ-МС (Waters CSH-C18, размер частиц 5 мкм, 30 × 100 мм; подвижная фаза: водн. (0,1% TFA)/MeCN при 60 мл/мин; градиент: 13,8–33,8% MeCN в течение 5 мин) с получением стадии 2: 2-(2,6-диоксопиаперидин-3-ил)-5-(4-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)-5,8-дигидропиаидо[3,4-д]пиаимидин-7(6Н)-ил)метил)пиаперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона (6 мг, 5,5 мкмоль, 29%) в виде соли трис(2,2,2-трифторуксусная кислота) в виде желтого твердого вещества. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для  $C_{41}H_{44}N_{11}O_5^+$   $[M+H]^+ = 770,4$ ; полученное значение: 770,3.

**Пример 61. 3-(6-(4-((2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)-5,7-дигидро-6Н-пиауро[3,4-д]пиаимидин-6-ил)метил)пиаперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиаперидин-2,6-дион**

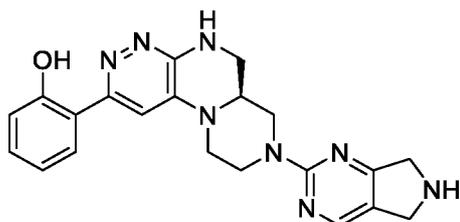


**Пр. 61**

*Стадия 1: трет-бутил-(S)-2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5] пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)-5,7-дигидро-6Н-пиауро[3,4-д]пиаимидин-6-карбоксилат*



**[586]** К (R)-2-(6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-2-ил)фенолу (41 мг, 0,012 ммоль) в виде соли бис(НСl) в NMP (1 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (65 мкл, 0,37 ммоль). Смесь кратковременно обрабатывали ультразвуком (до однородного). Добавляли трет-бутил 2-хлор-5,7-дигидро-6Н-пирроло [3,4-*d*] пиаимидин-6-карбоксилат (24 мг, 0,09 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь оставляли остывать до комнатной температуры, затем хранили в морозильной камере с температурой –80 °С в течение ночи. После обеспечения нагревания реакционной смеси до комнатной температуры ее очищали посредством препаративной ВЭЖХ-МС (Waters CSH Fluoro-Phenyl, размер частиц 5 мкм, 30 × 100 мм; подвижная фаза: водн. (0,1% TFA)/MeCN при 60 мл/мин; градиент: 20,3–40,3% MeCN в течение 5 мин) с получением трет-бутил-(S)-2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-*d*]пиаимидин-6-карбоксилата (45 мг, 0,06 ммоль, 67%) в виде соли бис(2,2,2-трифторуксусной кислоты) в виде бежевого твердого вещества. Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 503,3; полученное значение: 503,1. Стадия 2: (S)-2-(8-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*d*]пиаимидин-2-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-2-ил)фенол



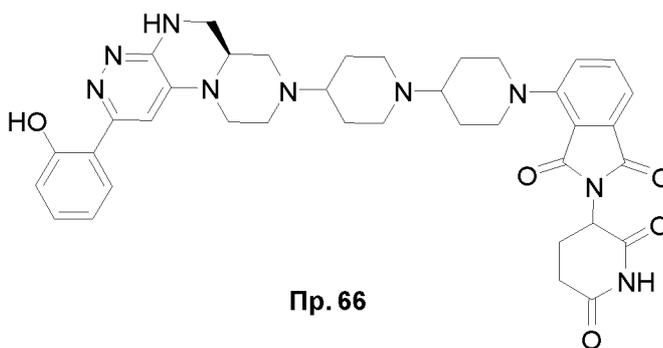
**[587]** К трет-бутил-((S)-2-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-*d*]пиаимидин-6-карбоксилату (45 мг, 0,06 ммоль) в виде соли бис(2,2,2-трифторуксусной кислоты) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,47 мл, 6,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, хранили в течение ночи при 80 °С, затем концентрировали с получением (S)-2-(8-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*d*]пиаимидин-2-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-2-ил)фенола (предполагаемый количественный выход 46 мг) в виде соли трис(2,2,2-трифторуксусной кислоты), который использовали непосредственно без

дополнительной очистки. Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{21}H_{23}N_8O^+$   $[M+H]^+ = 403,2$ ; полученное значение: 403,1.

*Стадия 3: 3-(6-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион*

**[588]** К 3-(6-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диону (10 мг, 0,03 ммоль) и триэтиламину (23 мкл, 0,17 ммоль) в DMSO (0,25 мл) добавляли раствор триоксида серы пиридина (13 мг, 0,08 ммоль) в DMSO (0,25 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Добавляли (S)-2-(8-(6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-2-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол (12 мг, 0,02 ммоль) в виде соли трис(2,2,2-трифторуксусной кислоты) в DMF (1 мл), затем АсОН (19 мкл, 0,34 ммоль), затем триацетоксиборгидрид натрия (24 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин, затем разводили MeCN (~1 мл) и перемешивали в течение еще 15 мин. Смесь фильтровали через шприцевой фильтр 0,45 мкм и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ-МС (Waters CSH Fluoro-Phenyl, размер частиц 5 мкм, 30 × 100 мм; подвижная фаза: водн. (0,1% TFA)/MeCN при 60 мл/мин; градиент: 6,1–26,1% MeCN в течение 5 мин) с получением 3-(6-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (9,2 мг, 8,5 мкмоль, 30%) в виде соли трис(2,2,2-трифторуксусной кислоты) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{40}H_{44}N_{11}O_4^+$   $[M+H]^+ = 742,4$ ; полученное значение: 742,3.

**Пример 66. 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)изоиндолин-1,3-дион**

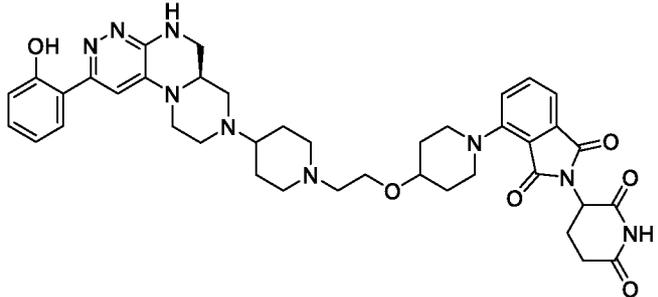
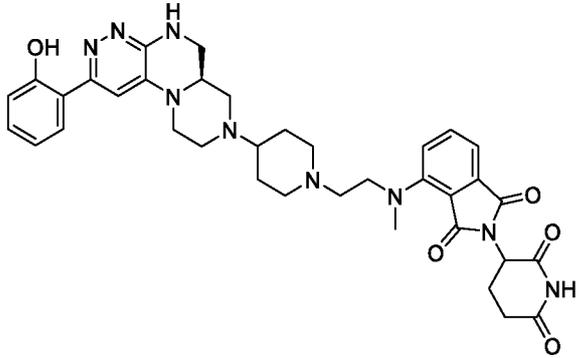


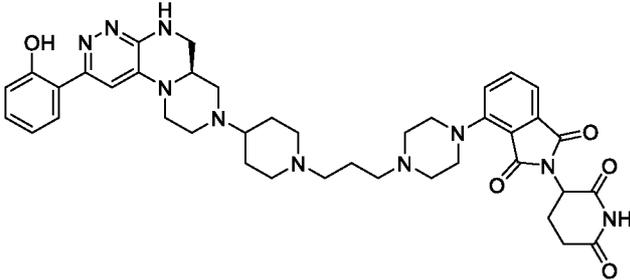
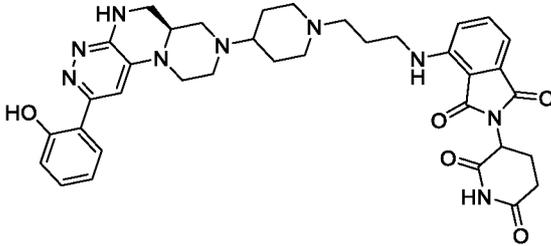
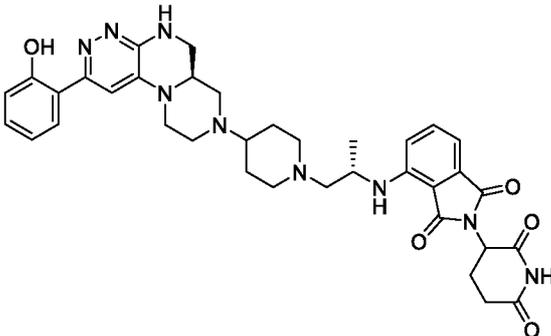
**[589]** Смесь (S)-2-(8-([1,4'-бипиперидин]-4-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (10,0 мг, 0,02 ммоль), 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндолин-1,3-диона (12,29 мг, 0,04 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (11,62 мкл, 0,07 ммоль) в DMSO (0,50 мл) перемешивали при 100 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь разводили MeOH 4 мл и фильтровали через шприцевой фильтр. Полученный раствор очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения фрагмента (8 мг, выход 51%) в виде желтого твердого вещества. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>38</sub>H<sub>44</sub>N<sub>9</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 706,3; полученное значение: 706,2.

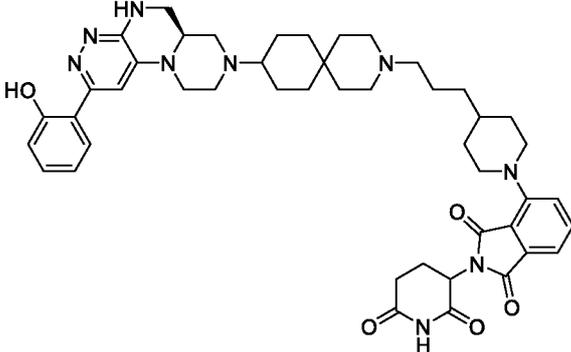
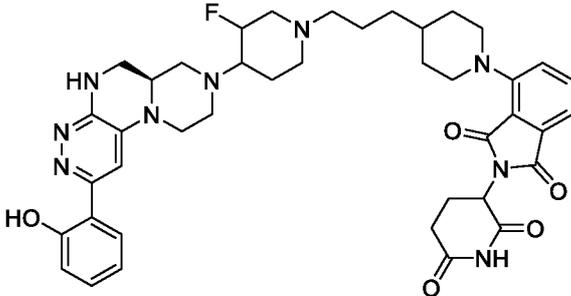
### Примеры 67–73.

**[590]** Примеры в таблице 12 получали с использованием процедуры, описанной в синтезе примера 66 с соответствующими промежуточными соединениями.

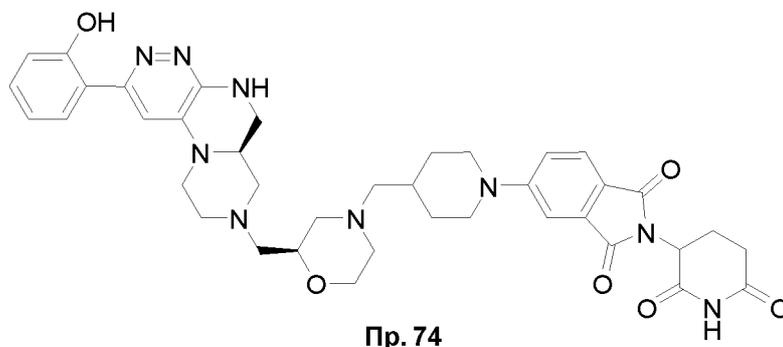
**Таблица 12. Примеры 67–73**

Пример	Название структуры	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ. знач.(M+H) <sup>+</sup> м/з
67	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этокси)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	750,4	750,2
68	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этил)(метил)амино)изоиндолин-1,3-дион</p>		

Пример	Название структуры	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ. знач.(M+H) <sup>+</sup> м/з
69	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-(3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	749,4	749,2
70	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропил)амино)изоиндолин-1,3-дион</p>	680,4	680,2
71	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(((S)-1-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)амино)изоиндолин-1,3-дион</p>	680,4	680,2

Пример	Название структуры	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ. знач.(M+H) <sup>+</sup> м/з
72	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-(3-(9-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-ил)пропил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	816,4	816,3
73	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-(3-(3-фтор-4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	766,4	766,2

**Пример 74. 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((S)-2-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)морфолино)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион**



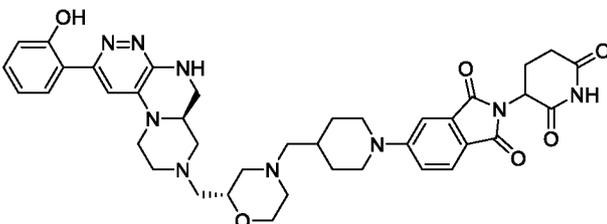
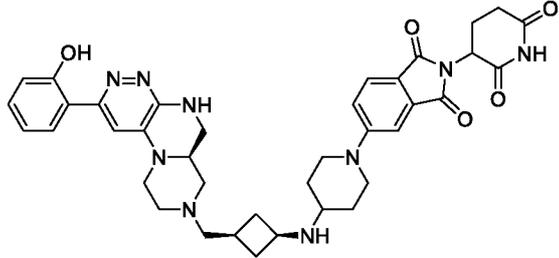
**[591]** К флакону объемом 4 мл, содержащему 2-((S)-8-(((R)-морфолин-2-ил)метил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол

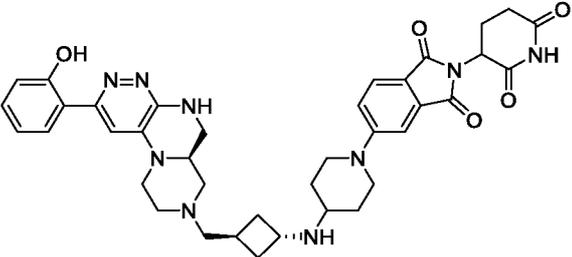
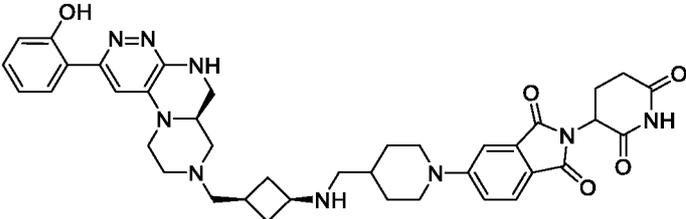
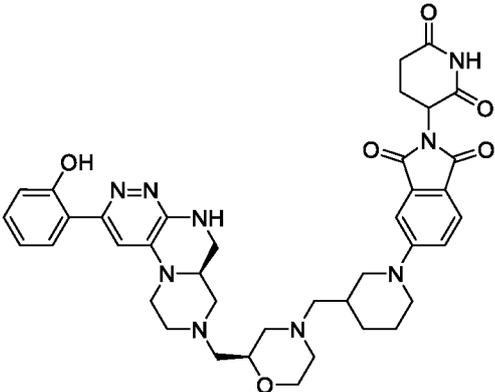
(15,7 мг, 0,03 ммоль), ацетат натрия (6,0 мг, 0,05 ммоль), 1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-карбальдегид (16,9 мг, 0,05 ммоль) и этанол (0,2 мл) добавляли DCM (0,6 мл). Реакционную смесь нагревали до 35 °С и перемешивали в течение 10 минут, после чего добавляли триацетоксиборгидрид натрия (19,0 мг, 0,09 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Затем реакционную смесь гасили водой (0,5 мл), разводили в 10 мл MeOH, фильтровали через шприцевой фильтр и очищали на препаративной ЖХ-МС с помощью колонки CH-C18 с градиентом 7,8–27,8% ACN/вода с 0,1% TFA в течение 5 минут с получением соли TFA 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((S)-2-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)морфолино)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона в виде желтого порошка. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>39</sub>H<sub>46</sub>N<sub>9</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 736,3; полученное значение: 736,2.

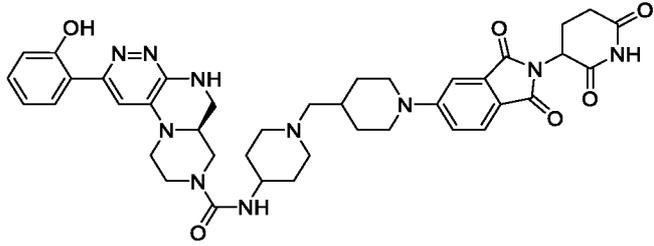
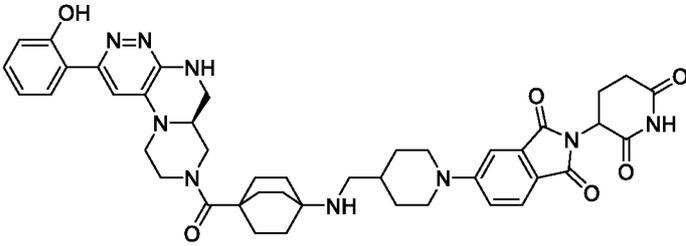
**Примеры 75–81.**

[592] Примеры в таблице 13 получали с использованием процедуры, описанной в синтезе примера 74, с соответствующими промежуточными соединениями.

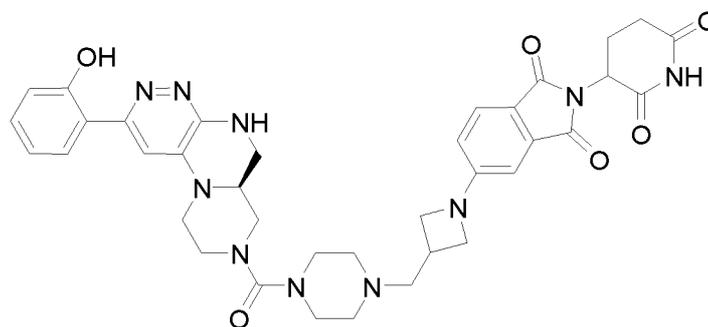
**Таблица 13. Примеры 75–81**

Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з
75	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((R)-2-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил) морфолино)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	736,4	736,2
76	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1R,3s)-3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил) циклобутил)амино)пиперидин-1-</p>	706,3	706,2

Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з
	ил)изоиндолин-1,3-дион		
77	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1S,3R)-3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил) циклобутил)амино)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	706,3	706,1
78	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1R,3s)-3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил) циклобутил)амино)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	720,4	720,2
79	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-(((S)-2-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил) морфолино)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	736,4	736,2

Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з
80	 <p>(6aS)-N-(1-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбоксамид</p>	763,3	763,2
81	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил) бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	788,4	788,3

**Пример 82. 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион**



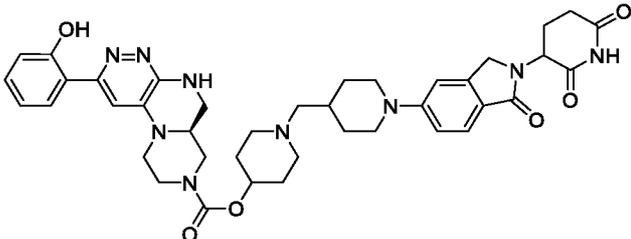
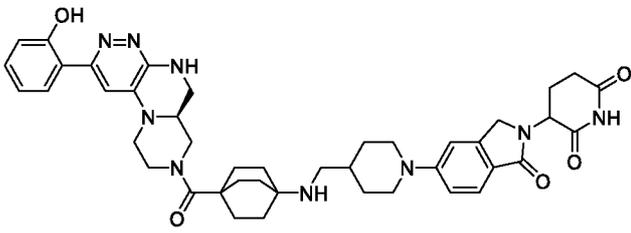
**[593]** К флакону объемом 4 мл, содержащему 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион (28,7 мг, 0,08 ммоль) в DMSO (1 мл), добавляли и триэтиламин; ТЕА (0,07 мл, 0,50 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0 °С. По каплям добавляли раствор серного пиридина (40,1 мг, 0,25 ммоль) в DMSO

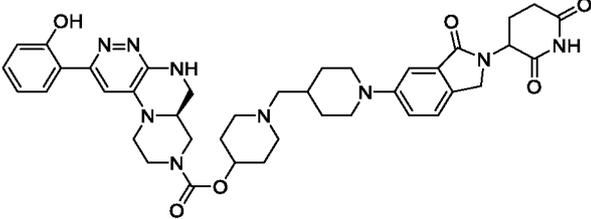
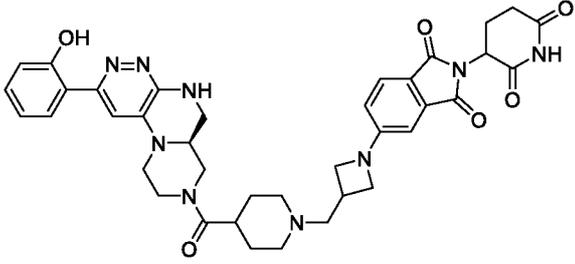
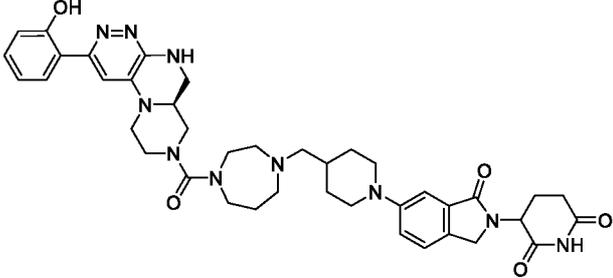
(0,50 мл) и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и контролировали с помощью ЖХ-МС. Через 2,5 часа реакционную смесь доводили до 0 °С и добавляли раствор (S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)(пиперазин-1-ил)метанона (22,0 мг, 0,05 ммоль) в DMSO (0,50 мл), затем добавляли уксусную кислоту (0,1 мл, 1,67 ммоль), затем триацетоксиборгидрид натрия (88,5 мг, 0,42 ммоль), затем ACN (0,2 мл). Перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут, затем гасили водой (2 мл), разводили ACN (1 мл), фильтровали через шприцевой фильтр и очищали препаративной ЖХ-МС на колонке с градиентом 9–29% ACN/вода в течение 5 минут с получением соли TFA 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5-(3-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[1',2':4,5]пиразино[1',2':4,5]пиразино)пиперазин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона (11,8 мг, 0,012 ммоль) в виде желтого порошка. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>37</sub>H<sub>41</sub>N<sub>10</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 721,3; полученное значение: 721,1.

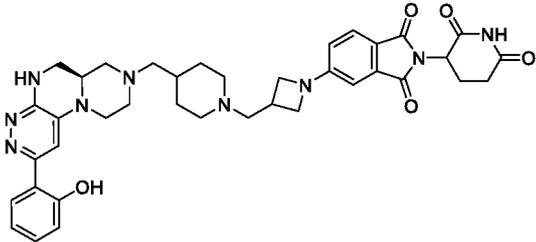
**Примеры 83–87.**

[594] Примеры в таблице 14 получали с использованием процедуры, описанной в синтезе примера 82, с соответствующими промежуточными соединениями.

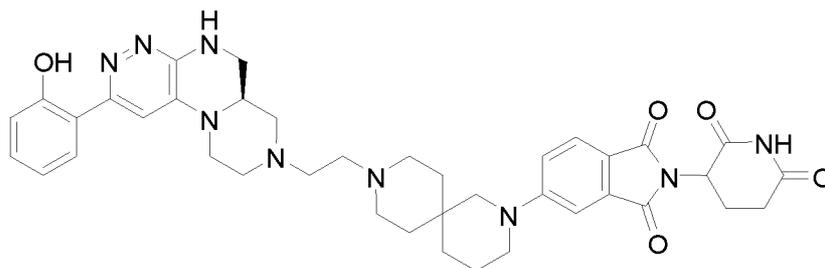
**Таблица 14. Примеры 83–87 и 247**

Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з
83	 <p>1-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил (6аS)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбоксилат</p>	750,4	750,2
84		774,4	774,3

Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з
	3-(5-(4-(((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион		
85	 <p>1-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил(6аS)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбоксилат</p>	750,4	750,3
86	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-(((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	720,3	720,2
	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 14,24 (с, 1Н), 11,07 (с, 1Н), 9,38 (с, 1Н), 8,10 (с, 1Н), 7,69 (д, J = 8,3 Гц, 1Н), 7,51 (с, 1Н), 7,40 (т, J = 7,8 Гц, 1Н), 7,22–7,17 (м, 1Н), 7,01 (дт, J = 15,1, 7,9 Гц, 2Н), 6,82 (с, 1Н), 6,72–6,65 (м, 1Н), 5,06 (дд, J = 12,8, 5,4 Гц, 1Н), 4,43 (дд, J = 40,6, 12,9 Гц, 1Н), 4,29–4,08 (м, 4Н), 3,84 (т, J = 7,0 Гц, 2Н), 3,66 (с, 6Н), 3,31–3,06 (м, 1Н), 3,06–2,81 (м, 4Н), 2,71–2,52 (м, 2Н), 2,05–1,77 (м, 7Н),		
87	 <p>3-(5-(4-(((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-1,4-дiazепан-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-</p>	749,4	749,2

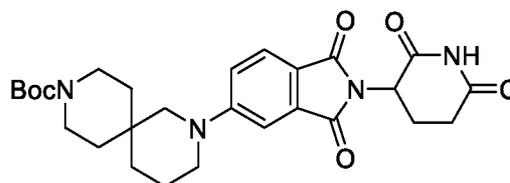
Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з
	ил)пиперидин-2,6-дион		
247	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	706,3	706,2

**Пример 94. 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(9-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил) этил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-ил)изоиндолин-1,3-дион**

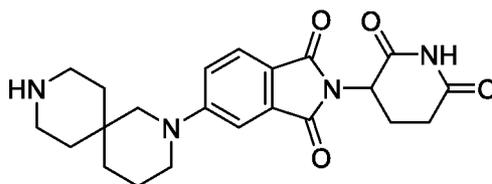


**Пр. 94**

*Стадия 1: Синтез трет-бутил 2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-2,9-дiazаспиро [5.5]ундекан-9-карбоксилата*

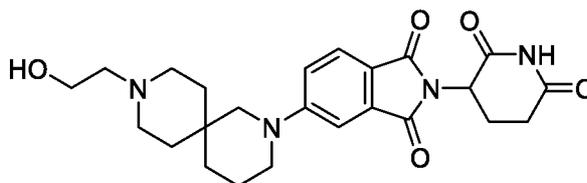


**[595]** К перемешиваемому раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-диона (50 мг, 0,181 ммоль) и трет-бутил-2,9-дiazаспиро [5.5]ундекан-9-карбоксилата (69,1 мг, 0,272 ммоль) в *N*-метил-2-пирролидоне (1,8 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (126 мкл, 0,724 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 110 °С и перемешивали в течение 6 часов. Смесь продукта разводили этилацетатом (50 мл) и промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия (50 мл × 2). Органический слой сушили сульфатом натрия. Высушенный органический слой фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя смесью 0–100% этилацетат-гексан, с получением трет-бутил 2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (74 мг, 80%) в виде желтого масла. Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 511,3; полученное значение: 511,2.  
*Стадия 2: Синтез 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2,9-дiazаспиро [5.5]ундекан-2-ил)изоиндолин-1,3-диона*



**[596]** К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-карбоксилата (74 мг, 0,141 ммоль) в дихлорметане (2,6 мл) добавляли 4 н. хлористоводородной кислоты в диоксанах (0,176 мл, 0,703 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов. Смесь продукта концентрировали при пониженном давлении с получением соли хлористоводородной кислоты 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2,9-дiazаспиро [5.5]ундекан-2-ил)изоиндолин-1,3-диона (57 мг, 99%) в виде желтого твердого вещества. Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 411,2; полученное значение: 411,2.

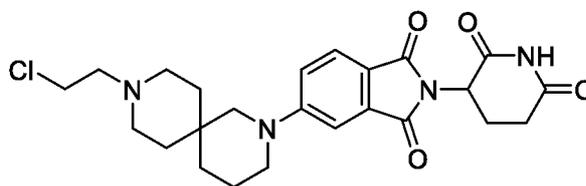
*Стадия 3: Синтез 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(9-(2-гидроксиэтил)-2,9-дiazаспиро [5.5]ундекан-2-ил)изоиндолин-1,3-диона*



**[597]** К перемешиваемому раствору соли хлористоводородной кислоты 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2,9-дiazаспиро [5.5]ундекан-2-ил)изоиндолин-1,3-диона

(34,8 мг, 0,078 ммоль) и триэтиламина (109 мкл, 0,780 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли 2-бромэтанол (8,35 мкл, 0,117 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50 °С и оставляли перемешиваться в течение 3 часов. Смесь продукта разводили метанолом (7 мл) и очищали непосредственно с использованием препаративной ЖХ-МС (5 мкм, 10 × 3 см, Waters CSH-Flouro-Phenyl, 8,5–28,5% ацетонитрила в воде (0,1% TFA), влажная загрузка) с получением соли трифторуксусной кислоты 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(9-(2-гидроксиэтил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-ил)изоиндолин-1,3-диона (28 мг, 67%) в виде желтого твердого вещества. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 455,2; полученное значение: 455,1.

*Стадия 4: Синтез 5-(9-(2-хлорэтил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона*



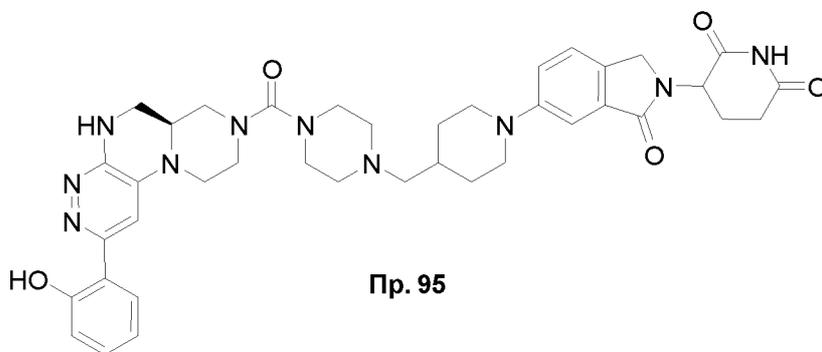
**[598]** К перемешиваемому раствору соли трифторуксусной кислоты 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(9-(2-гидроксиэтил)-2,9-дiazаспиро [5.5]ундекан-2-ил)изоиндолин-1,3-диона (18 мг, 0,0396 ммоль) и триэтиламина (44,2 мкл, 0,317 ммоль) в дихлорметане (1 мл) при 0 °С добавляли метансульфонилхлорид (6,1 мкл, 0,0792 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до 23 °С и перемешивали 1 час. Смесь продукта разводили ацетонитрилом (3,5 мл) и очищали непосредственно с использованием препаративной ЖХ-МС (5 мкм, 10 × 3 см, Waters CSH-Flouro-Phenyl, 8,5–28,5% ацетонитрила в воде (0,1% TFA), влажная загрузка) с получением соли трифторуксусной кислоты 5-(9-(2-хлорэтил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (10 мг, 53%) в виде желтого твердого вещества. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 473,2; полученное значение: 473,2.

*Стадия 5: Синтез 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(9-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-тиразино[1',2':4,5]тиразино[2,3-с]тиридазин-8-ил)этил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-ил)изоиндолин-1,3-диона*

**[599]** К перемешиваемому раствору 2-[(10R)-1,5,6,8,12-пентаацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2(7),3,5-триен-4-ил]фенола; дигидрохлорида (11,3 мг, 0,0317 ммоль) и соли трифторуксусной кислоты 5-[2-(2-хлорэтил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндол-1,3-диона (12,4 мг, 0,0211 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли йодид натрия (3,2 мг, 0,0211 ммоль) и карбонат калия (14,6 мг, 0,106 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60 °С и

перемешивали в течение 2 часов. Смесь продукта разводили ацетонитрилом (3,5 мл) и фильтровали. Фильтрат непосредственно очищали с использованием препаративной ЖХ-МС (5 мкм, 10 × 3 см, Waters CSH-Flouro-Phenyl, 6,9–26,9% ацетонитрила в воде (0,1% TFA), влажная загрузка) с получением соли трифторуксусной кислоты 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(9-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-ил)изоиндолин-1,3-диона (4,2 мг, 19%). Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>39</sub>H<sub>45</sub>N<sub>9</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 720,3; полученное значение: 720,2.

**Пример 95. 3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион**



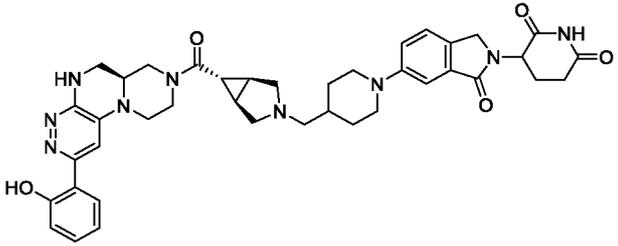
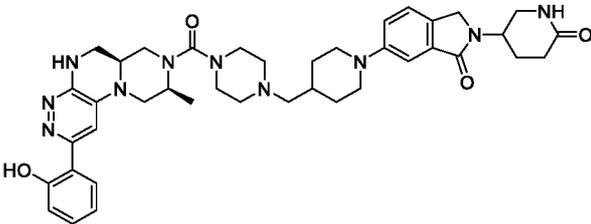
**[600]** К перемешиваемому раствору 3-[5-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-3-оксо-1Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона (421 мг, 1,18 ммоль) и триэтиламина (985 мкл, 7,07 ммоль, 12 экв.) в диметилсульфоксиде (5,9 мл) добавляли триоксид серы (562 мг, 3,53 ммоль) в диметилсульфоксиде (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Через 1 час к реакционной смеси добавляли соль трифторуксусной кислоты ([[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаацатрицикло [8.4.0.02,7] тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]-пиперазин-1-илметанона (300 мг, 0,589 ммоль) в N,N-диметилформамиде (6,0 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0 °С. К охлажденной реакционной смеси добавляли уксусную кислоту (842 мкл, 14,7 ммоль), а затем триацетоксиборгидрид натрия (749 мг, 3,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры. Смесь продукта разводили водой (1,5 мл), затем перемешивали в течение 30 минут. Разбавленную смесь продукта фильтровали через целит и очищали непосредственно с использованием препаративной ЖХ-МС (5 мкм, 10 × 3 см, Waters CSH-Flouro-Phenyl, 8,8–28,7% ацетонитрила в воде (0,1% TFA), влажная загрузка) с получением соли трифторуксусной кислоты 3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-

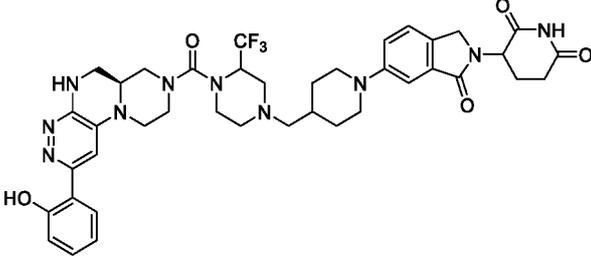
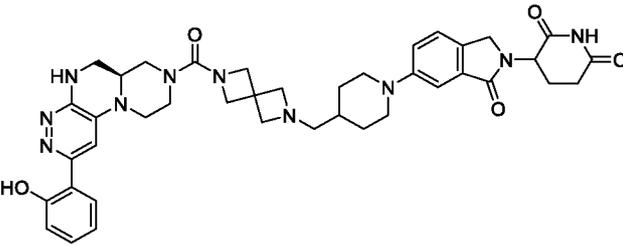
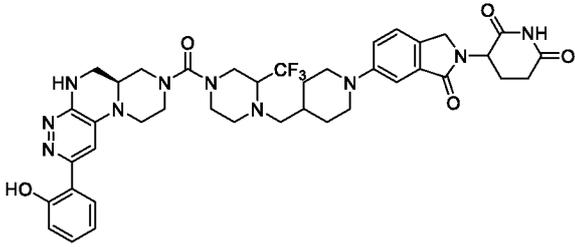
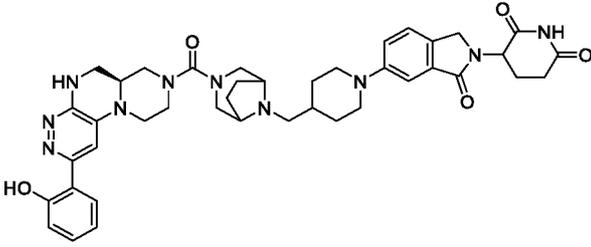
2,6-диона (54 мг, 48%) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для  $C_{39}H_{46}N_{10}O_5$   $[M+H]^+$ : 735,4; полученное значение: 735,3.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO)  $\delta$  10,97 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,51–7,38 (м, 3H), 7,29 (дд,  $J = 8,5, 2,4$  Гц, 1H), 7,21 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,06 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,01 (тд,  $J = 7,5, 1,0$  Гц, 1H), 5,09 (дд,  $J = 13,3, 5,1$  Гц, 1H), 4,35 (д,  $J = 16,8$  Гц, 1H), 4,22 (д,  $J = 16,8$  Гц, 1H), 4,14 (д,  $J = 13,1$  Гц, 1H), 3,86–3,62 (м, 8H), 3,53 (д,  $J = 11,5$  Гц, 2H), 3,31–3,17 (м, 4H), 3,16–3,00 (м, 5H), 2,98–2,83 (м, 2H), 2,78 (т,  $J = 11,9$  Гц, 2H), 2,61 (д,  $J = 17,4$  Гц, 1H), 2,39 (дд,  $J = 13,2, 4,4$  Гц, 1H), 2,12–1,95 (м, 2H), 1,85 (д,  $J = 12,6$  Гц, 2H), 1,37 (к,  $J = 12,3$  Гц, 2H).

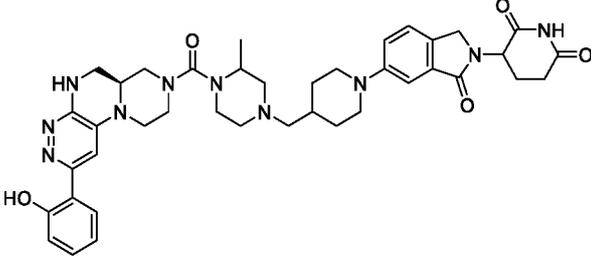
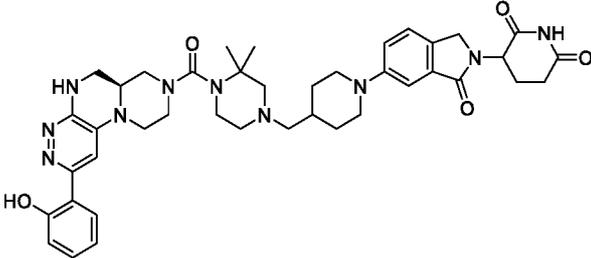
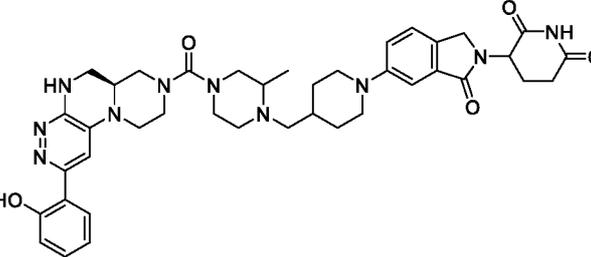
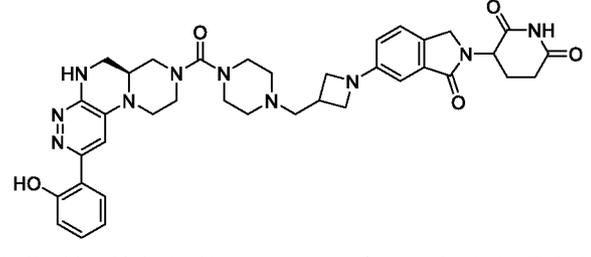
**Примеры 96, 99–117, 138–141, 203–205, 261, 262, 264–266, 269–275 и 282:**

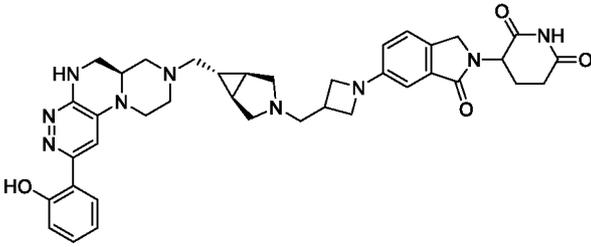
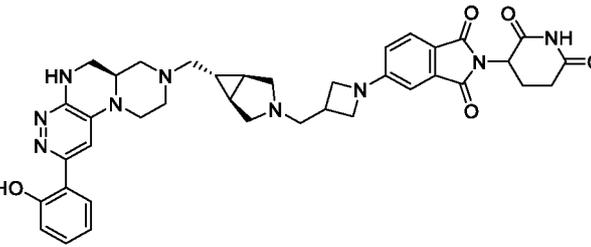
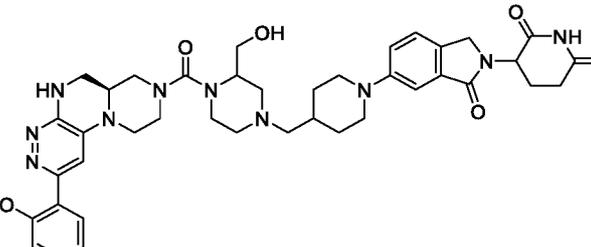
[601] Примеры в таблице 15 получали с использованием процедуры, описанной в синтезе примера 95, с соответствующими промежуточными соединениями.

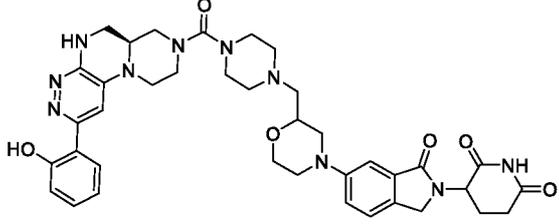
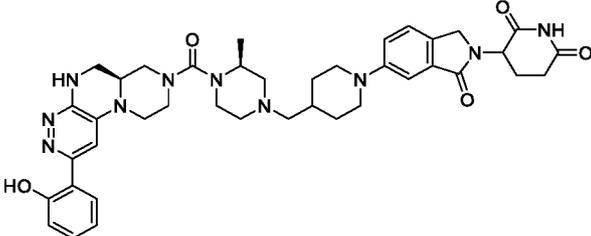
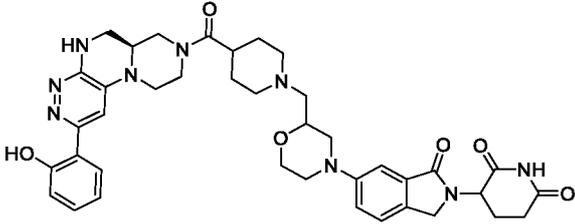
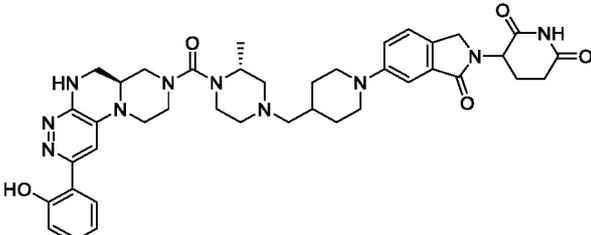
**Таблица 15. Примеры 96, 99–117, 138–141, 203–205, 261, 262, 264–266, 269–275 и 282**

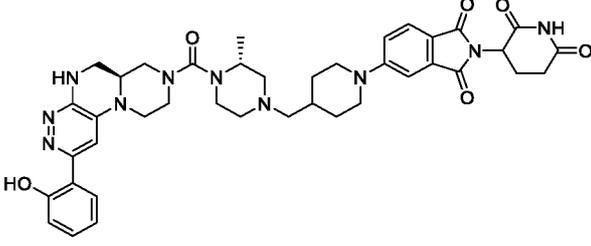
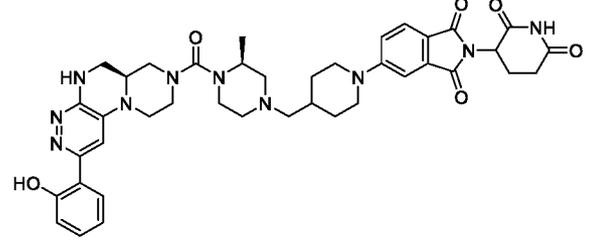
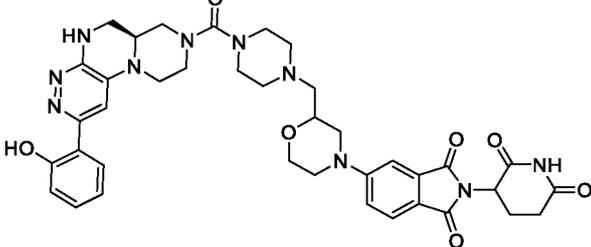
Пример	Структура/название	Расч. знач. $(M+H)^+$ м/з	Получ.зн. $(M+H)^+$ м/з
96	 <p>3-(6-(4-(((1R,5S,6r)-6-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	732,3	732,2
99	 <p>3-(6-(4-(((6aS,9S)-2-(2-гидроксифенил)-9-метил-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	749,4	749,4

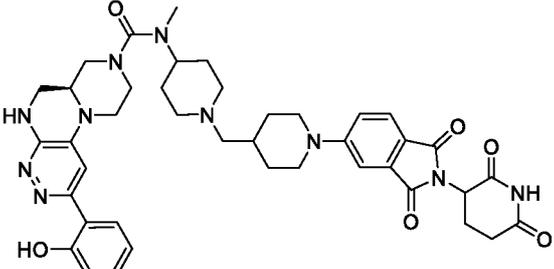
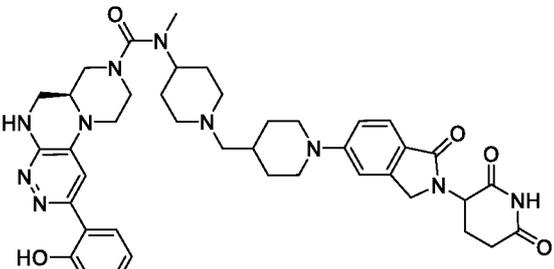
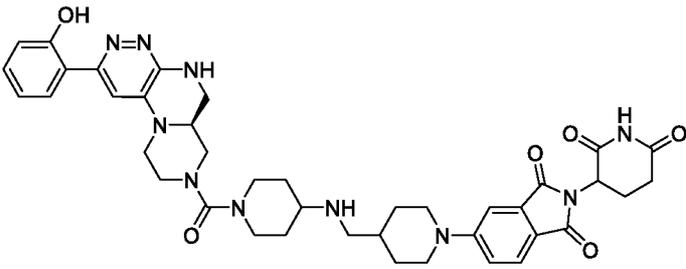
<p><b>100</b></p>	 <p>3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	<p>803,4</p>	<p>803,3</p>
<p><b>101</b></p>	 <p>3-(6-(4-(6-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	<p>747,4</p>	<p>747,4</p>
<p><b>102</b></p>	 <p>3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	<p>803,4</p>	<p>803,3</p>
<p><b>103</b></p>	 <p>3-(6-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3,8-диазабисцикло[3.2.1]октан-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	<p>761,4</p>	<p>761,3</p>

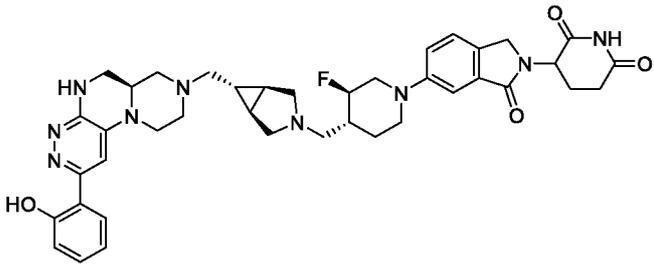
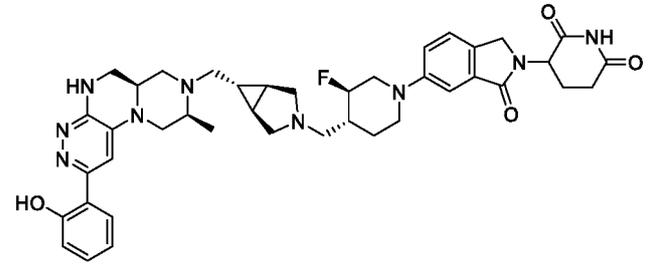
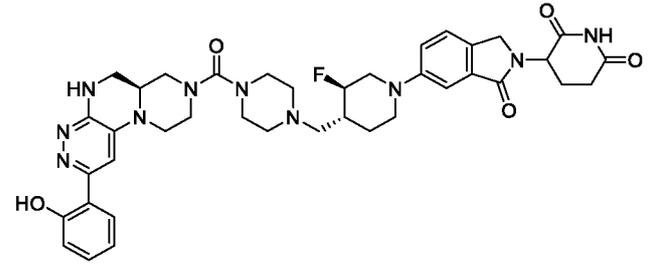
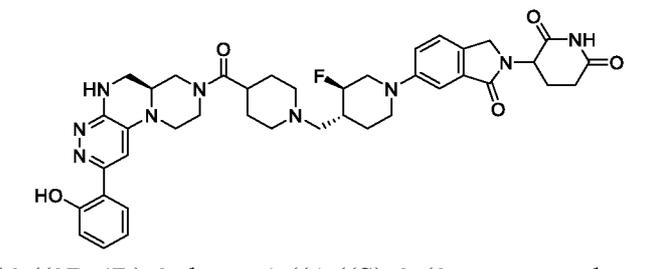
<p><b>104</b></p>	 <p>3-(6-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	<p>749,4</p>	<p>749,3</p>
<p><b>105</b></p>	 <p>3-(6-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3,3-диметилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	<p>763,4</p>	<p>763,4</p>
<p><b>106</b></p>	 <p>3-(6-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-2-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	<p>749,4</p>	<p>749,3</p>
<p><b>107</b></p>	 <p>3-(6-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	<p>707,3</p>	<p>707,2</p>

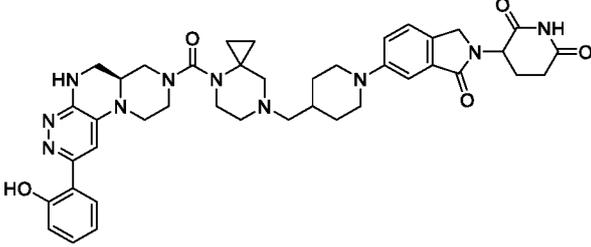
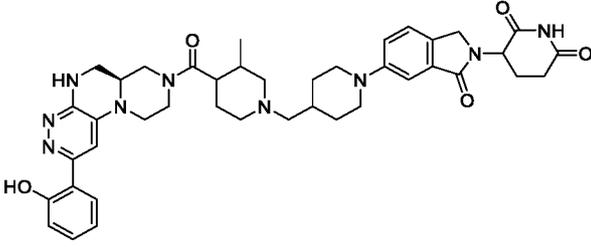
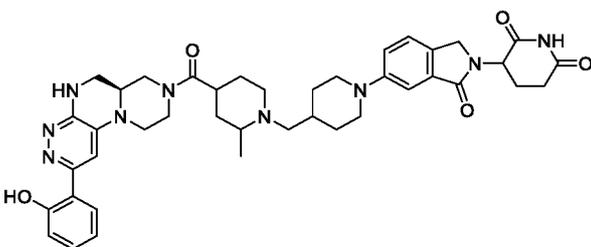
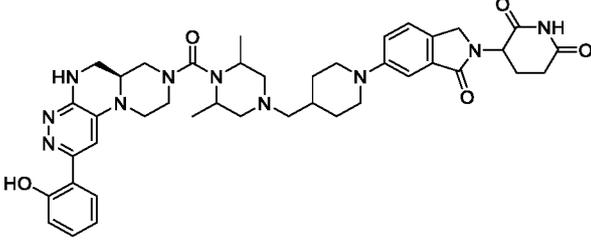
	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO) $\delta$ 10,89 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,42 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,38–7,31 (м, 2H), 7,10 (с, 1H), 6,98 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,93 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,70–6,61 (м, 2H), 5,00 (дд, $J = 13,2, 5,2$ Гц, 1H), 4,26 (д, $J = 16,7$ Гц, 1H), 4,14 (д, $J = 16,7$ Гц, 1H), 4,08–3,98 (м, 3H), 3,75–3,63 (м, 4H), 3,63–3,54 (м, 5H), 3,46–3,40 (м, 4H), 3,19–3,10 (м, 4H), 3,01 (т, $J = 11,2$ Гц, 2H), 2,88–2,73 (м, 2H), 2,63–2,50 (м, 1H), 2,35–2,23 (м, 1H), 1,96–1,88 (м, 1H), 1,25–1,12 (м, 1H).		
<p><b>108</b></p>	 <p>3-(6-(3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)азетидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	<p>690,3</p>	<p>690,2</p>
<p><b>109</b></p>	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)азетидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	<p>704,3</p>	<p>704,2</p>
<p><b>110</b></p>	 <p>3-(6-(4-(3-(гидроксиметил)-4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	<p>765,4</p>	<p>765,3</p>

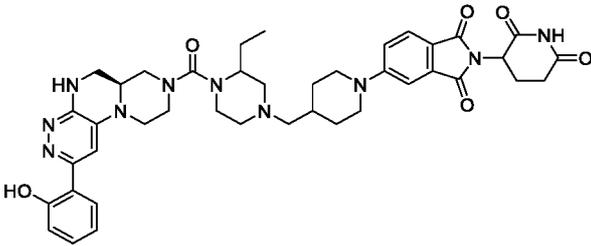
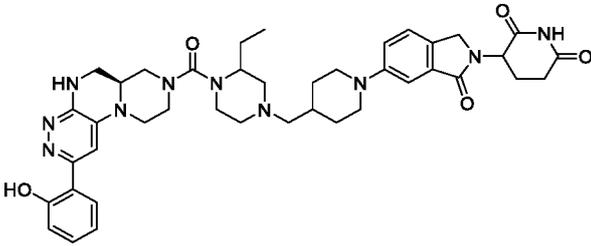
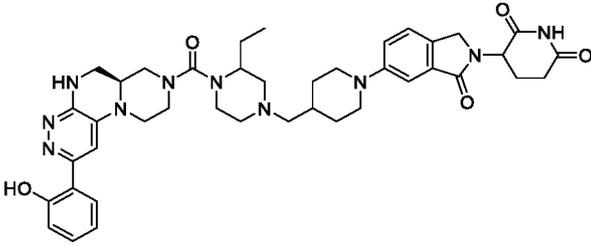
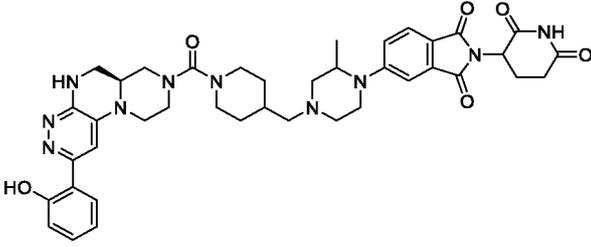
<p>111</p>	 <p>3-(6-(2-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)морфолино)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	<p>737,3</p>	<p>737,2</p>
<p>112</p>	 <p>3-(6-(4-(((S)-4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	<p>749,4</p>	<p>749,3</p>
<p>113</p>	 <p>3-(6-(2-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-1-ил)метил)морфолино)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	<p>736,3</p>	<p>736,2</p>
<p>114</p>	 <p>3-(6-(4-(((R)-4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	<p>749,4</p>	<p>749,4</p>

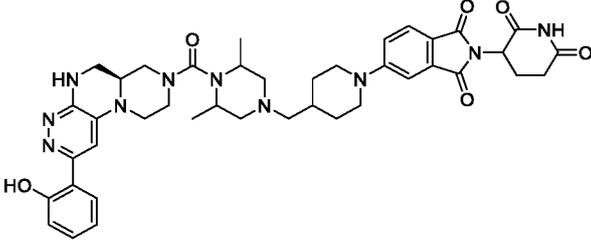
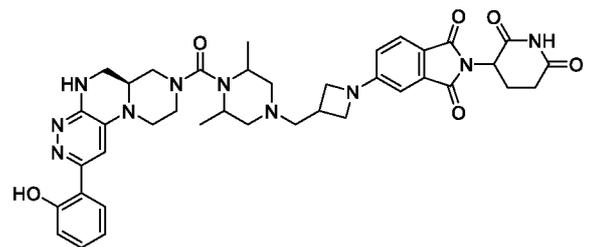
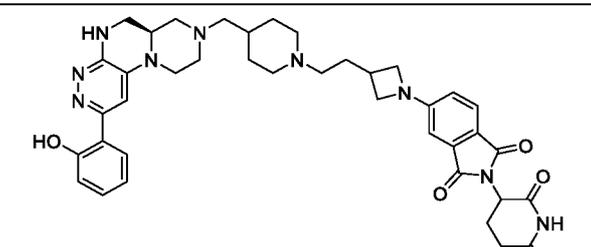
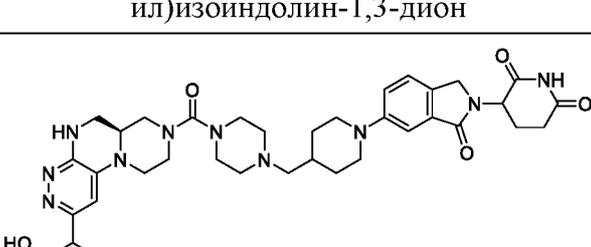
115	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((R)-4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3-метил-пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	763,4	763,3
<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 11,07 (с, 1Н), 9,37 (с, 1Н), 8,18 (с, 1Н), 7,68 (д, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1Н), 7,48 (дд, <i>J</i> = 7,7, 1,7 Гц, 1Н), 7,41 (ддд, <i>J</i> = 8,9, 7,3, 1,7 Гц, 1Н), 7,36 (д, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1Н), 7,27 (дд, <i>J</i> = 8,8, 2,3 Гц, 1Н), 7,16 (с, 1Н), 7,06 (дд, <i>J</i> = 8,3, 1,1 Гц, 1Н), 6,99 (тд, <i>J</i> = 7,5, 1,1 Гц, 1Н), 5,07 (дд, <i>J</i> = 12,9, 5,4 Гц, 1Н), 4,12 (д, <i>J</i> = 12,9 Гц, 3Н), 3,78–3,63 (м, 5Н), 3,61–3,45 (м, 5Н), 3,37–3,17 (м, 4Н), 3,15–2,80 (м, 8Н), 2,66–2,52 (м, 2Н), 2,09 (уш., 1Н), 2,06–1,95 (м, 1Н), 1,92 (уш., 1Н), 1,72 (д, <i>J</i> = 12,5 Гц, 1Н), 1,31 (м, 5Н).			
116	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3-метил-пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	763,4	763,3
<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 11,07 (с, 1Н), 9,37 (с, 1Н), 8,18 (с, 1Н), 7,68 (д, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1Н), 7,48 (дд, <i>J</i> = 7,7, 1,7 Гц, 1Н), 7,41 (ддд, <i>J</i> = 8,9, 7,3, 1,7 Гц, 1Н), 7,36 (д, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1Н), 7,27 (дд, <i>J</i> = 8,8, 2,3 Гц, 1Н), 7,16 (с, 1Н), 7,06 (дд, <i>J</i> = 8,3, 1,1 Гц, 1Н), 6,99 (тд, <i>J</i> = 7,5, 1,1 Гц, 1Н), 5,07 (дд, <i>J</i> = 12,9, 5,4 Гц, 1Н), 4,12 (д, <i>J</i> = 12,9 Гц, 3Н), 3,78–3,63 (м, 5Н), 3,61–3,45 (м, 5Н), 3,37–3,17 (м, 4Н), 3,15–2,80 (м, 8Н), 2,66–2,52 (м, 2Н), 2,09 (уш., 1Н), 2,06–1,95 (м, 1Н), 1,92 (уш., 1Н), 1,72 (д, <i>J</i> = 12,5 Гц, 1Н), 1,31 (м, 5Н).			
117	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	751,3	751,2

	морфолино)изоиндолин-1,3-дион		
138	 <p>(6aS)-N-(1-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(2-гидроксифенил)-N-метил-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбоксамид</p>	777,4	777,3
139	 <p>(6aS)-N-(1-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(2-гидроксифенил)-N-метил-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбоксамид</p>	763,4	763,3
140	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	763,4	763,2
141	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-</p>	749,3	749,2

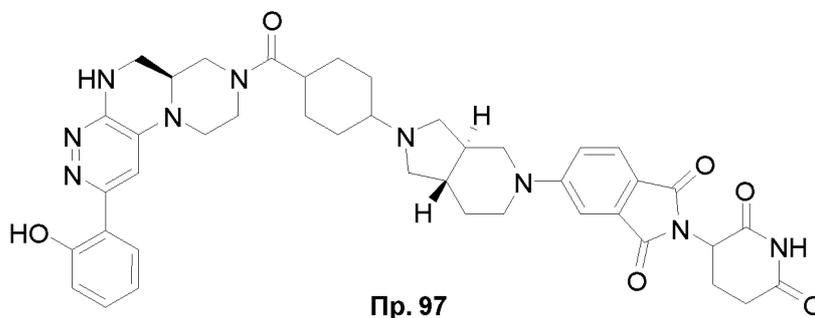
	<p>пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>		
203	 <p>3-(6-((3R,4R)-3-фтор-4-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	736,4	736,3
204	 <p>3-[5-[(3R,4R)-3-фтор-4-[[1S,5R)-6-[[10S,13S)-4-(2-гидроксифенил)-13-метил-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]-3-оксо-1H-изоиндол-2-ил] пиперидин-2,6-дион</p>	750,4	750,4
205	 <p>3-[5-[(3R,4R)-3-фтор-4-[4-[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека -2,4,6-триен-12-карбонил] пиперазин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]-3-оксо-1H-изоиндол-2-ил] пиперидин-2,6-дион</p>	753,4	753,3
261	 <p>3-(6-((3R,4R)-3-фтор-4-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-</p>	752,4	752,4

	<p>6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>		
262	 <p>3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-7-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	761,4	761,2
264	 <p>3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3-метилпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	748,4	748,3
265	 <p>3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	748,4	748,2
266	 <p>3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-</p>	763,4	763,4

	с]пиридазин-8-карбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион		
269	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((3-этил-4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	777,4	777,2
270	 <p>3-(6-(4-((3-этил-4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	763,4	763,4
271	 <p>3-(6-(4-((3-этил-4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	763,4	763,3
272	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(1-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)-2-</p>	763,4	763,2

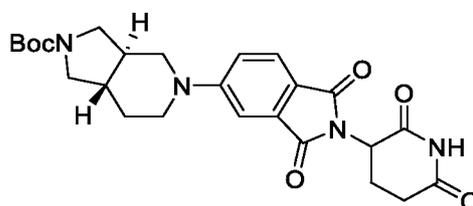
	метилпиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион		
273	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	777,4	777,2
274	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	749,3	749,3
275	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-(2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этил)азетидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	720,4	720,2
282	 <p>3-(6-(4-((4-((S)-2-(5-фтор-2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	753,4	753,4

**Пример 97. 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3aS, 7aS)-2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)циклогексил)октагидро-5H-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил)изоиндолин-1,3-дион**



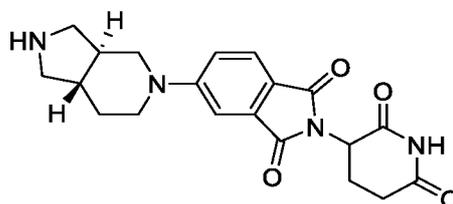
Пр. 97

*Стадия 1: Синтез трет-бутил-(3aR, 7aS)-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)октагидро-2H-пирроло[3,4-с]пиридин-2-карбоксилата*



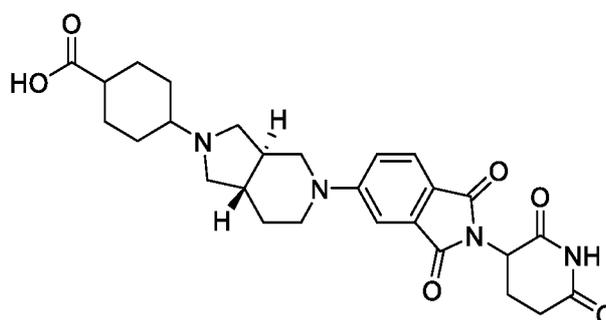
**[602]** К перемешиваемому раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидинил)-5-фтор-1H-изоиндол-1,3(2H)-диона (60 мг, 0,265 ммоль) и 2-метил-2-пропанила(3aR, 7aS)-октагидро-2H-пирроло[3,4-с]пиридин-2-карбоксилата (95,2 мг, 0,345 ммоль) в N-метил-2-пирролидиноне (2,5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (123 мкл, 0,707 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 120 °С и перемешивали в течение 5 часов. Смесь продукта разводили этилацетатом (60 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл × 2). Органический слой сушили сульфатом натрия. Высушенный органический слой фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя смесью 0–100% этилацетат-гексан, с последующим добавлением смеси 20% метанол-гексан с получением трет-бутил-(3aR, 7aS)-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)октагидро-2H-пирроло[3,4-с]пиридин-2-карбоксилата (90 мг, 70%) в виде желтого масла. Расчетное значение m/z при ЖХ-МС для C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 483,2; полученное значение: 483,2.

*Стадия 2: Синтез 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3aS, 7aS)-октагидро-5H-пирроло [3,4-с]пиридин-5-ил)изоиндолин-1,3-диона*



**[603]** К перемешиваемому раствору трет-бутил-(3aR,7aS)-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)октагидро-2H-пирроло[3,4-с]пиридин-2-карбоксилата (90,0 мг, 0,187 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (800 мкл, 10,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 1,5 часа. Смесь продукта концентрировали при пониженном давлении с получением соли трифторуксусной кислоты 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((3aS,7aS)-октагидро-5H-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил)изоиндолин-1,3-диона (91 мг, 99%) в виде желтого масла. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 383,2; полученное значение: 383,1.

*Стадия 3: Синтез 4-(3aS,7aS)-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)октагидро-2H-пирроло [3,4-с]пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоновой кислоты*



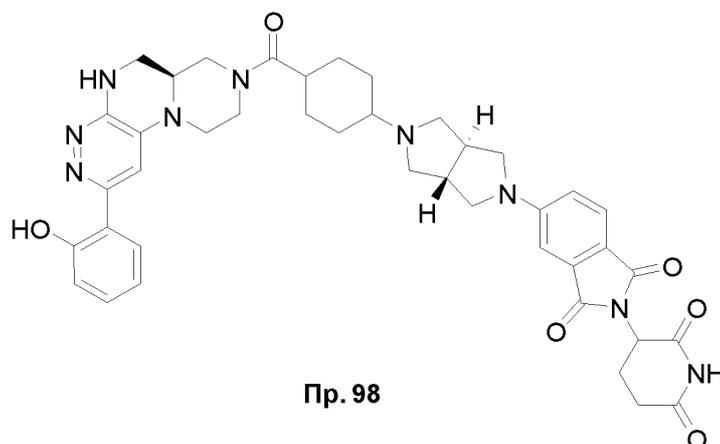
**[604]** К перемешиваемому раствору соли трифторуксусной кислоты 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((3aS,7aS)-октагидро-5H-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил)изоиндолин-1,3-диона (22,5 мг, 0,0589 ммоль) и 4-оксоциклогексан-1-карбоновой кислоты (83,7 мг, 0,589 ммоль) в N,N-диметилформамиде (500 мкл) и ацетонитриле (500 мкл) добавляли уксусную кислоту (16,8 мкл, 0,295 ммоль), а затем триацетоксиборгидрид натрия (25 мг, 0,118 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60 °С и перемешивали в течение 3 часов. Смесь продукта разводили ацетонитрилом. Разбавленную смесь продукта фильтровали и фильтрат очищали непосредственно с помощью препаративной ЖХ-МС (5 мкм, 10 × 3 см, Waters CSH-C18, 21,1–1,1% ацетонитрила в воде (0,1% TFA), влажная загрузка) с получением соли трифторуксусной кислоты 4-(3aS,7aS)-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)октагидро-2H-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоновой кислоты (15 мг, 45%) в виде желтого твердого вещества. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 509,2; полученное значение: 509,2.

*Стадия 4: Синтез 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3aS,7aS)-2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-тиразино[1',2':4,5]тиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)циклогексил)октагидро-5H-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил)изоиндолин-1,3-диона*

**[605]** К перемешиваемому раствору соли трифторуксусной кислоты 4-(3aS,7aS)-5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)октагидро-2H-пирроло [3,4-

с]пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоновой кислоты (15,0 мг, 0,0241 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1 мл) при 0 °С добавляли 1-[бис(диметиламино)-метиле]н-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат (14,3 мг, 0,0376), и затем триэтиламин (20,1 мкл, 0,145 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 минут. Затем к перемешиваемой реакционной смеси при 0 °С добавляли 2-[(10*R*)-1,5,6,8,12-пентаацтрицикло[8.4.0.0<sup>2,7</sup>]тетрадека2,4,6-триен-4-ил]фенол;дигидрохлорид (10,3 мг, 0,0289 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до 23 °С и перемешивали еще 1 час. Смесь продукта разводили ацетонитрилом (3,5 мл) и непосредственно очищали с использованием препаративной ЖХ-МС (5 мкм, 10 × 3 см Waters CSH-C18, 12,5–32,5% ацетонитрила в воде (0,1% TFA), влажная загрузка) с получением соли трифторуксусной кислоты 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((3*aS*,7*aS*)-2-(4-((*S*)-2-(2-гидроксифенил)-6,6*a*,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-карбонил)циклогексил)октагидро-5Н-пирроло[3,4-с]пиадин-5-ил)изоиндолин-1,3-диона (6,1 мг, 25,3%) в виде твердого вещества желтого цвета. Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для C<sub>42</sub>H<sub>47</sub>N<sub>9</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 774,4; полученное значение: 774,3.

**Пример 98.** 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3*aS*, 6*aS*)-5-(4-((*S*)-2-(2-гидроксифенил)-6,6*a*,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-карбонил)циклогексил) гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)изоиндолин-1,3-дион

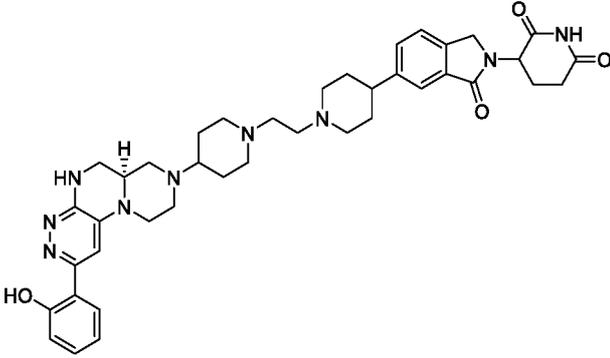
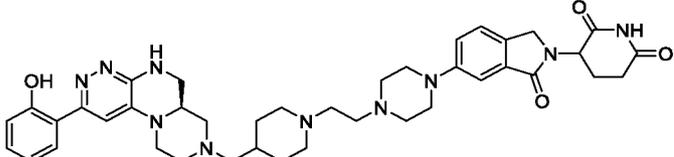
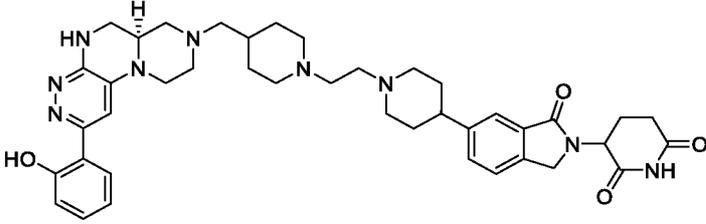
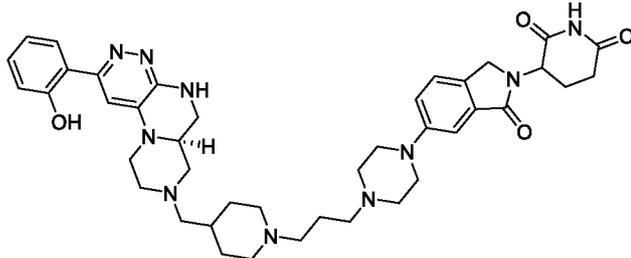


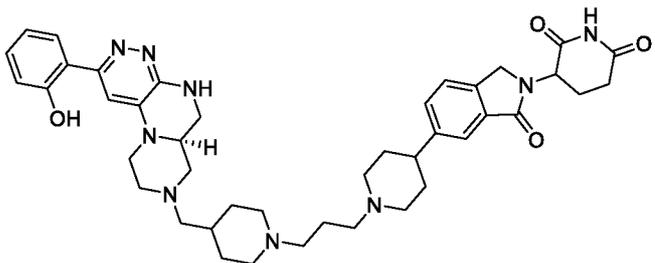
[606] Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для примера 97, с использованием соответствующих исходных материалов. Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для C<sub>40</sub>H<sub>46</sub>N<sub>9</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 700,4; полученное значение: 700,2.

### Примеры 118–122

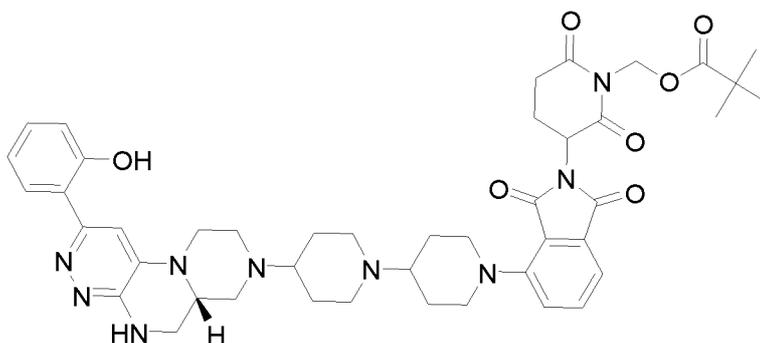
[607] Примеры в таблице 16 получали с использованием процедуры, описанной в синтезе примера 17 с соответствующими промежуточными соединениями.

Таблица 16. Примеры 118–122

Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з
118	 <p>3-(6-(1-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	720,40	720,3
119	 <p>3-(6-(4-(2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	735,4	735,3
120	 <p>3-(6-(1-(2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	734,4	734,2
121	 <p>3-(6-(4-(3-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-</p>	749,4	749,4

	ил)пропил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион		
122	 <p>3-(6-(1-(3-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	748,43	748,2

**Пример 123. (3-(4-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-ил)метилпивалат**



**Пр. 123**

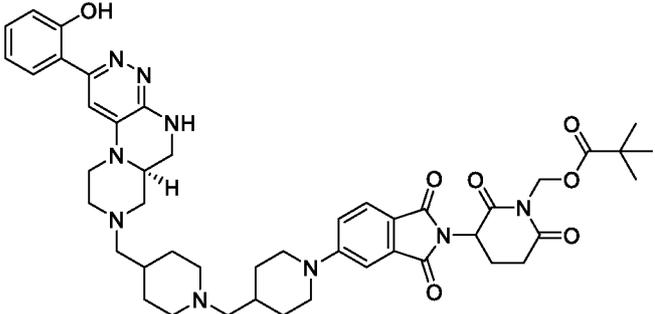
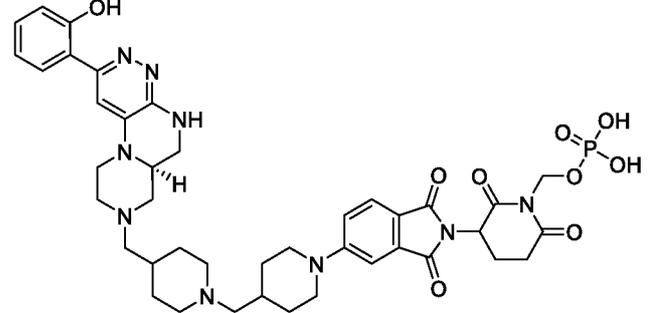
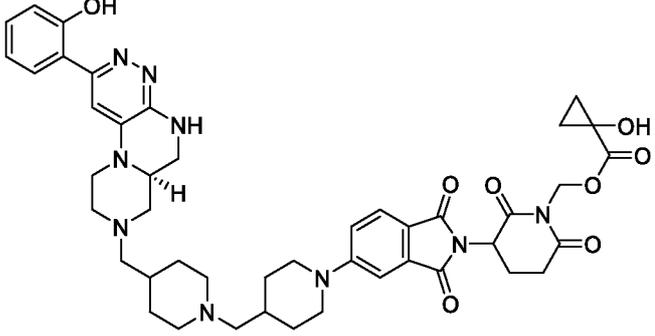
**[608]** К флакону, содержащему (S)-2-(8-([1,4'-бипиперидин]-4-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол; 2,2,2-трифторуксусную кислоту (102,0 мг, 0,13 ммоль), [3-(4-фтор-1,3-диоксоизоиндол-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-ил]метил 2,2-диметилпропаноат (50,3 мг, 0,13 ммоль) и NMP (1,3 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (150,0 мкл, 0,86 ммоль). Полученную смесь нагревали до 110 °С в течение 6,5 часа. Реакционную смесь гасили 4 н. HCl диоксана (0,23 мл, 0,90 ммоль). Неочищенный продукт разводили в 25 мл метанола, фильтровали и очищали с использованием препаративной ЖХ-МС (колонка CSH-FI-Ph, 5 мкм, 10 × 3 см, 14,4–34,3% ацетонитрила в воде (0,1% ТФУ), влажная загрузка, в течение 5 мин) с получением (3-(4-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-ил)метилпивалата; 2,2,2-трифторуксусной кислоты (24,8 мг, 0,023 ммоль, выход 18,1%) в виде желтого порошка.

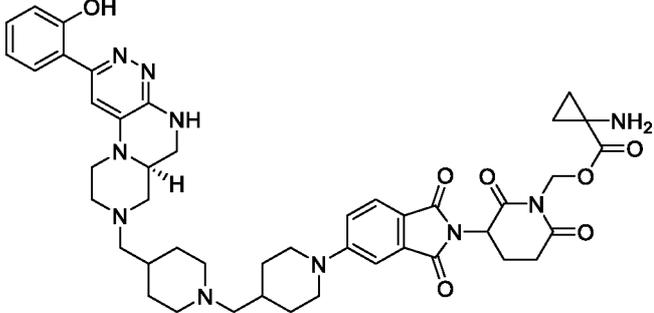
Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для  $C_{44}H_{54}N_9O_7$   $(M+H)^+$ : 820,41; полученное значение: 820,3.

**Примеры 34 и 129–131:**

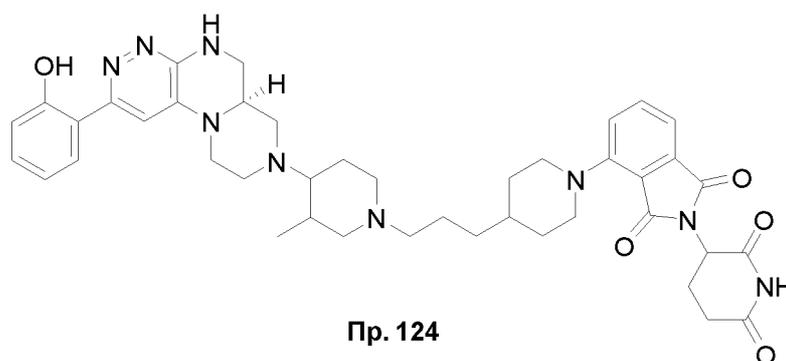
[609] Примеры в таблице 17 получали с использованием процедуры, описанной в синтезе примера 123 с соответствующими промежуточными соединениями.

**Таблица 17. Примеры 34 и 129–131**

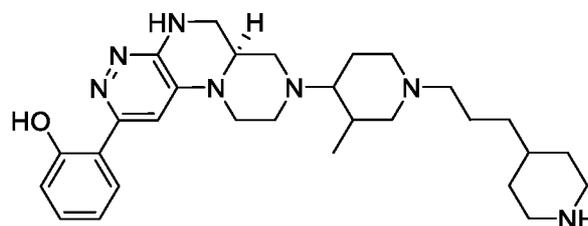
Пример	Структура/название	Расч.зн. $(M+H)^+$ м/з	Получ.зн. $(M+H)^+$ м/з
34	 <p>(3-(5-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-ил)метилпивалат</p>	848,4	848,3
129	 <p>(3-(5-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-ил)метилдигидрофосфат</p>	844,3	844,3
130	 <p>(3-(5-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-</p>	848,4	848,4

Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з
	гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-ил)метил-1-гидроксициклопропан-1-карбоксилат		
131	 <p>(3-(5-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-ил)метил-1-аминоциклопропан-1-карбоксилат</p>	847,4	847,3

**Пример 124. 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-(3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)-3-метилпиперидин-1-ил)пропил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион**



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



**[610]** Во флакон, содержащий 2-((6aS)-8-(3-метилпиперидин-4-ил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол; дигидрохлорид (20,0 мг, 0,04 ммоль) и трет-бутил 4-(3-оксопропил)пиперидин-1-карбоксилат (13,33 мг, 0,06 ммоль), добавляли DCM (1 мл) и этанол (0,20 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 минут, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (26,58 мг, 0,13 ммоль). Еще через 16 ч реакционную смесь растворяли в 10 мл MeOH, фильтровали и очищали с использованием препаративной ЖХ-МС (колонка Sunfire C18, 5 мкм, 10 × 3 см, Sunfire C18, 14.1–34,1% ацетонитрила в воде (0,1% TFA), влажная загрузка, в течение 5 мин) с получением трет-бутил-4-(3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-3-метилпиперидин-1-ил)пропил)пиперидин-1-карбоксилата. Трет-бутил 4-(3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-3-метилпиперидин-1-ил)пропил)пиперидин-1-карбоксилат растворяли в DCM (1 мл) и 2,2,2-трифторуксусной кислоте (0,3 мл, 3,92 ммоль). Через 15 мин летучие вещества удаляли с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-(3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-3-метилпиперидин-1-ил)пропил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона в виде соли TFA (30 мг, 0,04 ммоль, 92,7% выход). Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>N<sub>7</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: 506,4; полученное значение: 506,2.

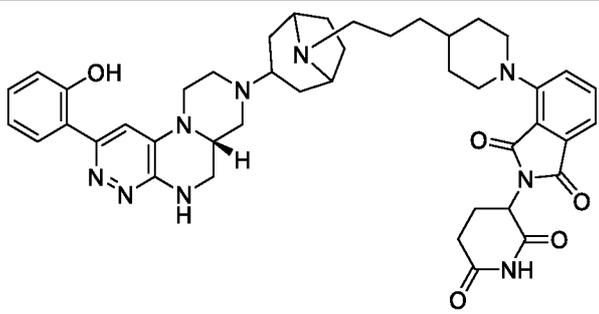
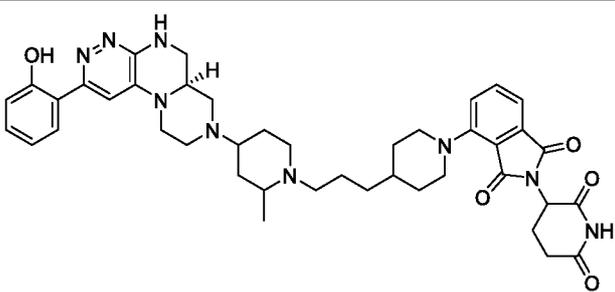
*Стадия 2: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-(3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-3-метилпиперидин-1-ил)пропил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион*

**[611]** Во флакон, содержащий N,N-диизопропилэтиламин (60,0 мкл, 0,34 ммоль), 2-((6aS)-8-(3-метилпиперидин-4-ил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол; дигидрохлорид; 2,2,2-трифторуксусную кислоту (30,0 мг, 0,04 ммоль) и DMSO (700 мкл), добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фторизоиндолин-1,3-дион (15,0 мг, 0,05 ммоль). Через 3 часа при 100 °C реакционную смесь разводили 5 мл MeOH, фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (колонка Sunfire C18, 5 мкм, 10 × 3 см, 13–33% ацетонитрила в воде (0,1% TFA), влажная загрузка в течение 5 мин). Продукт лиофилизировали с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-[4-[3-[4-[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.0<sup>2,7</sup>]тетрадека-2(7),3,5-триен-12-ил]-3-метилпиперидин-1-ил]пропил]пиперидин-1-ил]изоиндола-1,3-диона в виде соли TFA (3 мг, 0,00264 ммоль, 6,4453% выход). Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>42</sub>H<sub>52</sub>N<sub>9</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 762,4; полученное значение: 762,2.

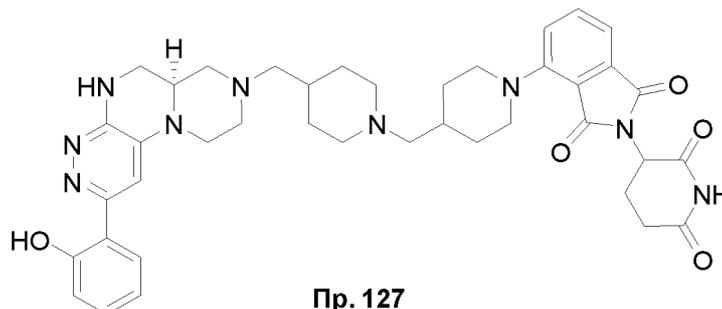
## Примеры 125 и 126.

[612] Примеры в таблице 18 получали с использованием процедуры, описанной в синтезе примера 124 с соответствующими промежуточными соединениями.

Таблица 18. Примеры 125 и 126

Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з
125	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-(3-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-8-азабикакло[3.2.1]октан-8-ил)пропил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	774,4	774,2
126	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-(3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)пропил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	762,4	762,2

Пример 127. 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион

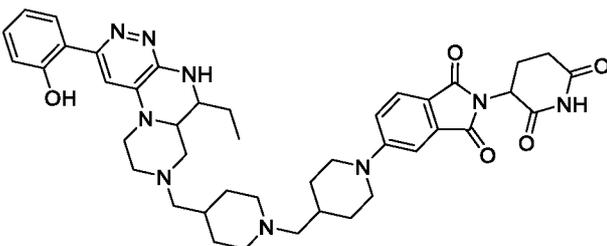
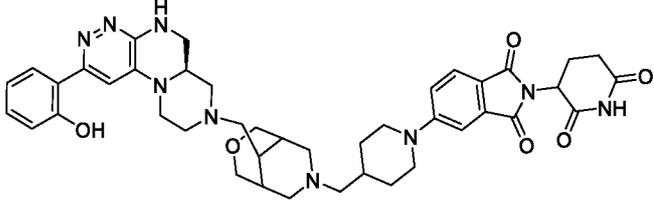


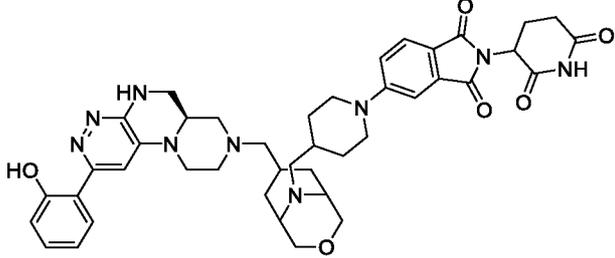
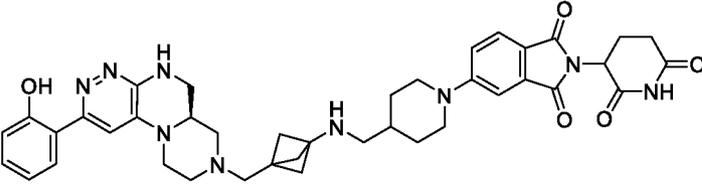
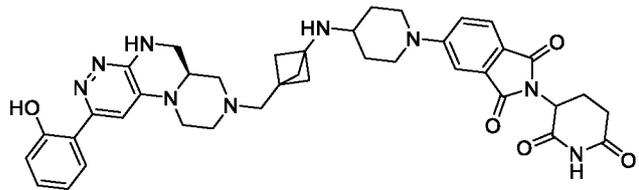
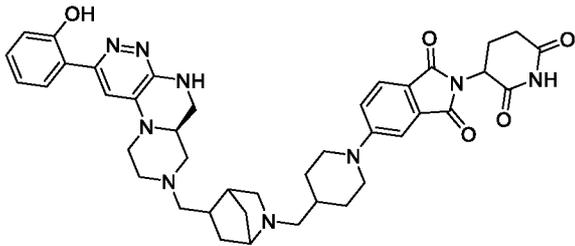
**[613]** К 1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-4-ил]пиперидин-4-карбальдегиду (30,0 мг, 0,05 ммоль) добавляли (S)-2-(8-(пиперидин-4-илметил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол;дигидрохлорид (30,0 мг, 0,06 ммоль) в DCM (700 мкл) и этанол (150 мкл) с последующим добавлением ацетата натрия (20,0 мг, 0,24 ммоль) и сульфата магния (2,0 мг, 0,02 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 35 °С перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (30,0 мг, 0,14 ммоль). Через 1 час реакционную смесь разводили 10 мл MeOH, фильтровали и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (колонка CSH-FP5, 5 мкм, 10 × 3 см, 5–26% ацетонитрила в воде (0,1% ТФУК), влажная загрузка в течение 5 мин) с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона в виде его соли TFA (15 мг, 0,01369 ммоль, выход 26,761%) в виде твердого вещества желтого цвета. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>40</sub>H<sub>48</sub>N<sub>9</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 734,4; полученное значение: 734,2.

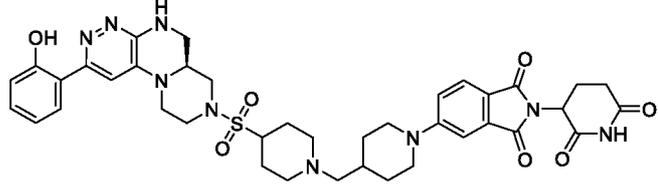
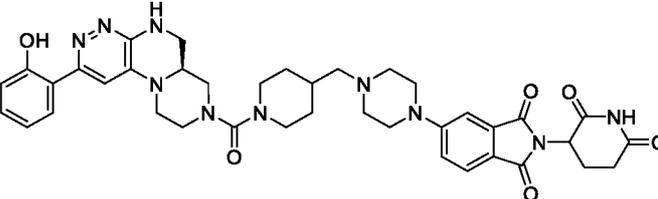
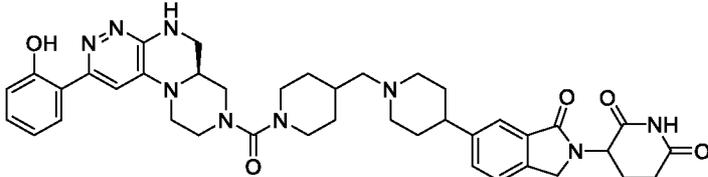
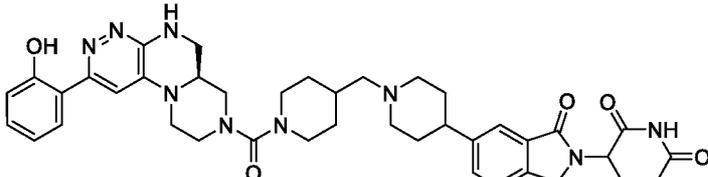
**Примеры 128, 132–137 и 142–146:**

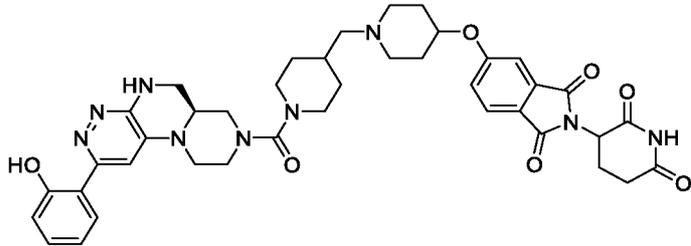
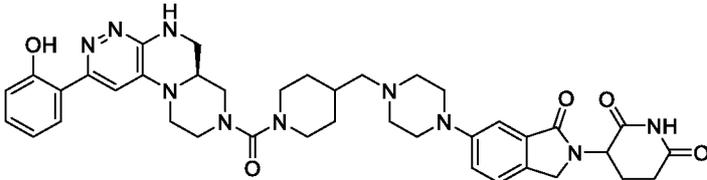
**[614]** Примеры в таблице 19 получали с использованием процедуры, описанной в синтезе примера 127, с соответствующими промежуточными соединениями.

**Таблица 19. Примеры 128, 132–137 и 142–146**

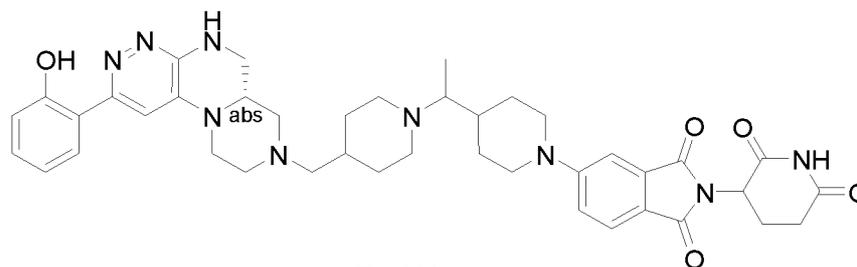
Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з
128	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(4-((6-этил-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	762,4	762,3
132	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((9-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-</p>	776,4	776,2

Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з
	пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион		
133	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	776,4	776,3
134	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	732,4	732,2
135	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	718,3	718,2
136	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((5-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-</p>	746,4	746,2

Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з
	ил)метил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион		
137	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)сульфонил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	784,3	784,2
142	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((1-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 11,09 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,77 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,51–7,45 (м, 2H), 7,44–7,34 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,05 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,99 (тд, J = 7,5, 1,1 Гц, 1H), 5,09 (дд, J = 12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,29–4,04 (м, 3H), 3,72–3,60 (м, 9H), 3,28–2,98 (м, 9H), 2,95–2,73 (м, 5H), 2,69–2,54 (м, 2H), 2,03 (д, J = 13,2 Гц, 2H), 1,76 (д, J = 12,4 Гц, 2H), 1,19 (с, 2H).</p>	749,3	749,2
143	 <p>3-(6-(1-(1-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	734,4	734,2
144	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(1-((1-((S)-2-(2-</p>	748,4	748,2

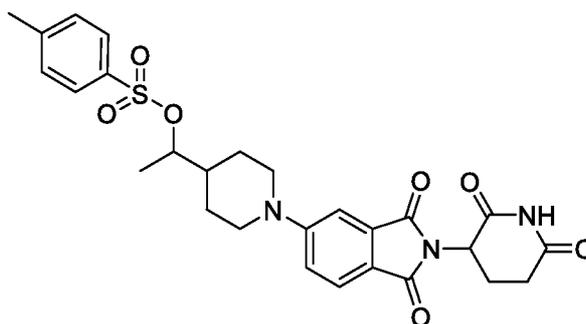
Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з
	гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-1,3-дион		
145	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(1-(1-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)окси)изоиндолин-1,3-дион</p>	764,3	764,2
146	 <p>3-(6-(4-((1-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,97 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,54–7,44 (м, 2H), 7,41 (ддд, J = 8,8, 7,3, 1,7 Гц, 1H), 7,36–7,25 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,08–6,95 (м, 2H), 5,10 (дд, J = 13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,37 (д, J = 16,9 Гц, 1H), 4,24 (д, J = 16,9 Гц, 2H), 4,12 (д, J = 13,0 Гц, 1H), 3,93 (д, J = 11,9 Гц, 2H), 3,74–3,55 (м, 8H), 3,29–2,98 (м, 9H), 2,98–2,74 (м, 4H), 2,70–2,53 (м, 1H), 2,45–2,30 (м, 1H), 2,07 (с, 2H), 1,76 (д, J = 12,4 Гц, 2H), 1,27–1,10 (м, 2H).</p>	735,4	735,2

**Пример 160. 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[1-[4-[[10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.0<sup>2,7</sup>]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]этил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион**



Пр.160

*Стадия 1: 1-[1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил]этил-4-метилбензолсульфонат*



**[615]** К смеси 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-(1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил]изоиндола-1,3-диона (210 мг, 0,54 ммоль) в пиридине (2,0 мл, 24,73 ммоль) добавляли тозилхлорид (156 мг, 0,82 ммоль). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Дополнительный TsCl добавляли каждые 2 часа до тех пор, пока исходный материал не был в основном израсходован. Смесь разводили DCM, промывали водой, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем (0–100% EA/DCM) с получением 1-[1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил]этил-4-метилбензолсульфоната (165 мг, 0,30578 ммоль, 56,12% выход). Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для  $C_{27}H_{30}N_3O_7S$   $[M+H]^+$ : 540,2; полученное значение: 540,2.

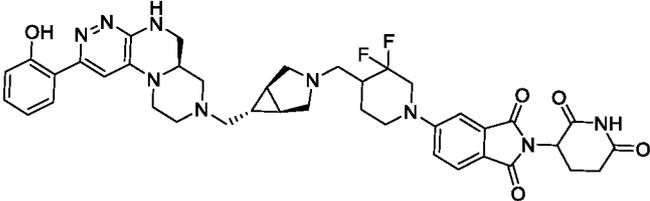
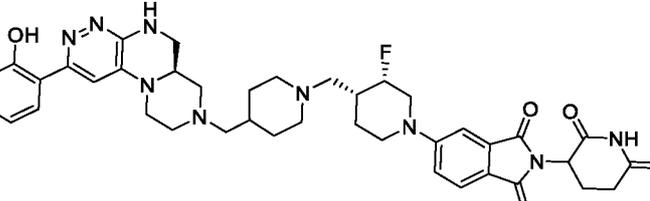
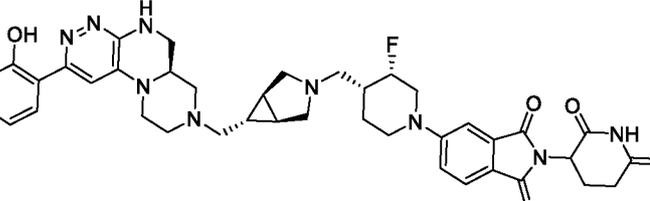
*Стадия 2: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[1-[4-[[10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.0.2,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]этил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион*

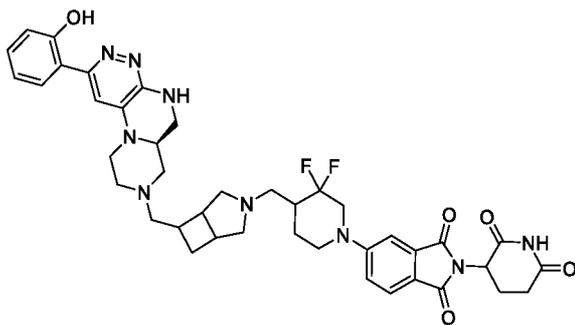
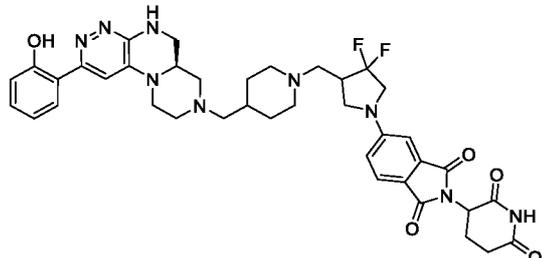
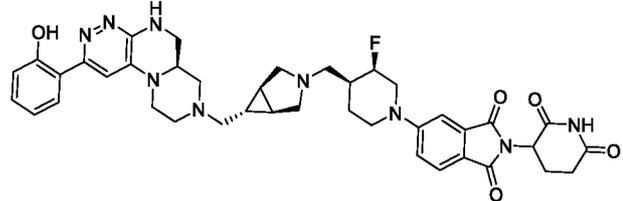
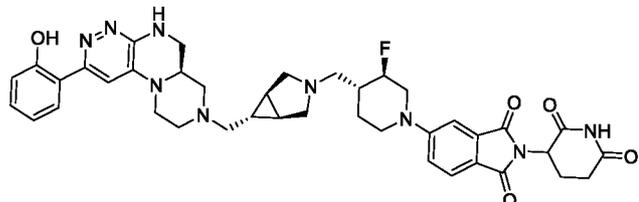
**[616]** Смесь 1-[1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил]этил-4-метилбензолсульфоната (143 мг, 0,27 ммоль), 2-[(10S)-12-(пиперидин-4-илметил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.0.2,7]тетрадека-2(7),3,5-триен-4-ил]фенола; тригидрохлорида (65 мг, 0,13 ммоль), йодида натрия (199 мг, 1,33 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,14 мл, 0,80 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при 130 °С в течение 1 ч. Смесь очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (pH2, cSHC18) с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[1-[4-[[10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.0.2,7]тетрадека-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]этил]пиперидин-1-ил]изоиндола-1,3-диона (10 мг, 0,013 ммоль, выход 10,1%). Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для  $C_{41}H_{50}N_9O_5$   $[M+H]^+$ : 748,4; полученное значение: 748,2.

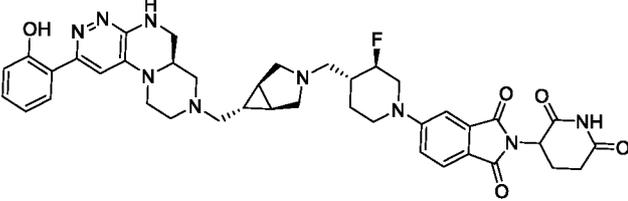
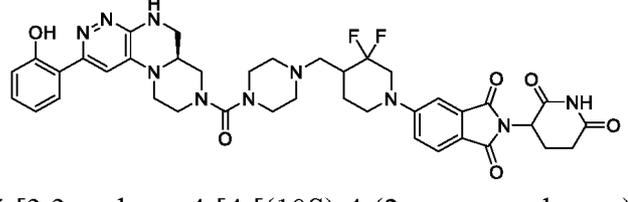
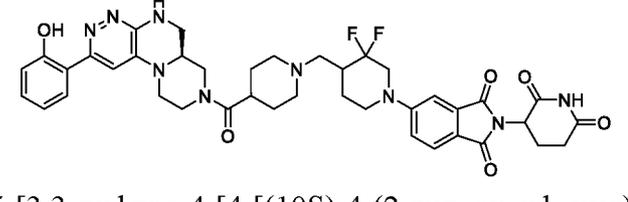
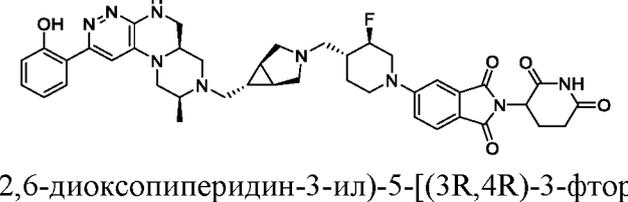
**Примеры 181, 182, 185, 186, 188, 191–196, 199–202, 206 и 276–281:**

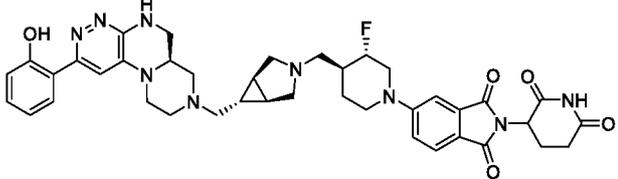
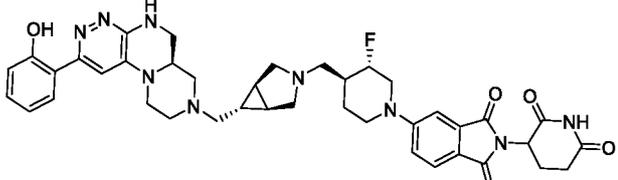
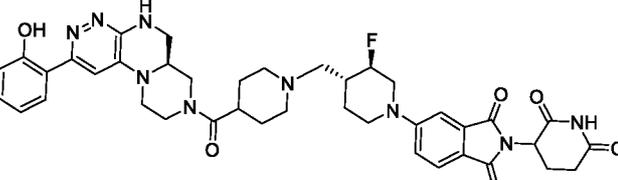
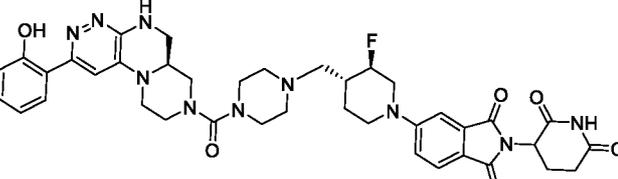
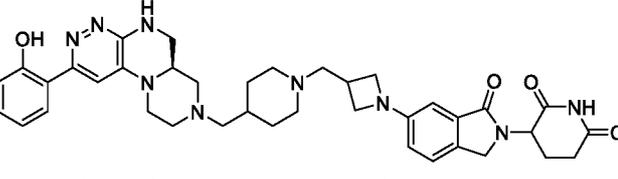
**[617]** Примеры в таблице 20 получали с использованием процедуры, описанной в синтезе примера 160, с соответствующими промежуточными соединениями.

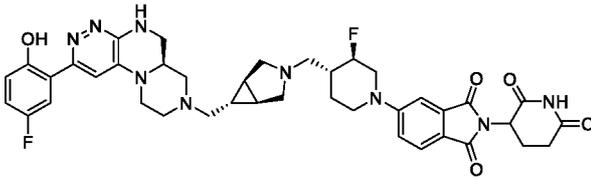
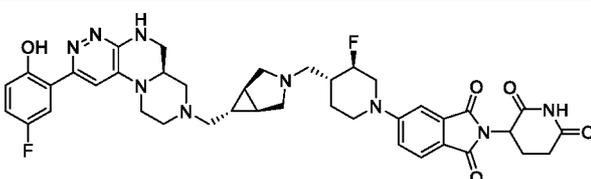
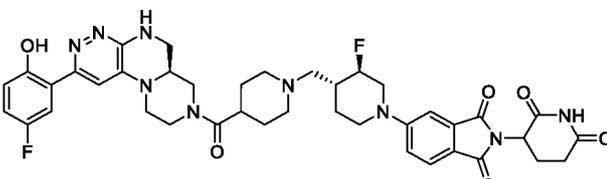
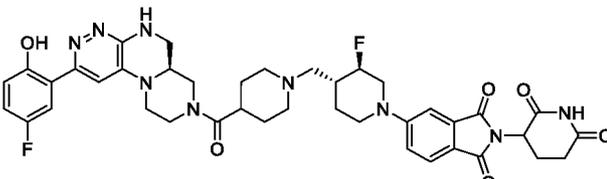
**Таблица 20. Примеры 181, 182, 185, 186, 188, 191–196, 199–202, 206 и 276–281**

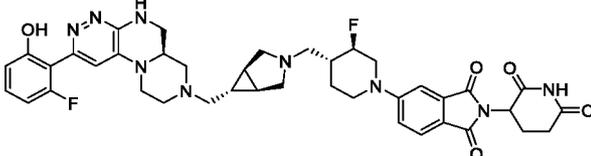
Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з
181	 <p>5-[3,3-дифтор-4-[[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил) изоиндол-1,3-дион</p>	770,4	770,3
182	 <p>5-[3,3-дифтор-4-[[[(1S,5R)-6-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил) изоиндол-1,3-дион</p>	768,4	768,2
185	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(3S,4R)-3-фтор-4-[[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]изоиндол-1,3-дион</p>	752,4	752,2
186	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(3S,4R)-3-фтор-4-[[[(1S,5R)-6-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>	750,3	750,2

<p><b>188</b></p>	 <p>5-[3,3-дифтор-4-[6-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил) изоиндол-1,3-дион</p>	<p>782,4</p>	<p>782,2</p>
<p><b>191</b></p>	 <p>5-[3,3-дифтор-4-[[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]пирролидин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил) изоиндол-1,3-дион</p>	<p>756,3</p>	<p>756,2</p>
<p><b>192</b></p>	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(3R,4S)-3-фтор-4-[[[(1S,5R)-6-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>	<p>750,3</p>	<p>750,2</p>
<p><b>193</b></p>	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(3R,4R)-3-фтор-4-[[[(1S,5R)-6-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>	<p>750,3</p>	<p>750,2</p>

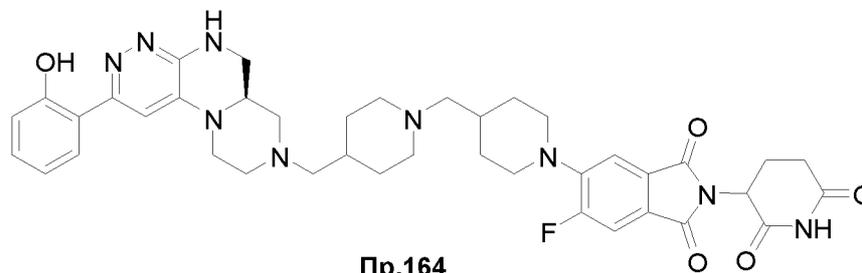
194	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(3R,4R)-3-фтор-4-[[[(1S,5R)-6-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 11,07 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,70 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 7,40 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,04 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,02–6,95 (м, 2H), 6,85 (дд, J = 8,8, 2,1 Гц, 1H), 5,36 (д, J = 53,9 Гц, 1H), 5,06 (дд, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,38 (уш., 1H), 3,85–3,73 (м, 5H), 3,71–3,57 (м, 4H), 3,52–3,38 (м, 5H) 3,38–3,21 (м, 5H), 3,16 (т, J = 10,3 Гц, 2H), 2,99–2,80 (м, 2H), 2,65–2,52 (м, 1H), 2,05–1,92 (м, 2H), 1,87 (с, 2H), 1,34 (с, 1H), 3,52–3,38 (м, 5H).</p>	750,3	750,2
195	 <p>5-[3,3-дифтор-4-[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2(7),3,5-трифен-12-карбонил]пиперазин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил) изоиндол-1,3-дион</p>	785,3	785,2
196	 <p>5-[3,3-дифтор-4-[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2(7),3,5-трифен-12-карбонил]пиперидин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил) изоиндол-1,3-дион</p>	784,3	784,2
199	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(3R,4R)-3-фтор-4-[[[(1S,5R)-6-[[[(10S,13S)-4-(2-гидроксифенил)-13-метил-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>	764,4	764,2

200	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(3S,4S)-3-фтор-4-[[[(1S,5R)-6-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.0.2,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>	750,3	750,2
201	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(3S,4S)-3-фтор-4-[[[(1S,5R)-6-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.0.2,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>	750,3	750,3
202	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(3R,4R)-3-фтор-4-[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.0.2,7]тетрадек-2(7),3,5-трифен-12-карбонил]пиперидин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>	766,3	766,2
206	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(3R,4R)-3-фтор-4-[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.0.2,7]тетрадек-2(7),3,5-трифен-12-карбонил]пиперазин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>	767,3	767,2
276	 <p>3-(6-(3-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-</p>	692,4	692,2

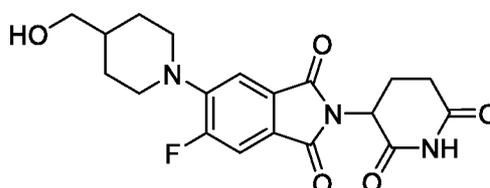
	с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион		
277	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((3R,4R)-3-фтор-4-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(5-фтор-2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	768,3	768,3
278	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((3R,4R)-3-фтор-4-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(5-фтор-2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	768,3	768,2
279	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((3R,4R)-3-фтор-4-((4-(((S)-2-(5-фтор-2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	784,3	784,2
280	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((3R,4R)-3-фтор-4-((4-(((S)-2-(5-фтор-2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	784,3	784,4

281	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((3R,4R)-3-фтор-4-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(2-фтор-6-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндол-1,3-дион</p>	768,3	768,2
-----	--	-------	-------

**Пример 164.** 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-[4-[[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион

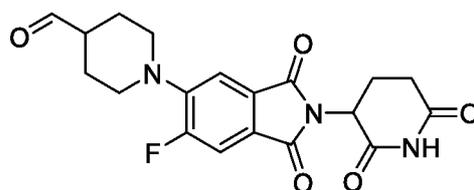


*Стадия 1:* 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион



**[618]** Смесь 4-пиперидинметанола (70 мг, 0,61 ммоль), 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5,6-дифторизоиндол-1,3-диона (214 мг, 0,73 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,21 мл, 1,22 ммоль) в NMP (1 мл) нагревали при 110 °С в течение 1 ч. Смесь разводили DCM, промывали водой, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем (0–10% MeOH/DCM) с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]изоиндола-1,3-диона (150 мг, 0,39 ммоль, 63,4% выход). Расчетное значение m/z при ЖХ-МС для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 390,1; полученное значение: 390,2.

*Стадия 2:* 1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-4-карбальдегид



**[619]** 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион (150 мг, 0,39 ммоль) обрабатывали периодиан Десса-Мартина (327 мг, 0,77 ммоль) в DCM (5 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь промывали водой и очищали на колонке с силикагелем (0–10% MeOH/DCM) с получением 1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-4-карбальдегида (110 мг, 0,28 ммоль, 73,7% выход). Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{19}H_{19}FN_3O_5$   $[M+H]^+$ : 388,1; полученное значение: 388,2.

*Стадия 3: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-[4-[[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион*

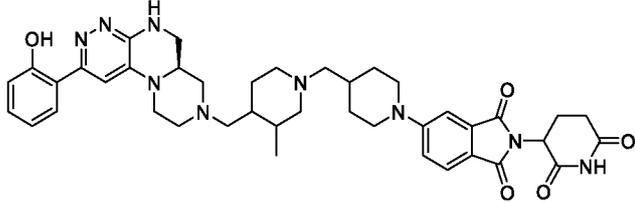
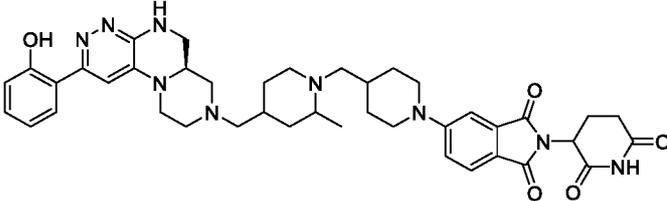
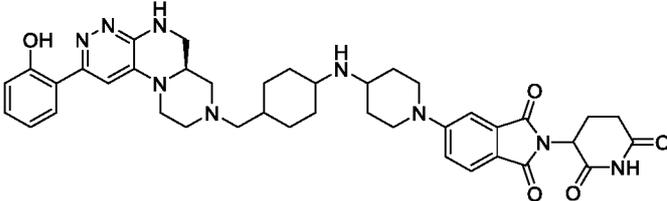
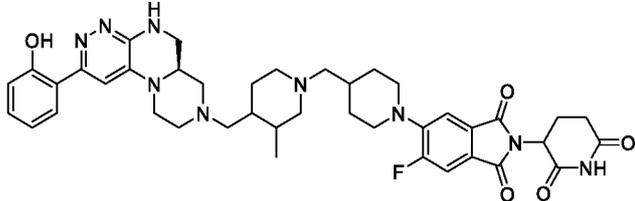
**[620]** Смесь 1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-4-карбальдегида (28,09 мг, 0,08 ммоль), 2-[(10S)-12-[(3-метилпиперидин-4-ил)метил]-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-4-ил]фенола (15,0 мг, 0,04 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0,02 мл, 0,11 ммоль) и уксусной кислоты (0,01 мл, 0,15 ммоль) перемешивали в DMF (1 мл) в течение 5 мин, затем обрабатывали триацетоксиборгидридом натрия (40,3 мг, 0,19 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (pH2) с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]-3-метилпиперидин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндолин-1,3-диона (5,0 мг, 0,066 ммоль, 8,3% выход). Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{40}H_{47}FN_9O_5$   $[M+H]^+$ : 752,4; полученное значение: 752,2.

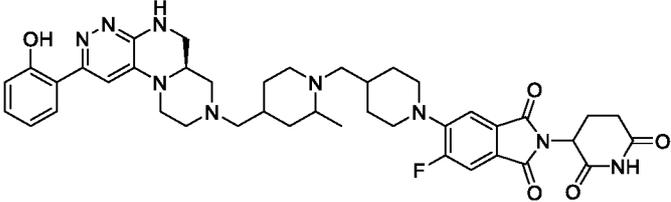
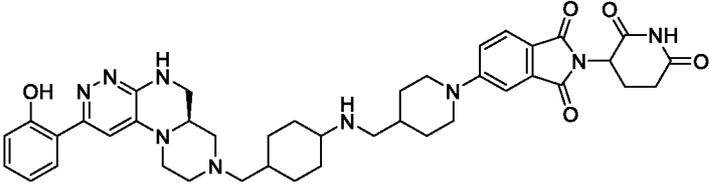
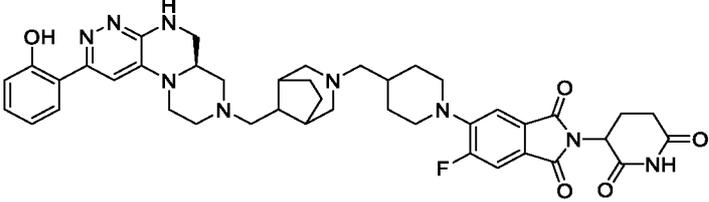
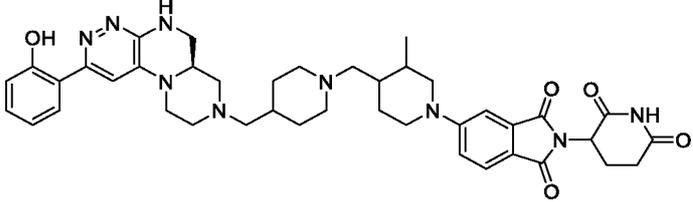
#### Примеры 161–163, 165–167, 169–180, 183, 184 и 263:

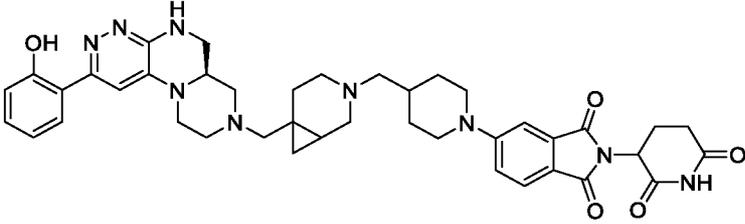
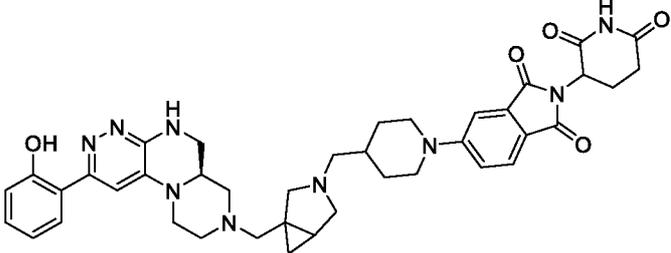
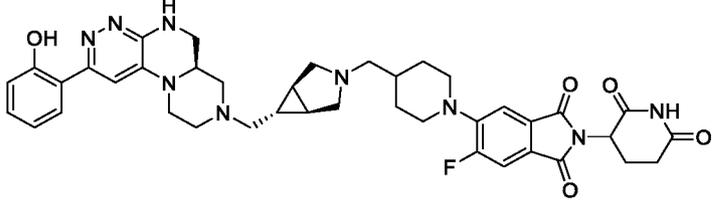
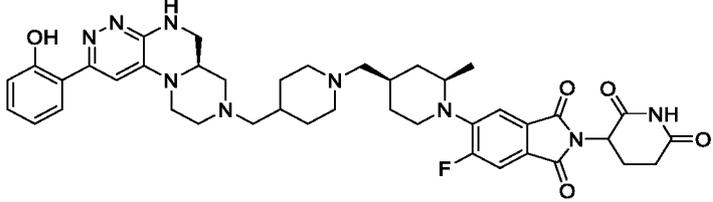
**[621]** Примеры в таблице 21 получали с использованием процедуры, описанной в синтезе примера 164, с соответствующими промежуточными соединениями.

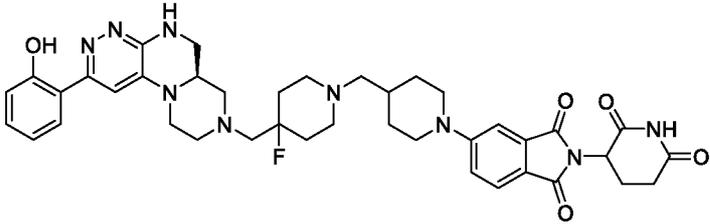
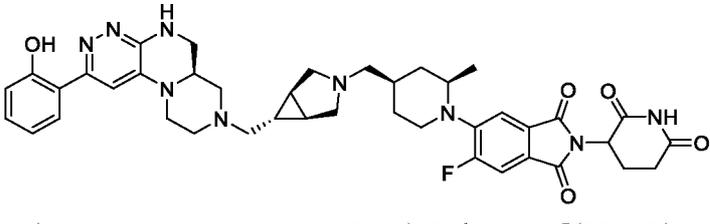
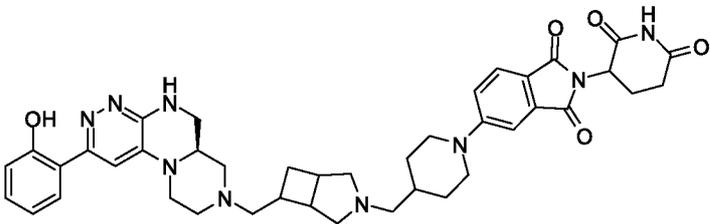
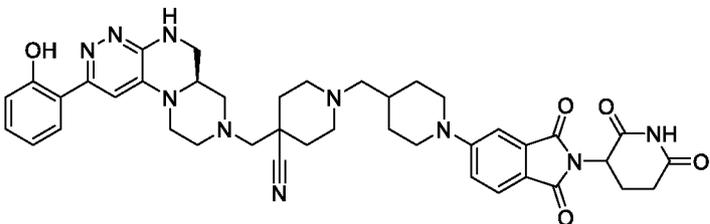
**Таблица 21. Примеры 161–163, 165–167, 169–180, 183, 184 и 263**

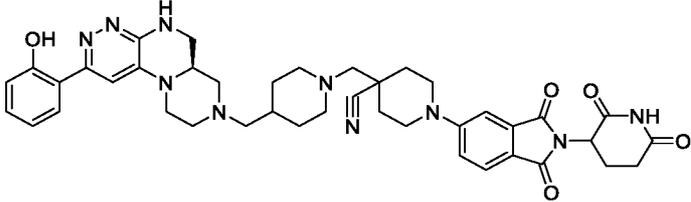
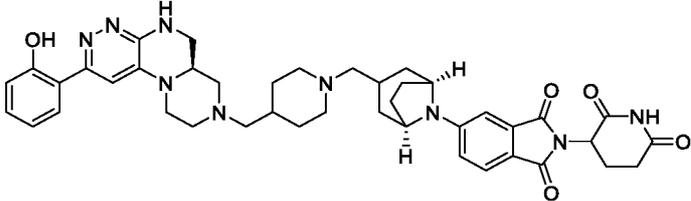
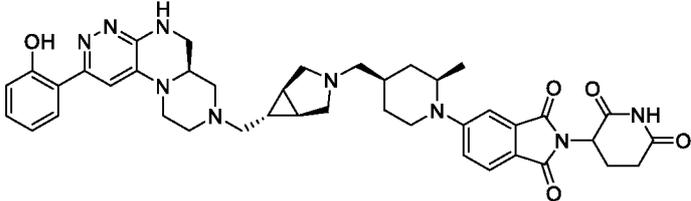
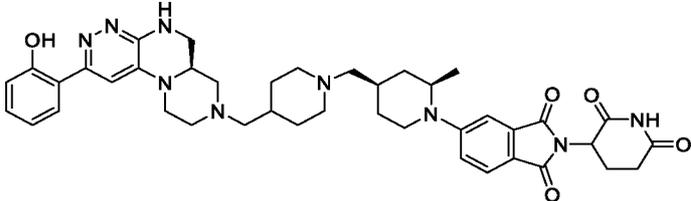
Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> m/z	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> m/z

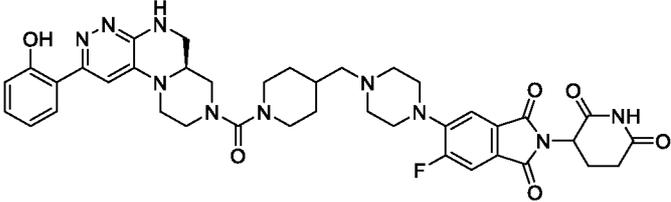
Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з
161	 <p data-bbox="347 510 1118 689">2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-метилпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	748,4	748,4
162	 <p data-bbox="347 929 1118 1108">2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]-2-метилпиперидин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндолин-1,3-дион</p>	748,4	748,4
163	 <p data-bbox="347 1348 1118 1527">2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]циклогексил]амино]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>	734,4	734,3
165	 <p data-bbox="347 1767 1118 1946">2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-[4-[[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]-3-метилпиперидин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндолин-1,3-дион</p>	766,4	766,4

Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з
166	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-[4-[[4-[[10S]-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.0.2,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]-2-метилпиперидин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндолин-1,3-дион</p>	766,4	766,3
167	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[[4-[[10S]-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.0.2,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]циклогексил]амино]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>	748,4	748,4
169	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-[4-[8-[[10S]-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.0.2,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>	778,4	778,2
170	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[[4-[[10S]-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.0.2,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]-3-метилпиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>	748,4	748,3

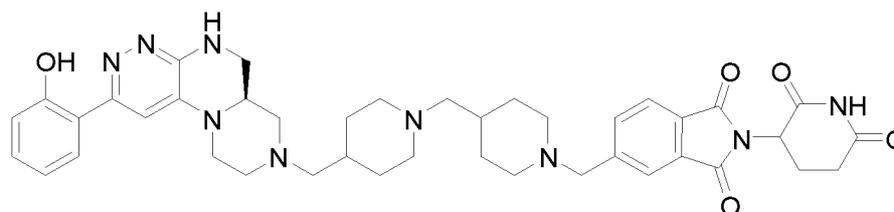
Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з
171	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[[6-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>	746,4	746,2
172	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[[1-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>	732,4	732,2
173	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-[4-[[[(1S,5R)-6-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>	750,3	750,2
174	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-[(2R,4R)-4-[[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]-2-метилпиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>	766,4	766,2

Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з
175	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[[4-фтор-4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.0.2,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>	752,4	752,2
176	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-[(2R,4R)-4-[[[(1S,5R)-6-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.0.2,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]-2-метилпиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>	764,4	764,2
177	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[[6-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.0.2,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>	746,4	746,2
178	 <p>1-[1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил]метил]-4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.0.2,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]пиперидин-4-карбонитрил</p>	759,4	759,2

Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з
179	 <p>1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-4-[[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]пиперидин-4-карбонитрил</p>	759,4	759,4
180	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[[[(1S,5R)-3-[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]изоиндол-1,3-дион</p>	760,4	760,2
183	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(2R,4R)-4-[[[(1S,5R)-6-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]-2-метилпиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>	746,4	746,2
184	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(2R,4R)-4-[[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]-2-метилпиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-дион</p>	748,4	748,2

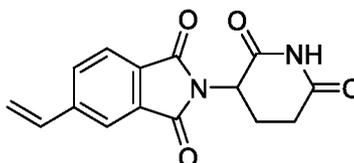
Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з
263	 <p data-bbox="352 510 1110 689">2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-(4-(1-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	767,3	767,3

**Пример 187. 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[[4-[[4-[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.0<sup>2,7</sup>]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]изоиндолин-1,3-дион**



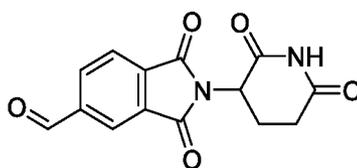
Пр. 187

*Стадия 1: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-этилизоиндол-1,3-дион*



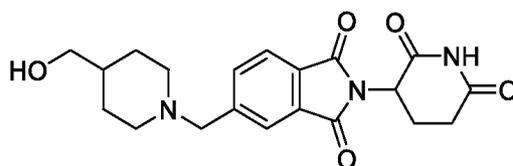
**[622]** Смесь 5-бром-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндола-1,3-диона (300 мг, 0,89 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (0,3 мл, 1,78 ммоль), карбоната цезия (580 мг, 1,78 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), комплекса с дихлорметаном (145 мг, 0,18 ммоль) в 1,4-диоксане (2,4 мл) и воде (600 мкл) перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили DCM, промывали водой и очищали с помощью FCC (0–8% MeOH в DCM) с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-этилизоиндол-1,3-диона (103 мг, 0,36 ммоль, выход 40,7%).

*Стадия 2: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-карбальдегид*



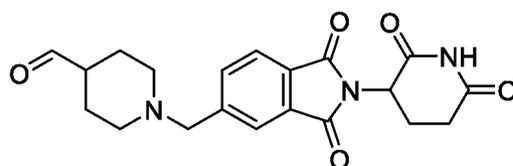
**[623]** К раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-этилизоиндол-1,3-диона (203 мг, 0,71 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (2,5 мл) при 0 °С добавляли периодат натрия (611 мг, 2,9 ммоль), 2,6-луотидин (0,17 мл, 1,43 ммоль) и осмат калия (23,7 мг, 0,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили водой, экстрагировали DCM, концентрировали и очищали с помощью FCC (0–10% EtOAc/DCM) с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-карбальдегида (131 мг, 0,46 ммоль, выход 64,1%). Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{14}H_{11}N_2O_5$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 287,1; полученное значение: 287,2.

*Стадия 3: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]метил]изоиндол-1,3-дион*



**[624]** Смесь 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-карбальдегида (110 мг, 0,38 ммоль) и 4-пиперидинметанола (53 мг, 0,46 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут до добавления триацетоксиборгидрида натрия (163 мг, 0,77 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем очищали на колонке с силикагелем (0–15% MeOH/DCM) с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]метил]изоиндола-1,3-диона (82 мг, 0,21 ммоль, 55,4% выход). Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{20}H_{24}N_3O_5$  [ $M+H$ ]<sup>+</sup> = 386,2; полученное значение: 386,1.

*Стадия 4: 1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]метил]пиперидин-4-карбальдегид*

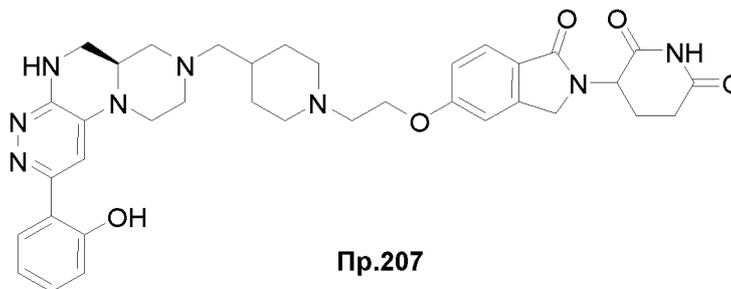


**[625]** 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]метил]изоиндол-1,3-дион (82,0 мг, 0,21 ммоль) обрабатывали периодианом Десса-Мартина (180 мг, 0,43 ммоль) в DMF (1 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой и очищали на колонке с силикагелем (0–10% MeOH/DCM) с получением 1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-

ил]метил]пиперидин-4-карбальдегида (60 мг, 0,16 ммоль, 73,6% выход). Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{20}H_{22}N_3O_5$   $[M+H]^+ = 384,2$ ; полученное значение: 384,1.  
 Стадия 5: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[[4-[[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]изоиндолин-1,3-дион

**[626]** Смесь 1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]метил]пиперидин-4-карбальдегида (13,1 мг, 0,03 ммоль), 2-[(10S)-12-(пиперидин-4-илметил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-4-ил]фенола (13,0 мг, 0,03 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (0,02 мл, 0,14 ммоль), уксусной кислоты (0,01 мл, 0,20 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (14,48 мг, 0,07 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разводили MeOH и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (pH2) с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[[4-[[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]изоиндола-1,3-диона (4,4 мг, 0,0059 ммоль, 17,2% выход). Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{41}H_{50}N_9O_5$   $[M+H]^+ = 748,4$ ; полученное значение: 748,4.

**Пример 207. 3-(5-(2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиперино[1',2':4,5]пиперино[2,3-с]пиперидазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион**



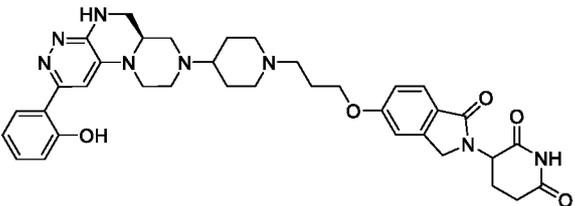
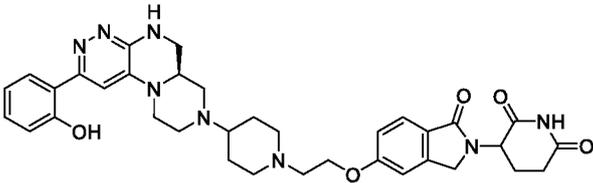
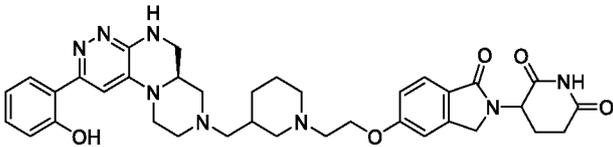
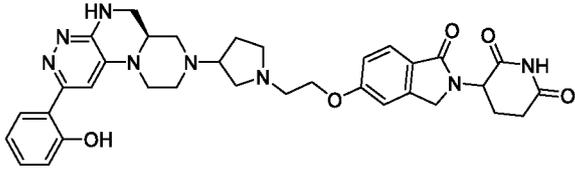
**[627]** К смеси (S)-2-(8-(пиперидин-4-илметил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиперино[1',2':4,5]пиперино[2,3-с]пиперидазин-2-ил)фенола (13,3 мг, 0,03 ммоль) и 2-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3Н-изоиндол-5-ил]окси]ацетальдегида (7,94 мг, 0,03 ммоль) в DMF (0,20 мл) добавляли AcOH (0,01 мл, 0,13 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение ночи. Добавляли  $NaBH(OAc)_3$  (11,1 мг, 0,05 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Полученную смесь очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкм, 100 А, 80 г) с подвижной фазой:  $H_2O$  (0,1% TFA)/MeCN при скорости потока: 50 мл/мин, затем очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкм, 100 А, 80 г) с подвижной фазой:  $H_2O$  (0,1%  $NH_4HCO_3$ )/MeCN

при скорости потока: 50 мл/мин. с получением 3-(5-(2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (0,80 мг, 0,0011 ммоль, 4,4% выход). Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>36</sub>H<sub>43</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 667,3; полученное значение: 667,2.

**Примеры 237, 238, 255 и 256:**

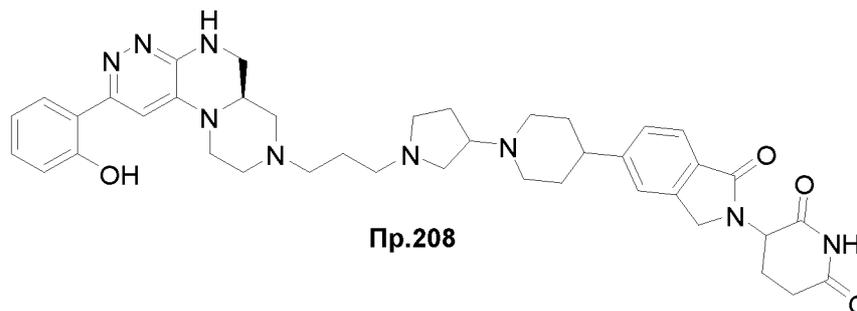
[628] Примеры в таблице 22 получали с использованием процедуры, описанной в синтезе примера 207 с соответствующими промежуточными соединениями.

**Таблица 22. Примеры 237, 238, 255 и 256**

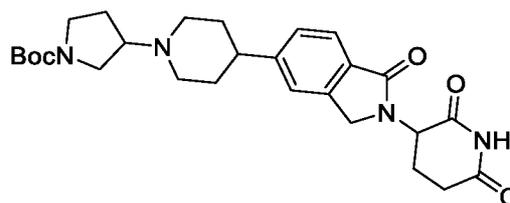
Пример	Структура Название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ. знач. (M+H) <sup>+</sup> м/з
237	 <p>3-(5-(3-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	667,3	667,4
238	 <p>3-(5-(2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	653,3	653,4
255	 <p>3-(5-(2-(3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	667,3	667,2
256	 <p>3-(5-(2-(3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	639,3	639,2

Пример	Структура Название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ. знач.(M+H) <sup>+</sup> м/з
	гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион		

**Пример 208.** 3-(5-(1-(1-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пропил)пирролидин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

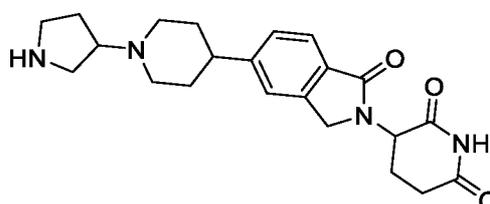


*Стадия 1:* трет-бутил-3-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат



**[629]** Смесь 3-(3-оксо-6-пиперидин-4-ил-1H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона (приготовленного с использованием процедуры, описанной в WO2019038717, 100 мг, 0,31 ммоль), Вос-3-пирролидинона (113 мг, 0,61 ммоль) и AcOH (0,09 мл, 1,53 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при 25 °С в течение ночи. Добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (323 мг, 1,53 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Полученную смесь очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкм, 100 А, 80 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% TFA)/MeCN при скорости потока: 50 мл/мин с получением требуемого продукта (110 мг, 0,22 ммоль, выход 72,5%) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 497,3; полученное значение: 497,2.

*Стадия 2:* 3-(1-оксо-5-(1-(пирролидин-3-ил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



**[630]** Смесь трет-бутил-3-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,20 ммоль) и HCl в 1,4-диоксане (4 М, 0,35 мл, 1,41 ммоль) в DCM (2 мл) перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Затем смесь концентрировали и промывали трет-бутилметилловым эфиром с получением 3-(1-оксо-5-(1-(пирролидин-3-ил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (110 мг, 0,20 ммоль, 98,9% выход). Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 397,2; полученное значение: 397,2.

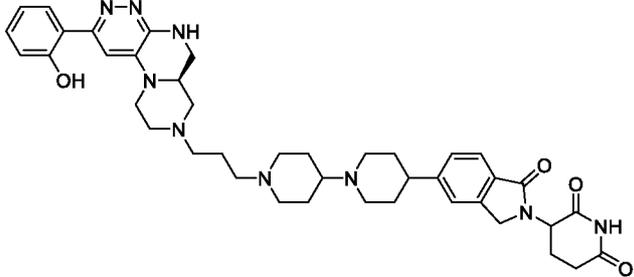
*Стадия 3: 3-(5-(1-(1-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пропил)пирролидин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион*

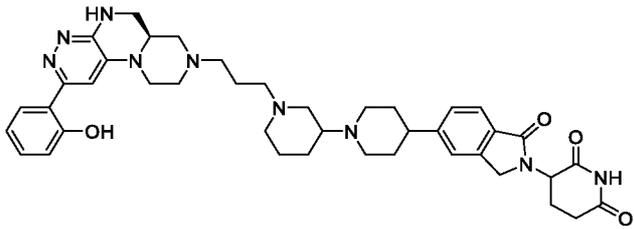
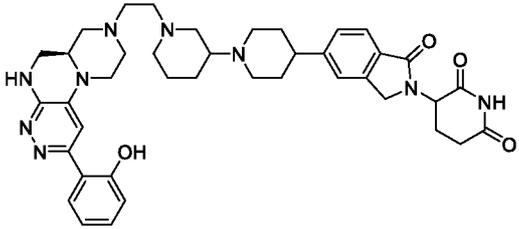
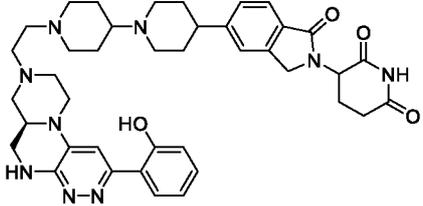
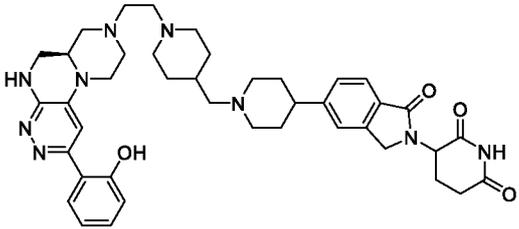
**[631]** К смеси (S)-2-(8-(3-бромпропил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (18,0 мг, 0,04 ммоль) и 3-[3-оксо-6-(1-пирролидин-3-илпиперидин-4-ил)-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона (17,6 мг, 0,04 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIEA (0,01 мл, 0,09 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 5 ч. Полученную смесь очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкм, 100 А, 80 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)/MeCN при скорости потока: 50 мл/мин с получением требуемого продукта (0,90 мг, 0,0010 ммоль, 2,3% выход) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>40</sub>H<sub>50</sub>N<sub>9</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 720,4; полученное значение: 720,3.

### Примеры 209–213.

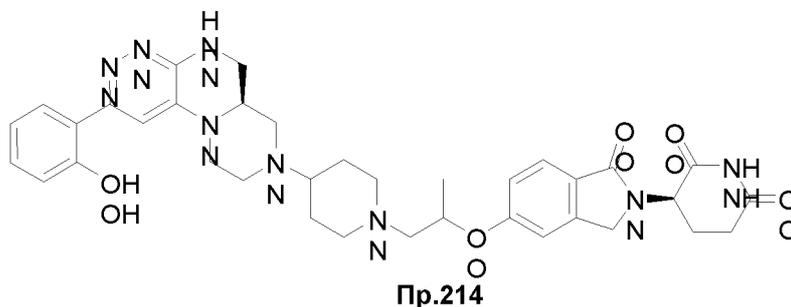
**[632]** Примеры в таблице 23 получали с использованием процедуры, описанной в синтезе примера 208, с соответствующими промежуточными соединениями.

**Таблица 23. Примеры 209–213**

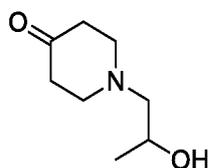
Пример	Структура Название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ. знач.(M+H) <sup>+</sup> м/з
209	 <p>3-(5-(1'-3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пропил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	734,4	734,3

Пример	Структура Название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ. знач.(M+H) <sup>+</sup> м/з
210	 <p>3-(5-(1'-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пропил)-[1,3'-бипиперидин]-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	734,4	734,4
211	 <p>3-(5-(1'-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)-[1,3'-бипиперидин]-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	720,4	720,4
212	 <p>3-(5-(1'-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	720,4	720,3
213	 <p>3-(5-(1-((1-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	734,4	734,4

**Пример 214. (3R)-3-(5-((1-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион**



*Стадия 1: 1-(2-гидроксипропил)пиперидин-4-он*



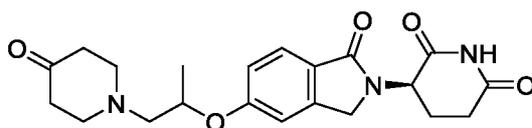
**[633]** К раствору пиперидин-4-она гидрохлорида (3,00 г, 22,1 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (625 мг, 7,44 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли 2-метилоксиран (2,57 г, 44,3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Полученную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EA=5/1~1/1) с получением 1-(2-гидроксипропил)пиперидин-4-она (1,60 г, 10,2 ммоль, 46,0% выход) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,80–3,94 (м, 1 H), 3,33 (с, 1 H), 2,93–3,02 (м, 2 H), 2,69–2,77 (м, 2 H), 2,33–2,55 (м, 6 H), 1,18 (д, J = 6,0 Гц, 3 H).

*Стадия 2: трет-бутил-(4R)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(1-(4-оксопиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пентаноат*



**[634]** К смеси 1-(2-гидроксипропил)пиперидин-4-она (254 мг, 1,61 ммоль) и PPh<sub>3</sub> (59,0 мг, 0,230 ммоль) в THF (10 мл) добавляли трет-бутил-(4R)-5-амино-4-(6-гидрокси-3-оксо-1H-изоиндол-2-ил)-5-оксопентаноат (450 мг, 1,35 ммоль) и DIAD (51,0 мг, 1,35 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Полученную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EA= 5/1 ~1/1) с получением желаемого продукта (450 мг, 0,950 ммоль, выход 70,6%) в виде желтого масла.

*Стадия 3:* (3R)-3-(1-оксо-5-(1-(4-оксопиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

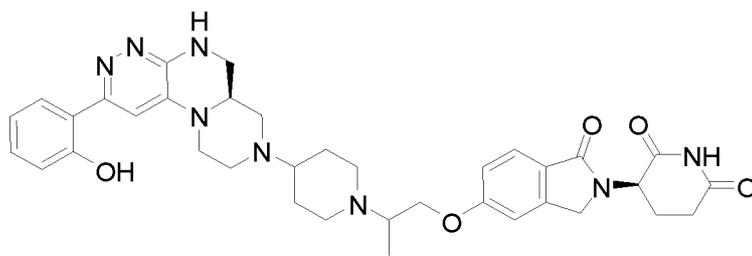


**[635]** Раствор трет-бутил-(4R)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(1-(4-оксопиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пентаноата (100 мг, 0,210 ммоль) и TsOH (201 мг, 1,06 ммоль) в MeCN (10 мл) перемешивали при 60 °С в течение ночи. Летучие вещества удаляли и остаток очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкм, 100 А, 80 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% TFA)/MeCN при скорости потока: 50 мл/мин с получением требуемого продукта (30,0 мг, 0,0550 ммоль, выход 26,2%) в виде коричневого твердого вещества. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 400,3; полученное значение: 400,2.

*Стадия 4:* (3R)-3-(5-((1-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

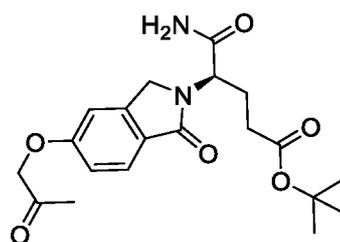
**[636]** Раствор (3R)-3-(1-оксо-5-(1-(4-оксопиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (21,2 мг, 0,05 ммоль), уксусной кислоты (0,01 мл, 0,18 ммоль) и (R)-2-(6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (10,0 мг, 0,04 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (22,0 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 18 ч. Полученную смесь очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкм, 100 А, 80 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% TFA)/MeCN при скорости потока: 50 мл/мин и очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкм, 100 А, 80 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)/MeCN при скорости потока: 50 мл/мин. с получением (3R)-3-(5-((1-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (1,90 мг, 0,0027 ммоль, выход 7,7%) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>36</sub>H<sub>43</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 667,3; полученное значение: 667,4.

**Пример 215.** (3R)-3-(5-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Пр.215

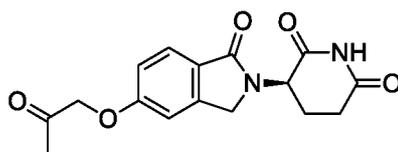
Стадия 1: трет-бутил-(R)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(2-оксопропокси)изоиндолин-2-ил)пентаноат



[637] К смеси трет-бутил-(R)-5-амино-5-оксо-4-(5-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)-5-оксопентаноата (100 мг, 0,30 ммоль) и 1-бромпропан-2-она (49,0 мг, 0,36 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (124 мг, 0,90 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение ночи. Полученную смесь концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA = 1/1) с получением трет-бутил-(R)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(2-оксопропокси)изоиндолин-2-ил)пентаноата (58,0 мг, 0,150 ммоль, выход 49,7%).

Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для  $C_{20}H_{27}N_2O_6$   $(M+H)^+ = 391,2$ ; полученное значение: 391,2.

Стадия 2: (R)-3-(1-оксо-5-(2-оксопропокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



[638] Смесь трет-бутил-(R)-5-амино-5-оксо-4-(1-оксо-5-(2-оксопропокси)изоиндолин-2-ил)пентаноата (58,0 мг, 0,150 ммоль) и TsOH (256 мг, 1,49 ммоль) в MeCN (10 мл) перемешивали при 80 °С в течение 18 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкм, 100 А, 80 г) с подвижной фазой:  $H_2O$  (0,1% TFA)/MeOH при скорости потока: 50 мл/мин. с получением (R)-3-(1-оксо-5-(2-оксопропокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (48,0 мг, 0,11 ммоль, выход 74,5%) в виде коричневого твердого вещества.

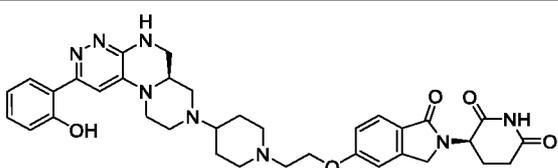
Стадия 3: (3R)-3-(5-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-тиразино[1',2':4,5]тиразино[2,3-с]тиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

**[639]** Раствор (R)-3-(1-оксо-5-(2-оксопропокси)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (40,0 мг, 0,13 ммоль), (S)-2-(8-(пиперидин-4-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5h-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол гидрохлорида (51,0 мг, 0,13 ммоль) и уксусной кислоты (0,04 мл, 0,63 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (134 мг, 0,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкм, 100 А, 80 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)/MeCN при скорости потока: 50 мл/мин с получением требуемого продукта (1,5 мг, 0,0023 ммоль, выход 1,8%) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>36</sub>H<sub>43</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 667,3; полученное значение: 667,4.

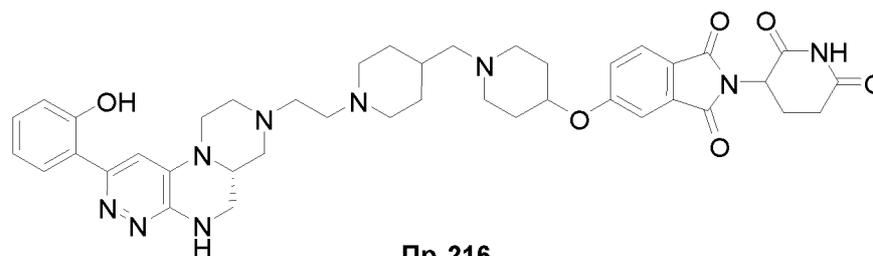
### Пример 239.

**[640]** Пример в таблице 24 получали с использованием процедуры, описанной в синтезе примера 215, с соответствующими промежуточными соединениями.

**Таблица 24. Пример 239**

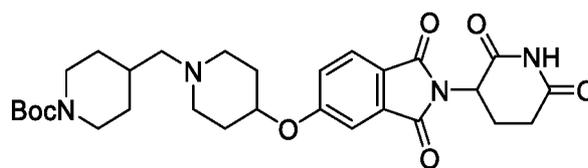
Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ. знач.(M+H) <sup>+</sup> м/з
239	 <p>(R)-3-(5-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с] пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	653,3	653,3

**Пример 216.** 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(1-(1-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)окси)изоиндолин-1,3-дион



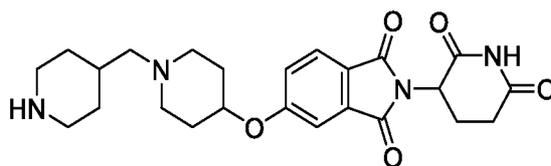
**Пр.216**

*Стадия 1: трет-бутил 4-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)пиперидин-1-ил) метил)пиперидин-1-карбоксилат*



**[641]** К смеси 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-пиперидин-4-илоксиизоиндол-1,3-диона (71,0 мг, 0,20 ммоль) и 1-Вос-пиперидин-4-карбоксальдегида (84,7 мг, 0,40 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли AcOH (0,06 мл, 0,99 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (84,2 мг, 0,40 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение ночи. Полученную смесь очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкм, 100 А, 80 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% TFA)/MeCN при скорости потока: 50 мл/мин с получением желаемого продукта (110 мг, 0,20 ммоль, выход 99,9%). Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 555,2; полученное значение: 555,2.

*Стадия 2: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)изоиндолин-1,3-дион*



**[642]** К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)пиперидин-1-ил) метил)пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,18 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (1,00 мл, 13,1 ммоль) при 25 °С. Через 12 ч полученную смесь концентрировали с получением желаемого продукта (52,0 мг, 0,11 ммоль, 63,4% выход). Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 455,2; полученное значение: 455,2.

*Стадия 3: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(1-(1-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]тиридазин-8-ил)этил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)окси)изоиндолин-1,3-дион*

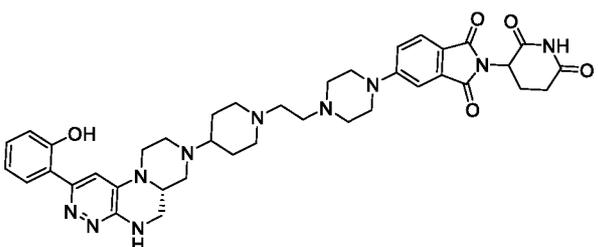
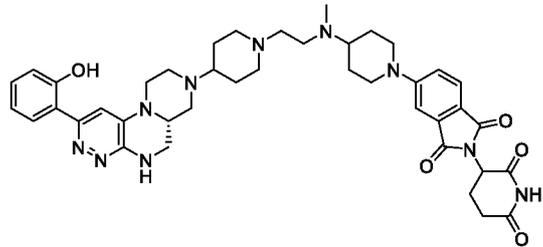
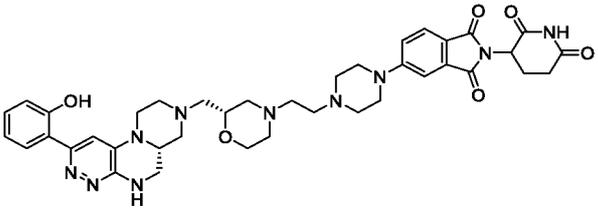
**[643]** К перемешиваемому раствору (S)-2-(8-(2-бромэтил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (55,4 мг, 0,14 ммоль) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)окси)изоиндолин-1,3-диона (64,2 мг, 0,14 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (0,07 мл, 0,43 ммоль) при 25 °С. Через 16 ч полученную смесь очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкм, 100 А, 80 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)/MeCN при скорости потока: 50 мл/мин с получением желаемого продукта (4,5 мг, 0,0046 ммоль, выход 3,2%).

Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{41}H_{50}N_9O_6$   $(M+H)^+ = 764,4$ ; полученное значение: 764,4.

**Примеры 155, 158 и 159:**

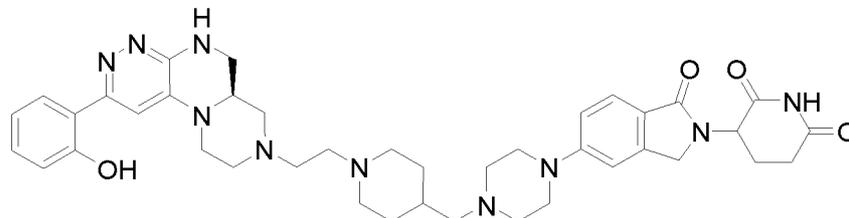
[644] Примеры в таблице 25 получали с использованием процедуры, описанной в синтезе примера 216, с соответствующими промежуточными соединениями.

**Таблица 25. Примеры 155, 158 и 159**

Пример	Структура/название	Расч.зн. $(M+H)^+$ $m/z$	Получ. знач. $(M+H)^+$ $m/z$
155	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	735,4	735,3
	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,11 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,75 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,51–7,38 (м, 3H), 7,33 (дд, J = 8,7, 2,2 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,11–6,94 (м, 2H), 5,09 (дд, J = 12,9, 5,3 Гц, 1H), 3,29 (тд, J = 13,1, 12,2, 5,9 Гц, 3H), 3,13–2,80 (м, 6H), 2,65–2,55 (м, 1H), 2,17–1,99 (м, 3H), 1,79 (д, J = 12,8 Гц, 2H).		
158	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	763,4	763,4
159	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(2-((R)-2-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)морфолино)этил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	751,4	751,2

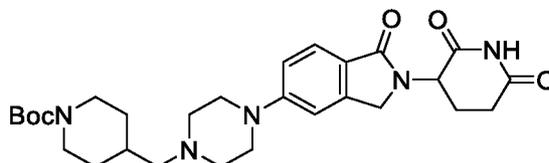
ил)изоиндолин-1,3-дион

**Пример 217. 3-(5-(4-(1-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион**



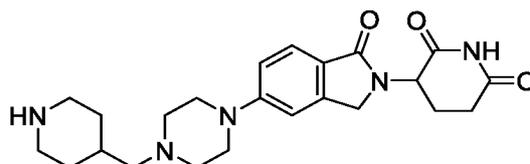
Пр. 217

*Стадия 1: трет-бутил 4-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат*



**[645]** К перемешиваемому раствору 3-(3-оксо-6-пиперазин-1-ил-1Н-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона (полученного с использованием процедуры, описанной в US20180125821, 65,0 мг, 0,20 ммоль), и к 1-Вос-пиперидин-4-карбоксальдегиду (84,4 мг, 0,40 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли AcOH (0,06 мл, 0,99 ммоль) при 25 °С. Через 1 час добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (83,9 мг, 0,40 ммоль). Еще через 16 ч полученную смесь очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкм, 100 А, 80 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% TFA)/MeCN при скорости потока: 50 мл/мин. с получением трет-бутил-4-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (72,0 мг, 0,14 ммоль, 69,2% выход). Расчетное значение m/z при ЖХ-МС для C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 526,3; полученное значение: 426,2 (M+H-100), 470,2 (M+H-56).

*Стадия 2: 3-(1-оксо-5-(4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион*



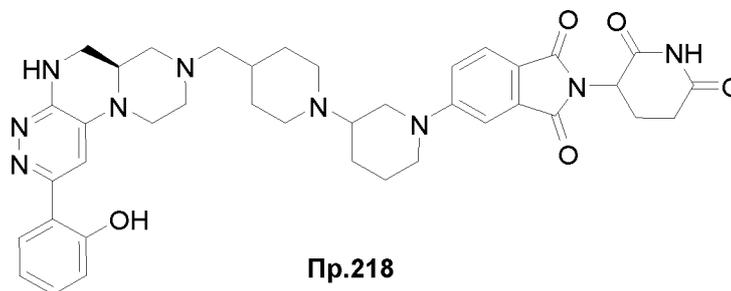
**[646]** К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-3Н-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил]метил]пиперидин-1-карбоксилата (40,1 мг, 0,08 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли TFA (1,54 мл, 20,6 ммоль) при 25 °С. Через 5 ч летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением 3-(1-оксо-5-(4-

(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (30,0 мг, 0,07 ммоль, 92,5% выход), который использовали на следующей стадии непосредственно.

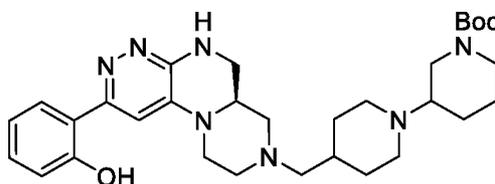
*Стадия 3: 3-(5-(4-(1-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион*

**[647]** К перемешиваемому раствору (S)-2-(8-(2-бромэтил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (50,0 мг, 0,06 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли 3-[3-оксо-6-[4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-ил]-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (30,0 мг, 0,07 ммоль) и DIPEA (0,03 мл, 0,17 ммоль) при 25 °С. Через 24 часа полученную смесь очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкм, 100 А, 80 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)/MeCN при скорости потока: 50 мл/мин с получением требуемого продукта (1,60 мг, 0,0021 ммоль, 3,7% выход) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение m/z при ЖХ-МС для C<sub>40</sub>H<sub>51</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 735,4; полученное значение: 735,4.

**Пример 218. 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-[1,3'-бипиперидин]-1'-ил)изоиндолин-1,3-дион**



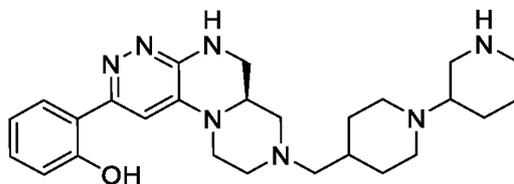
*Стадия 1: трет-бутил-4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-[1,3'-бипиперидин]-1'-карбоксилат*



**[648]** К перемешиваемому раствору (S)-2-(8-(пиперидин-4-илметил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (110 мг, 0,29 ммоль) и 1-Вос-3-пиперидона (115 мг, 0,58 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли AcOH (0,08 мл, 1,45 ммоль) при 25 °С. Через 2 часа добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (122 мг, 0,58 ммоль). Еще через 16 ч полученную смесь очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–

35 мкм, 100 А, 80 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% TFA)/MeCN при скорости потока: 30 мл/мин с получением требуемого продукта (176 мг, 0,25 ммоль, выход 86,4%) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>31</sub>H<sub>46</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 564,4; полученное значение: 564,4.

*Стадия 2: 2-((6aS)-8-([1,3'-бипиперидин]-4-илметил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-тиразино[1',2':4,5]тиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол*



**[649]** К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-[1,3'-бипиперидина]-1'-карбоксилата (176 мг, 0,25 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли HCl в MeOH (4 M, 0,62 мл, 2,50 ммоль) при 10 °С. Через 20 ч летучие вещества удаляли и остаток очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкм, 100 А, 80 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% TFA)/MeCN при скорости потока: 30 мл/мин с получением требуемого продукта (22 мг, 0,033 ммоль, выход 13,3%) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>7</sub>O (M+H)<sup>+</sup> = 464,3; полученное значение: 464,4.

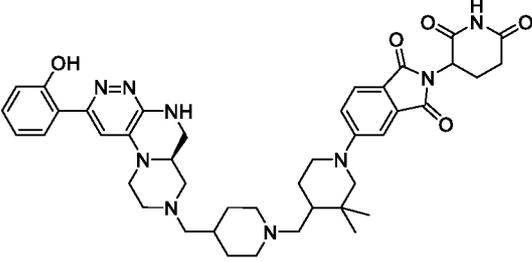
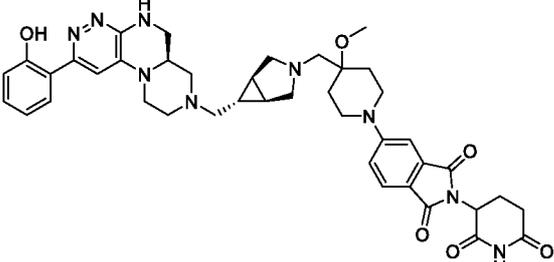
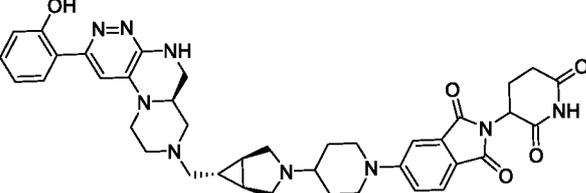
*Стадия 3: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-[1,3'-бипиперидин]-1'-ил)изоиндолин-1,3-дион*

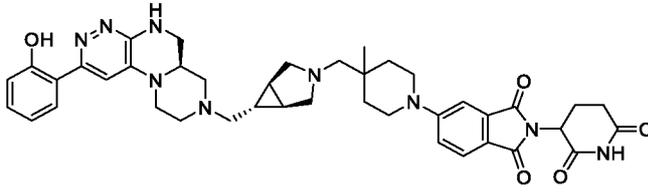
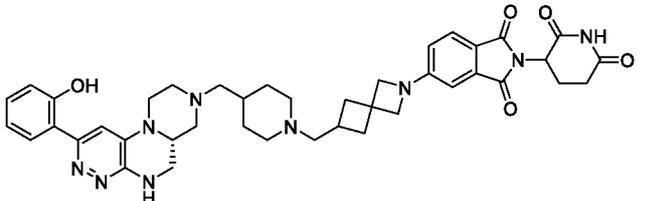
**[650]** К перемешиваемому раствору 2-((6aS)-8-([1,3'-бипиперидин]-4-илметил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (22,0 мг, 0,05 ммоль) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-диона (15,9 мг, 0,06 ммоль) в DMSO (0,20 мл) добавляли TEA (0,05 мл, 0,33 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,1 мг, 0,09 ммоль) при комн. темп. Полученную смесь перемешивали при 130 °С в течение 1 часа в микроволновом реакторе. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкм, 100 А, 80 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)/MeCN при скорости потока: 30 мл/мин с получением требуемого продукта (1,1 мг, 0,0013 ммоль, 2,8% выход) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>39</sub>H<sub>46</sub>N<sub>9</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 720,4; полученное значение: 720,2.

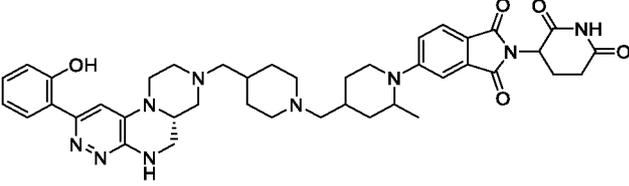
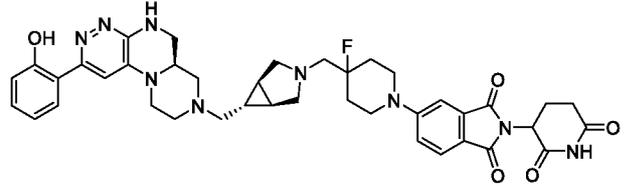
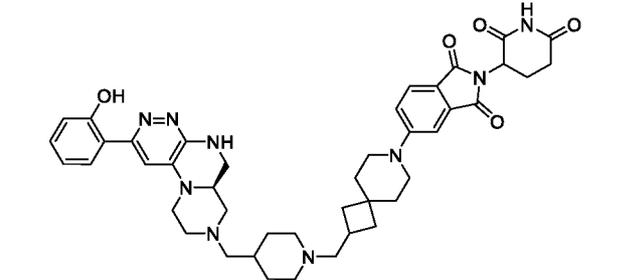
**Примеры 88–91, 147–152, 156, 157, 189, 190, 197 и 198:**

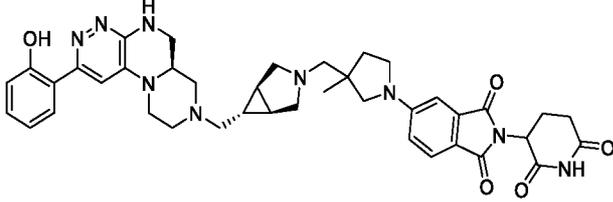
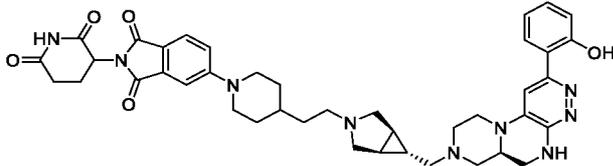
**[651]** Примеры в таблице 26 получали с использованием процедуры, описанной в синтезе примера 218 с соответствующими промежуточными соединениями.

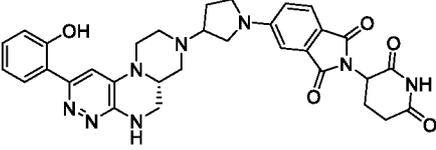
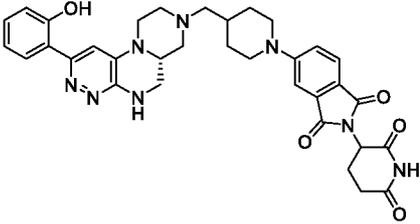
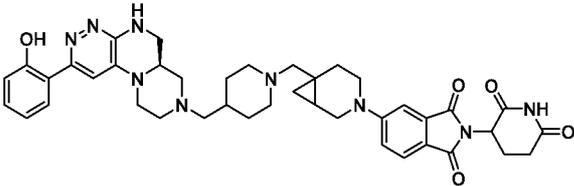
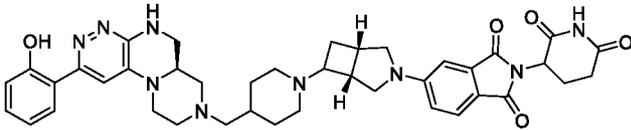
Таблица 26. Примеры 88–91, 147–152, 156, 157, 189, 190, 197 и 198

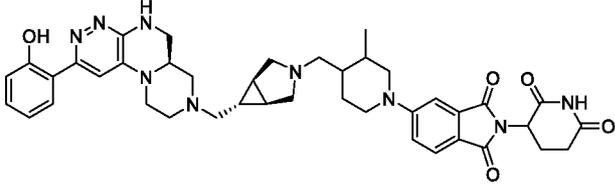
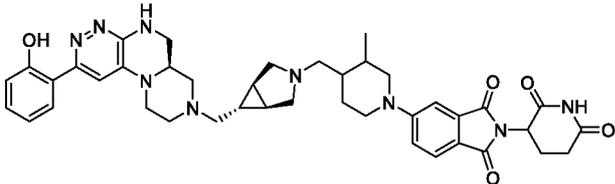
Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ. знач.(M+H) <sup>+</sup> м/з
88	 <p data-bbox="363 600 991 853">2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-3,3-диметилпиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	761,4	761,3
	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 МГц): δ 7,66–7,64 (м, 1H), 7,58–7,56 (м, 1H), 7,46–7,44(м, 1H), 7,35–7,34 (м, 2H), 7,23–7,21 (м, 1H), 7,07–7,03 (м, 2H), 5,08–5,04 (м, 1H), 4,85–4,70 (м, 1H), 4,25–4,23 (м, 1H), 4,11–4,08 (м, 1H), 3,85–3,71 (м,6H), 3,68–3,66 (м, 1H), 3,49–3,47 (м, 2H), 3,04–2,66 (м, 9H), 2,48–1,62 (м, 11H), 1,15–1,12 (м, 3H), 0,95–0,92 (м, 3H).		
89	 <p data-bbox="363 1368 991 1621">2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-4-метоксипиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	762,4	762,3
	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 МГц): δ 11,06 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,92–7,89 (м, 1H), 7,71–7,69 (м, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,22–7,18 (м, 2H), 7,09–7,08 (м, 1H), 7,01 (м, 1H), 6,88–6,83 (м, 2H), 5,08–5,04 (м, 1H), 4,05–4,02 (м, 1H), 3,70–3,59 (м, 3H), 3,07–2,82 (м, 9H), 2,61–2,58 (м, 1H), 2,43–2,42 (м, 1H), 2,24–1,92 (м, 3H), 1,74–1,36 (м, 2H), 1,23–1,14 (м, 5H), 0,97–0,89 (м, 1H).		
90		718,3	718,3

Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ. знач.(M+H) <sup>+</sup> м/з
	<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p> <p><sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,75 (д, J = 6,9 Гц, 1Н), 7,68 (д, J = 8,5 Гц, 1Н), 7,36 (д, J = 2,2 Гц, 1Н), 7,23 (д, J = 6,7 Гц, 2Н), 7,17 (с, 1Н), 6,89 (д, J = 8,2 Гц, 2Н), 5,06 (дд, J = 12,4, 5,4 Гц, 1Н), 4,06–3,95 (м, 3Н), 3,58 (дд, J = 11,5, 3,3 Гц, 1Н), 3,36 (д, J = 9,9 Гц, 2Н), 3,04 (с, 5Н), 2,74 (д, J = 16,1 Гц, 6Н), 2,39 (д, J = 6,7 Гц, 3Н), 2,12–1,91 (м, 4Н), 1,55 (с, 4Н), 1,28 (с, 3Н).</p>		
91	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-4-метилпиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	745,4	745,4
	<p><sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,06 (с, 1Н), 8,45 (с, 3Н), 7,91 (д, J = 8,3 Гц, 1Н), 7,65 (д, J = 8,6 Гц, 1Н), 7,36–7,14 (м, 5Н), 6,84 (д, J = 8,1 Гц, 2Н), 5,05 (дд, J = 12,9, 5,4 Гц, 1Н), 4,03 (д, J = 12,0 Гц, 1Н), 3,63 (с, 2Н), 3,02 (дд, J = 18,9, 11,0 Гц, 6Н), 2,88 (д, J = 12,4 Гц, 4Н), 2,27 (дд, J = 38,2, 8,3 Гц, 4Н), 2,14–1,93 (м, 3Н), 1,75 (т, J = 10,6 Гц, 1Н), 1,48 (с, 3Н), 1,36–1,13 (м, 8Н), 1,08 (с, 1Н), 0,94 (с, 3Н).</p>		
147	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(6-(((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	745,4	745,3
	<p><sup>1</sup>Н ЯМР (CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>, 400 МГц): δ 7,63–7,64 (м, 1Н), 7,55–7,57 (м, 1Н), 7,43–7,47 (м, 1Н), 7,27 (м, 1Н), 7,05–7,06 (м, 2Н), 6,80 (с, 1Н), 6,63–6,65 (м, 1Н), 5,05–5,08 (м, 2Н), 4,32–4,35 (м, 1Н), 4,15 (с, 2Н), 3,96 (с, 3Н),</p>		

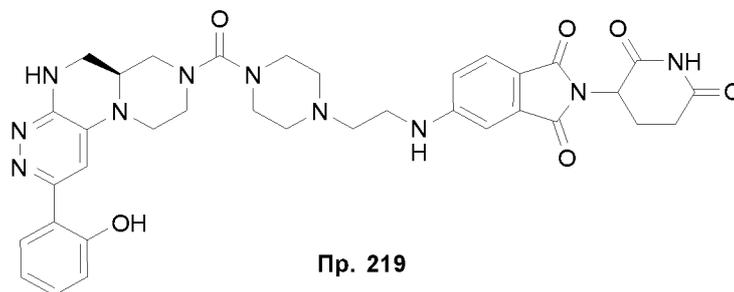
Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ. знач.(M+H) <sup>+</sup> м/з
148	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-2-метилпиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>, 400 МГц): δ 7,68–7,70 (м, 1H), 7,56–7,58 (м, 1H), 7,25–7,46 (м, 4H), 7,03–7,07 (м, 2H), 5,05–5,09 (м, 2H), 3,67–4,53 (м, 7H), 3,40–3,48 (м, 3H), 3,07–3,24 (м, 8H), 2,70–2,87 (м, 3H), 1,65–2,60 (м, 11H), 1,19–1,43 (м, 7H).</p>	747,4	747,3
149	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-фтор-4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 7,68–7,70 (м, 1H), 7,56–7,58 (м, 1H), 7,28–7,58 (м, 2H), 7,02–7,07 (м, 2H), 6,86–6,93 (м, 2H), 4,91–4,95 (м, 1H), 3,74–3,78 (м, 3H), 3,53–3,56 (м, 2H), 3,32–3,39 (м, 2H), 3,07–3,15 (м, 3H), 2,84–2,85 (м, 2H), 2,64 (с, 1H), 2,58 (с, 1H), 2,49–2,52 (м, 2H), 2,34 (с, 2H), 2,11–2,14 (м, 2H), 1,93–1,97 (м, 3H), 1,58–1,75 (м, 6H), 1,26 (с, 3H).</p>	750,3	750,3
150	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	774,0	774,0

Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ. знач.(M+H) <sup>+</sup> м/з
	гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)изоиндолин-1,3-дион		
	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,65 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,42 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,21 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,03 (т, J = 8,2 Гц, 2H), 5,06 (дд, J = 12,5, 5,6 Гц, 1H), 4,21 (с, 1H), 3,87–3,36 (м, 12H), 3,23 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 3,00–2,59 (м, 8H), 2,26–1,97 (м, 7H), 1,87–1,60 (м, 7H), 1,49 (с, 2H).		
151	 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-3-метилпирролидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион	732,4	732,4
	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц): δ 14,81(с, 1H), 11,05 (с, 1H), 7,92–7,90 (м, 1H), 7,64–7,62 (м, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,22–7,20 (м, 2H), 6,89–6,83 (м, 4H), 5,06–5,01 (м, 1H), 4,06–4,01 (м, 1H), 3,47–3,44 (м, 3H), 3,22 (м, 1H), 3,19–3,16 (м, 2H), 3,07–3,01(м, 3H), 2,89–2,56 (м, 2H), 2,67 (м, 1H), 2,32 (м, 1H), 2,28–2,22 (м, 2H). 2,1–2,09 (м, 1H), 2,0–1,98 (м, 1H), 1,90–1,87 (м, 1H), 1,77–1,72 (м, 2H), 1,23 (с, 5H), 1,14–1,12 (м, 1H), 1,05 (м, 3H).		
152	 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(2-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)этил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион	746,4	746,4
	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 14,75 (с, 1H), 11,07 (с, 1H), 7,91 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,23–7,17 (м, 3H), 6,87–6,83 (м, 2H), 5,06 (дд, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,02 (д, J = 12,4 Гц, 3H), 3,52–3,46 (м, 1H), 3,24–2,87 (м, 10H), 2,54 (с, 2H), 2,40 (с, 2H), 2,23–2,02 (м, 5H), 1,75 (т, J = 11,0 Гц, 3H), 1,57 (с, 1H), 1,34		

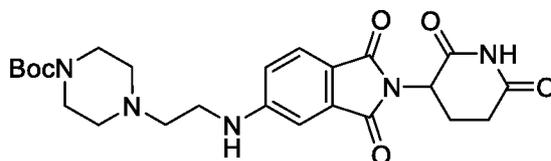
Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ. знач.(M+H) <sup>+</sup> м/з
(д, J = 6,9 Гц, 2H), 1,17 (дд, J = 24,4, 13,0 Гц, 6H).			
156	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	609,3	609,3
157	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	637,3	637,4
189	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[6-[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло [8.4.0.02,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-ил]метил] пиперидин-1-ил]метил]-3-азабицикло [4.1.0]гептан-3-ил]изоиндол-1,3-дион</p>	746,4	746,4
190	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[[[(1S,5R)-6-[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадек-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]-3-азабицикло [3.2.0]гептан-3-ил]изоиндолин-1,3-дион</p>	732,4	732,3

Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ. знач.(M+H) <sup>+</sup> м/з
197	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-3-метилпиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	746,4	746,4
198	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-3-метилпиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	746,4	746,3

**Пример 219. 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)этил)амино)изоиндолин-1,3-дион**

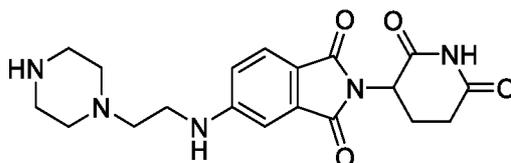


*Стадия 1: трет-бутил 4-(2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)амино)этил)пиперазин-1-карбоксилат*



**[652]** К смеси 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-диона (220 мг, 0,80 ммоль) в NMP (4 мл) добавляли трет-бутил-4-(2-аминоэтил)тетрагидро-1-(2H)-пиперазинкарбоксилат (219 мг, 0,96 ммоль) и DIPEA (0,39 мл, 2,39 ммоль). Смесь перемешивали при 140 °С в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Полученный раствор очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкм, 100 А, 80 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% TFA)/MeCN при скорости потока: 30 мл/мин. с получением желаемого продукта (500 мг, 0,79 ммоль, выход 99,6%). Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 486,2; полученное значение: 486,2.

*Стадия 2: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-пиперазин-1-илтиламино) изоиндол-1,3-дион*

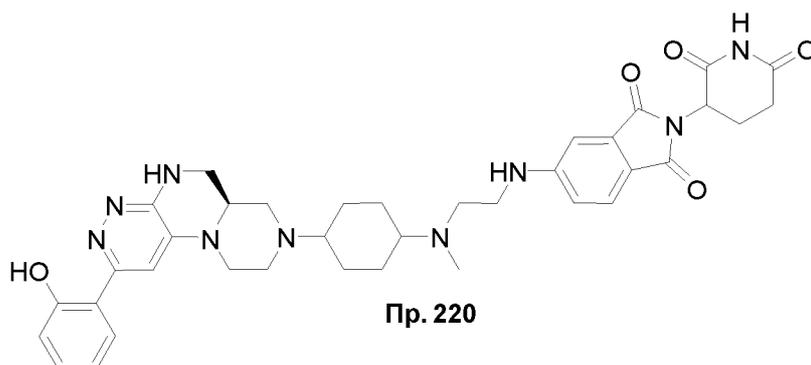


**[653]** К смеси трет-бутил 4-(2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)амино)этилпиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 1,03 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли HCl/диоксан (4 M) (2,57 мл, 10,3 ммоль). Смесь перемешивали при 10 °С в течение 20 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-пиперазин-1-ил-тиламино) изоиндола-1,3-диона в виде соли HCl (419 мг, 0,76 ммоль, 73,9% выход). Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 386,0; полученное значение: 386,0.

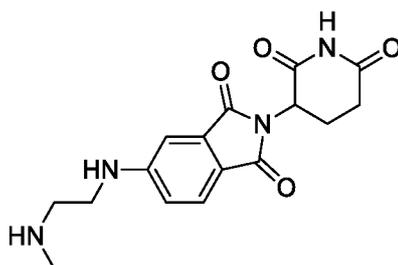
*Стадия 3: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)этил)амино)изоиндолин-1,3-дион*

**[654]** К перемешиваемому раствору (R)-2-(6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H)-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (50,0 мг, 0,18 ммоль) в DCM (3 мл) и DMF (1 мл) добавляли DIPEA (0,06 мл, 0,35 ммоль) и трифосген (26,2 мг, 0,09 ммоль) при 0 °С. Через 2 ч добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-пиперазин-1-илтиламино) изоиндол-1,3-дион (68,0 мг, 0,18 ммоль). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкм, 100 А, 80 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)/MeCN при скорости потока: 30 мл/мин с получением требуемого продукта (3,9 мг, 0,0044 ммоль, выход 2,5%) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>N<sub>10</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 695,2; полученное значение: 695,0.

**Пример 220. 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((2-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,8,9,10-гексагидро-8H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-8-ил)циклогексил)(метил)амино)этил)амино)изоиндолин-1,3-дион**

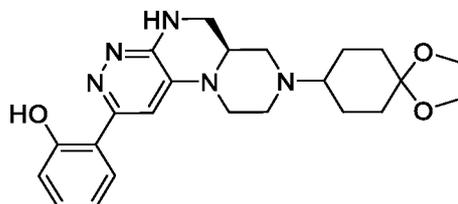


*Стадия 1: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((2-(метиламино)этил)амино)изоиндолин-1,3-дион*



**[655]** Смесь 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндол-1,3-диона (500 мг, 1,81 ммоль), DIPEA (0,45 мл, 3,62 ммоль) и трет-бутил-N-(2-аминоэтил)-N-метилкарбамата (347 мг, 1,99 ммоль) в NMP (5 мл) перемешивали при 120 °С при микроволновом облучении в течение 1 ч. Смесь очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкМ, 100 А, 80 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)/MeCN при скорости потока: 50 мл/мин с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[2-(метиламино) этиламино]изоиндол-1,3-диона (260 мг, 0,79 ммоль, выход 43,5%) в виде желтого твердого вещества. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 331,1; полученное значение: 331,2.

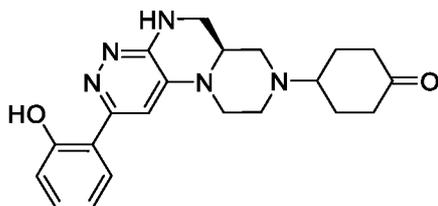
*Стадия 2: (S)-2-(8-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол*



**[656]** К перемешиваемому раствору (R)-2-(6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол гидрохлорида (35 мг, 0,11 ммоль) и 1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-она (34 мг, 0,22 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли уксусную кислоту (0,02 мл, 0,36 ммоль) при комнатной температуре. Через 2 часа добавляли триацетоксиборгидрид натрия (116 мг, 0,55 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и

остаток очищали препаративной ВЭЖХ на колонке С18 (20–35 мкм, 100 А, 40 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)/MeCN при скорости потока: 30 мл/мин с получением требуемого продукта (40 мг, 0,094 ммоль, выход 86,3%) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 424,2; полученное значение: 424,0.

*Стадия 3: (S)-4-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил) циклогексан-1-он*



**[657]** К смеси (S)-2-(8-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (40 мг, 0,09 ммоль) в воде (5 мл) добавляли муравьиную кислоту (1,74 г, 37,8 ммоль). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли с получением неочищенного продукта (35,0 мг, 0,092 ммоль, выход 97,7%) в виде коричневого масла. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 380,2; полученное значение: 380,2.

*Стадия 4: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((2-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил) циклогексил)(метил)амино)этил)амино)изоиндолин-1,3-дион*

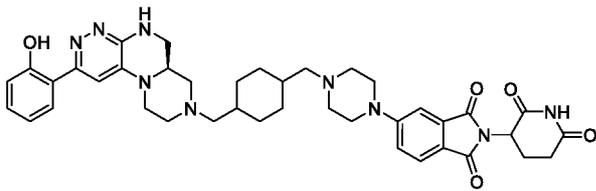
**[658]** К перемешиваемому раствору (S)-4-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил) циклогексан-1-она (20,0 мг, 0,05 ммоль) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((2-(метиламино)этил)амино)изоиндолин-1,3-диона (17 мг, 0,05 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли уксусную кислоту (0,02 мл, 0,26 ммоль) при комнатной температуре. Через 2 часа добавляли триацетоксиборгидрид натрия (34 мг, 0,16 ммоль). Через 16 ч смесь очищали препаративной ВЭЖХ на колонке С18 (20–35 мкм, 100 А, 40 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)/MeCN при скорости потока: 30 мл/мин с получением требуемого продукта (0,8 мг, 0,001 ммоль, 2,0% выход) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>37</sub>H<sub>44</sub>N<sub>9</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 694,3; полученное значение: 694,2.

### Пример 68

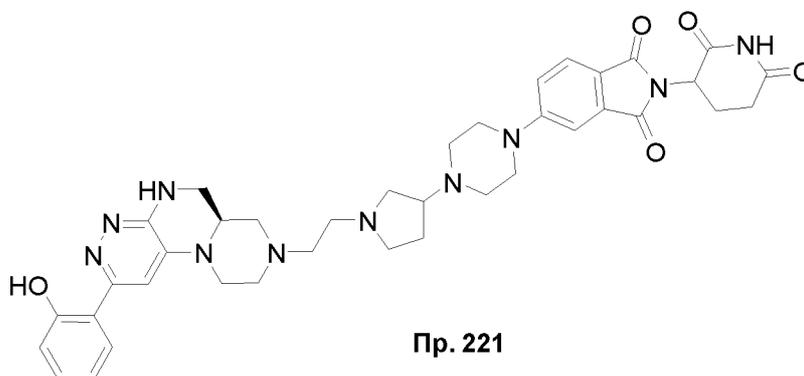
**[659]** Пример в таблице 27 получали с использованием процедуры, описанной в синтезе примера 220 с соответствующими промежуточными соединениями.

**Таблица 27. Пример 68**

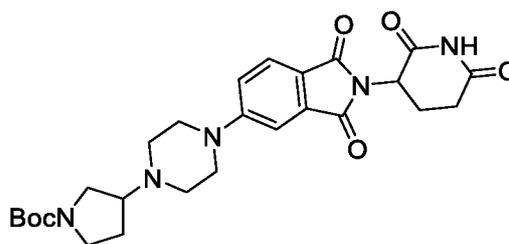
Приме	Структура/название	Расч.зн.	Получ.
-------	--------------------	----------	--------

p		$(M+H)^+$ м/з	знач. $(M+H)^+$ м/з
168	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)метил)циклогексил)метил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	734,4	734,3

**Пример 221. 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(1-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)этил)пирролидин-3-ил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион**

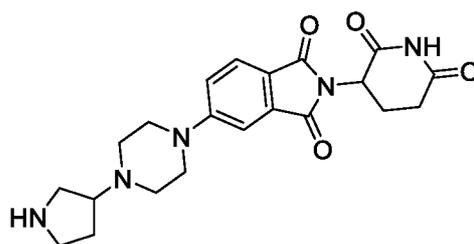


*Стадия 1: трет-бутил-3-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат*



**[660]** К смеси 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-пиперазин-1-илизоиндол-1,3-диона (80,0 мг, 0,23 ммоль) и Вос-3-пирролидинона (43,3 мг, 0,23 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли АсОН (0,07 мл, 1,17 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 15 °С в течение 2 ч. Добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (99,0 мг, 0,47 ммоль). Через 16 ч реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ на колонке С18 (20–35 мкм, 100 А, 80 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% TFA)/MeCN при скорости потока: 30 мл/мин с получением требуемого продукта (122 мг, выход 97,0%) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 512,2; полученное значение: 412,1 (M+H-100).

Стадия 2: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-пирролидин-3-илпиперазин-1-ил)изоиндола-1,3-дион



[661] К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (122 мг, 0,24 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (1,00 мл, 13,1 ммоль) при 20 °С. Через 18 ч летучие вещества удаляли и остаток очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкм, 100 А, 80 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% TFA)/MeCN при скорости потока: 30 мл/мин с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-пирролидин-3-илпиперазин-1-ил)изоиндола-1,3-диона (94,0 мг, выход 96%) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 412,2; полученное значение: 412,2.

Стадия 3: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(1-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)пирролидин-3-ил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион

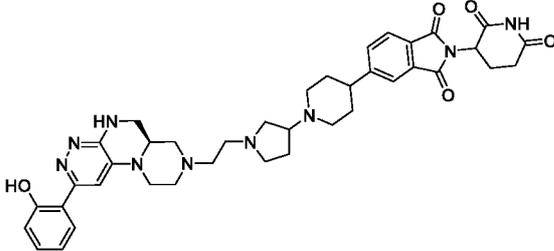
[662] К смеси 1,2-дибромэтана (36,5 мг, 0,19 ммоль) в DIPEA (0,02 мл, 0,15 ммоль) добавляли раствор 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-пирролидин-3-илпиперазин-1-ил)изоиндола-1,3-диона (20,0 мг, 0,05 ммоль) и (R)-2-(6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (27,5 мг, 0,10 ммоль) в DMF (0,40 мл). Полученную смесь перемешивали при 70 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкм, 100 А, 40 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% TFA)/MeCN при скорости потока: 30 мл/мин. с получением 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[1-[2-[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентаатрицикло[8.4.0.0<sup>2,7</sup>]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]этил]пирролидин-3-ил]пиперазин-1-ил]изоиндола-1,3-диона (2,00 мг, 5,6% выход). Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>38</sub>H<sub>45</sub>N<sub>10</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 721,4; полученное значение: 721,2.

### Пример 243

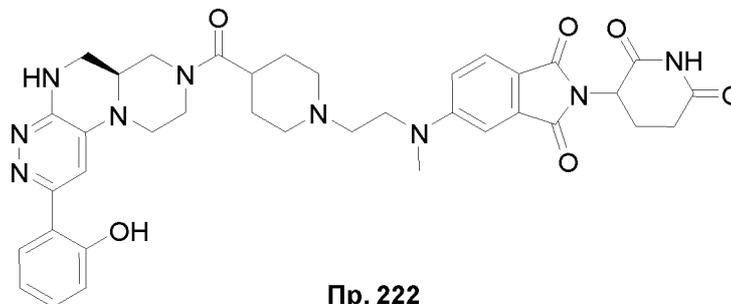
[663] Пример в таблице 28 получали с использованием процедуры, описанной в синтезе примера 218 с соответствующими промежуточными соединениями.

Таблица 28. Пример 243

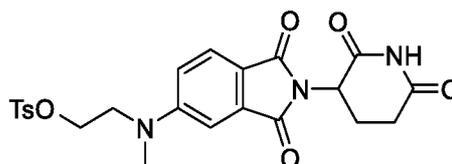
Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ. знач.(M+H) <sup>+</sup> м/з

243	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(1-(1-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)пирролидин-3-ил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	720,4	720,2
-----	--	-------	-------

**Пример 222. 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-1-ил)этил)(метил)амино)изоиндолин-1,3-дион**



*Стадия 1: 2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксиизоиндолин-5-ил)(метил)амино)этил-4-метилбензолсульфонат*



**[664]** Раствор 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[2-гидроксиэтил (метил)амино]изоиндола-1,3-диона (100,0 мг, 0,30 ммоль), тозилхлорида (63,3 мг, 0,33 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (0,13 мл, 0,91 ммоль) в DCM (5 мл) перемешивали при 25 °С в течение ночи. Летучие вещества удаляли и остаток очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкм, 100 А, 80 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% TFA)/MeOH при скорости потока: 30 мл/мин с получением требуемого продукта (62,0 мг, 0,127 ммоль, выход 42,3%) в виде желтого твердого вещества. Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S (M+H)<sup>+</sup> = 486,1; полученное значение: 486,2.

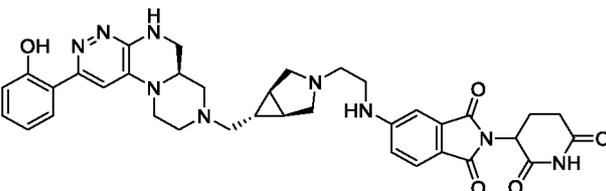
Стадия 2: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-1-ил)этил)(метил)амино)изоиндолин-1,3-дион

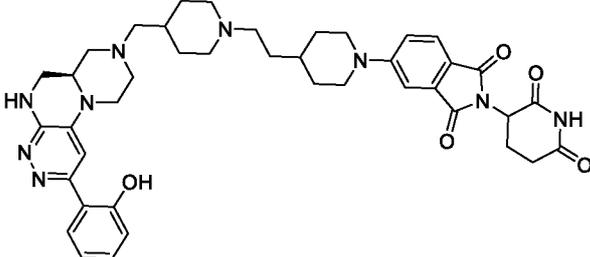
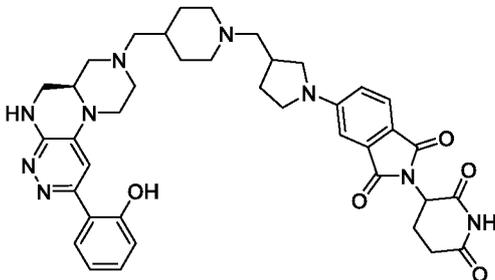
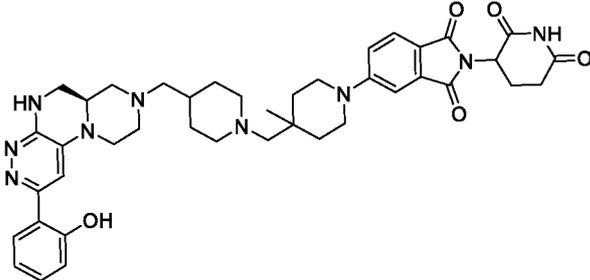
**[665]** Смесь 2-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил) (метил)амино) этил-4-метилбензолсульфоната (80,0 мг, 0,16 ммоль), DIEA (0,08 мл, 0,49 ммоль) и KI (82,1 мг, 0,49 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при 60 °С в течение ночи. После охлаждения добавляли (S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)(пиперидин-4-ил)метанон (39,5 мг, 0,10 ммоль) и DIEA (0,04 мл, 0,33 ммоль). Затем полученную смесь перемешивали при 110 °С в течение ночи. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ на колонке С18 (20–35 мкм, 100 А, 80 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)/MeCN при скорости потока: 30 мл/мин с получением требуемого продукта (1,86 мг, 0,00263 ммоль, выход 2,4%) в виде желтого твердого вещества. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>N<sub>9</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 708,3; полученное значение: 708,1.

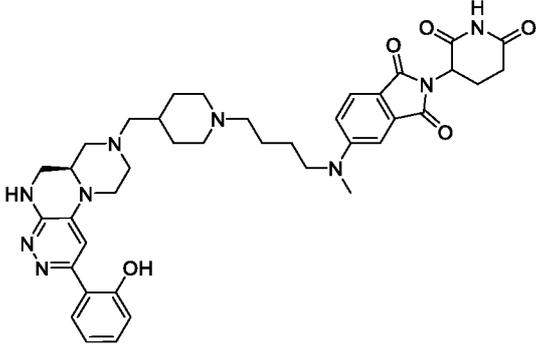
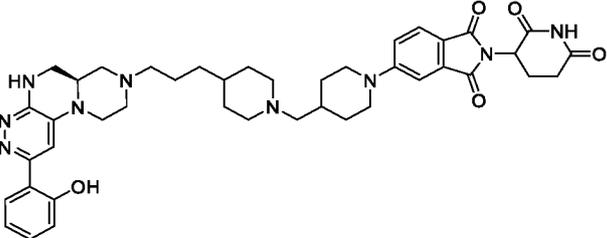
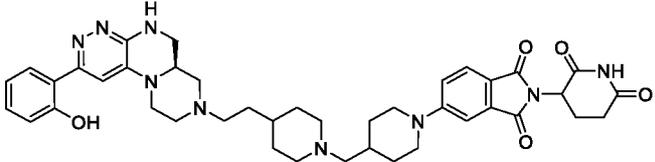
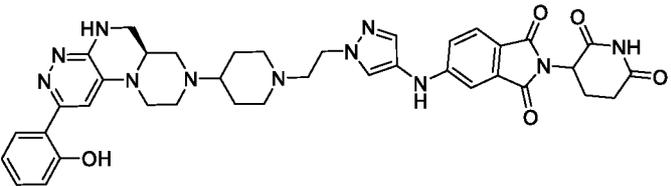
**Примеры 153, 224–229 и 245–247**

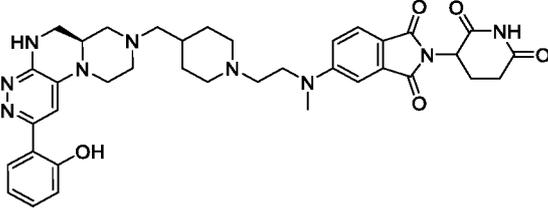
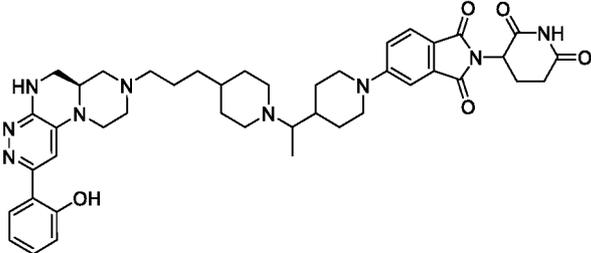
**[666]** Пример в таблице 29 получали с использованием процедуры, описанной в синтезе примера 222, с соответствующими промежуточными соединениями.

**Таблица 29. Примеры 153, 224–229 и 245–246 и 248**

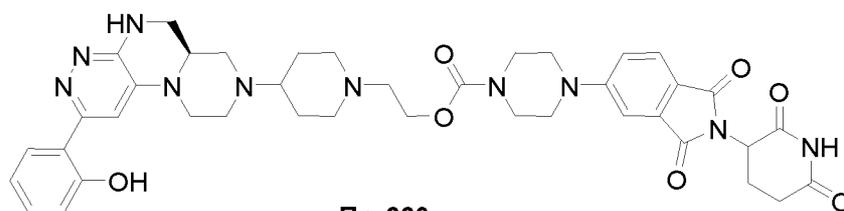
Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ. знач.(M+H) <sup>+</sup> м/з
153	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((2-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)этил)амино)изоиндолин-1,3-дион</p>	678,3	678,3
	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 400 МГц): δ 8,6–8,4 (м, 3H), 7,75 (с, 2H), 7,6 (м, 1H), 7,4–7,3 м, 4H), 7,0 (м, 2H), 6,15 (м, 1H), 4,55–4,5 (м, 3H), 4,2 (м, 1H), 3,9–3,7 (м, 4H), 3,6–3,3 (м, 18H), 3,0–2,8 (м, 4H), 2,75–2,25 (м, 8H).		

Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ. знач.(M+H) <sup>+</sup> м/з
224	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	748,4	748,2
225	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	720,4	720,2
226	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилпиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	748,4	748,2

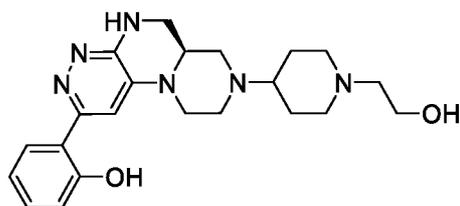
Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ. знач.(M+H) <sup>+</sup> м/з
227	 <p data-bbox="357 680 1034 860">2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)бутил(метил)амино)изоиндолин-1,3-дион</p>	722,2	722,2
228	 <p data-bbox="357 1137 1034 1317">2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(4-(3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пропил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	762,4	762,2
229	 <p data-bbox="357 1559 1034 1738">2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(4-(2-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	748,4	748,2
245	 <p data-bbox="357 1960 1034 2060">2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(((1-(2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-</p>	732,2	732,2

Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ. знач.(M+H) <sup>+</sup> м/з
	ил)пиперидин-1-ил) этил)-1H-пиразол-4-ил)амино)изоиндолин-1,3-дион		
246	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этил)(метил)амино)изоиндолин-1,3-дион</p>	694,3	694,2
248	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(1-(4-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пропил)пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,66 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,58–7,52 (м, 1H), 7,44 (тд, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,05 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 6,84 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,68 (дд, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 5,07 (дд, J = 12,4, 5,4 Гц, 1H), 4,31 (дд, J = 16,6, 8,6 Гц, 3H), 3,99–3,84 (м, 3H), 3,73 (дд, J = 12,3, 3,9 Гц, 1H), 3,59 (дд, J = 24,2, 11,8 Гц, 6H), 3,40 (дд, J = 12,3, 7,6 Гц, 2H), 3,16–3,00 (м, 2H), 2,99–2,85 (м, 4H), 2,83–2,64 (м, 4H), 2,26–2,03 (м, 4H), 1,61 (д, J = 12,3 Гц, 2H).</p>	776,4	776,2

**Пример 223. 2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат**

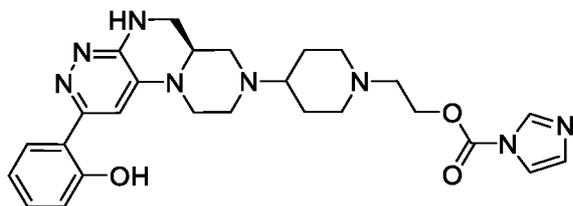


*Стадия 1: (S)-2-(8-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол*



**[667]** К раствору *R*)-2-(6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H)-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (70,0 мг, 0,19 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли 2-бромэтанол (29,4 мг, 0,24 ммоль) и DIPEA (0,09 мл, 0,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 16 ч. Полученную смесь очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкм, 100 А, 80 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)/MeCN при скорости потока: 30 мл/мин. с получением желаемого продукта (34,5 мг, 44,0% выход). Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 411,2; полученное значение: 411,2.

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



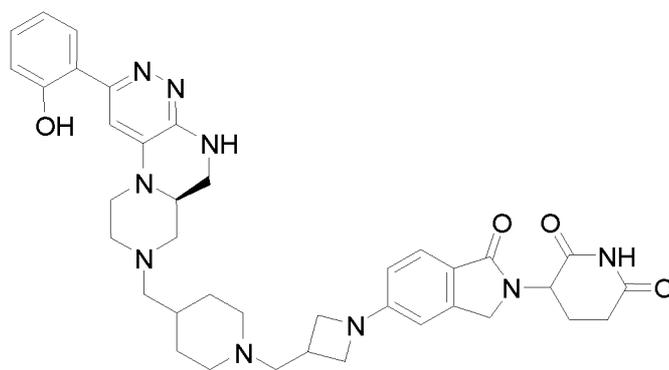
**[668]** К раствору 1,1'-карбонилдиимидазола (20,1 мг, 0,12 ммоль) в DMF (2,5 мл) порциями добавляли (S)-2-(8-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенол (34,0 мг, 0,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 30 °С в течение 18 часов. Полученную смесь разводили водой и экстрагировали EA. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением желаемого продукта (17,0 мг, выход 41%), который использовали непосредственно на следующей стадии. Расчетное значение *m/z* при ЖХ-МС для C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 505,2; полученное значение: 505,2.

*Стадия 3: 2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)типеразин-1-карбоксилат*

**[669]** К раствору (S)-2-(4-(2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этил 1H-имидазол-1-

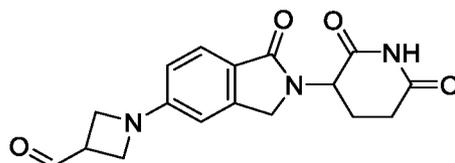
карбоксилата (17,0 мг, 0,03 ммоль) в THF (6 мл) добавляли 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-пиперазин-1-илизоиндол-1,3-дион (11,5 мг, 0,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85 °С в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли и остаток очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкм, 100 А, 80 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)/MeCN при скорости потока: 30 мл/мин с получением требуемого продукта (6,4 мг, выход 20%) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>40</sub>H<sub>47</sub>N<sub>10</sub>O<sub>7</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 779,2; полученное значение: 779,2.

**Пример 230.** 3-(5-(3-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Пр. 230

*Стадия 1:* 1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)азетидин-3-карбальдегид



[670] К смеси 3-(5-(3-(гидроксиметил) азетидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (100 мг, 0,30 ммоль) в DMF (4 мл) при 0 °С добавляли периодинан Десса-Мартина (258 мг, 0,61 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли насыщ. раствор NaHCO<sub>3</sub> и смесь экстрагировали EA (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили и концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без очистки. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 328,1; полученное значение: 328,0.

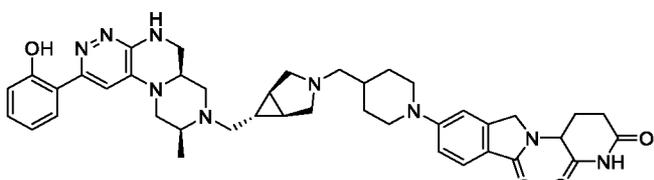
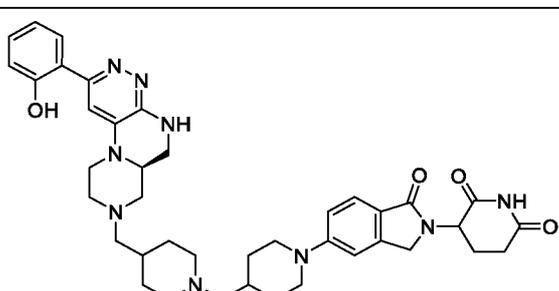
*Стадия 2:* 3-(5-(3-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

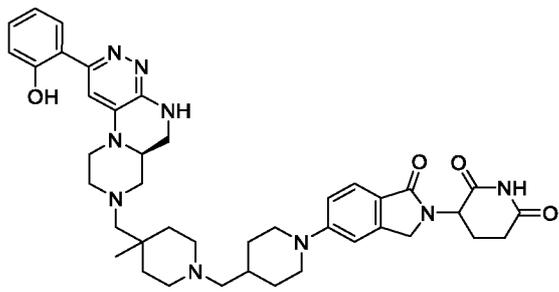
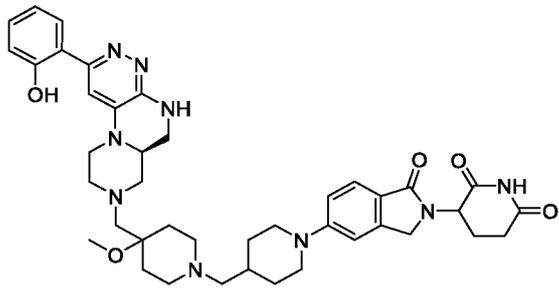
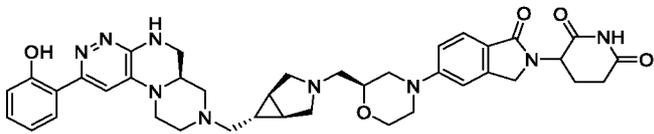
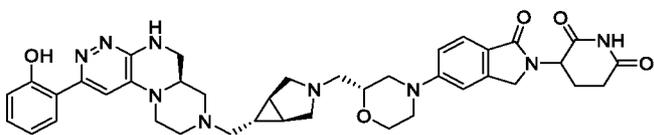
[671] К перемешиваемому раствору (S)-2-(8-(пиперидин-4-илметил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (20 мг, 0,05 ммоль) и 1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)азетидин-3-карбальдегида (43 мг, 0,13 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли AcOH (0,02 мл, 0,26 ммоль) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли триацетоксиборгидрид натрия (33 мг, 0,16 ммоль). Через 16 ч смесь очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкм, 100 А, 40 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)/ACN при скорости потока: 30 мл/мин с получением требуемого продукта (1,1 мг, 0,00132 ммоль, выход 2,52%) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>38</sub>H<sub>46</sub>N<sub>9</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> =692,4; полученное значение: 692,2.

**Примеры 57, 231, 250, 251, 267 и 268**

[672] Пример в таблице 30 получали с использованием процедуры, описанной в синтезе примера 230, с соответствующими промежуточными соединениями.

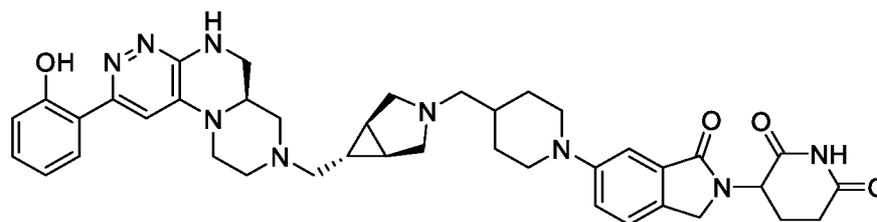
**Таблица 30. Примеры 57, 231, 250, 251, 267 и 268**

Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ. знач.(M+H) <sup>+</sup> м/з
57	 <p>3-(5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((6aS,9S)-2-(2-гидроксифенил)-9-метил-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	732,4	732,3
231	 <p>3-(5-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	720,4	720,2

<p>250</p>	 <p>3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-4-метилпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	<p>734,4</p>	<p>734,3</p>
<p>251</p>	 <p>3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-4-метоксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	<p>750,4</p>	<p>750,2</p>
<p>267</p>	 <p>3-(5-((S)-2-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)морфолино)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	<p>720,4</p>	<p>720,4</p>
<p>268</p>	 <p>3-(5-((R)-2-(((1R,5S,6S)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)морфолино)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	<p>720,4</p>	<p>720,3</p>

**Пример 232. 3-(6-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-**

**азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион**



**Ex. 232**

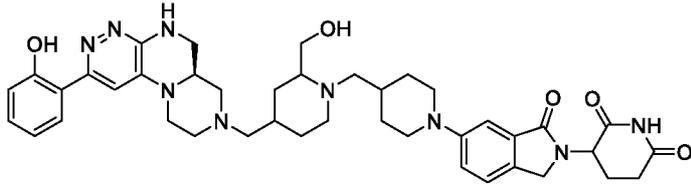
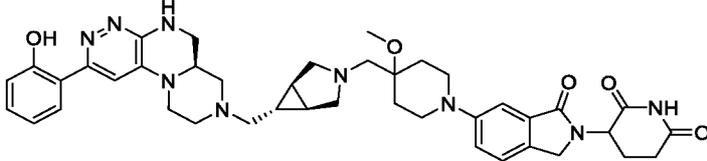
**[673]** К раствору 1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-карбальдегида (38,0 мг, 0,11 ммоль) и 2-((S)-8-(((1R,5S,6r)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (15,0 мг, 0,04 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIPEA (0,04 мл, 0,24 ммоль) и AcOH (0,08 мл, 1,40 ммоль) и AcOH (0,08 мл, 1,40 ммоль) при 35 °С. Через 1 час добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (25,2 мг, 0,12 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение дополнительных 1 ч. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкМ, 100 А, 80 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)/MeCN при скорости потока: 50 мл/мин с получением желаемого продукта (2,91 мг, 0,0032 ммоль, 8,0% выход). Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>40</sub>H<sub>48</sub>N<sub>9</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 718,4; полученное значение: 718,4.

**Примеры 233, 235 и 252**

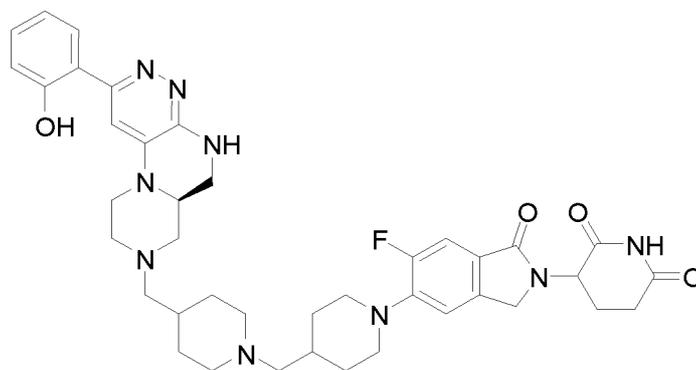
**[674]** Пример в таблице 31 получали с использованием процедуры, описанной в синтезе примера 232, с соответствующими промежуточными соединениями.

**Таблица 31. Примеры 233, 235 и 252**

Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ. знач. (M+H) <sup>+</sup> м/з
233	<p>3-(6-(4-((4-фтор-4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	738,4	738,3

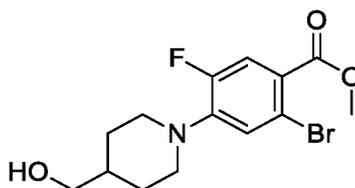
235	 <p>3-(6-(4-((2-(гидроксиметил)-4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	750,4	750,5
252	 <p>3-(6-(4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-4-метоксипиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>	748,4	748,2

**Пример 234. 3-(6-фтор-5-(4-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиадазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион**



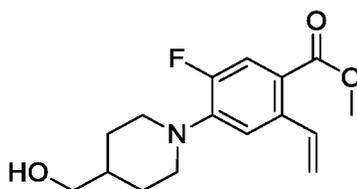
**Пр.234**

*Стадия 1: метил-2-бром-5-фтор-4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)бензоат*



[675] Раствор метил-2-бром-4,5-дифторбензоата (5,00 г, 19,9 ммоль), DIPEA (10,4 мл, 59,8 ммоль) и 4-пиперидинметанола (2,75 г, 23,9 ммоль) в DMSO (20 мл) перемешивали

при 90 °С в течение 18 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали ЕА (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (РЕ/ЕА=2/1) с получением метил-2-бром-5-фтор-4-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]бензоата (3,90 г, 11,3 ммоль, 56,6% выход) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для  $C_{14}H_{18}BrFNO_3$  (M+H)<sup>+</sup> = 346,0; полученное значение: 346,0.  
*Стадия 2: метил-5-фтор-4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-винилбензоат*



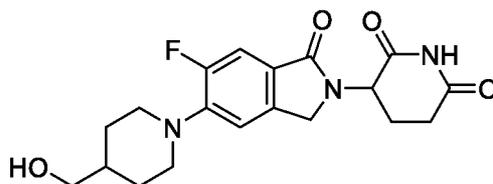
**[676]** Смесь 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (1,07 г, 6,93 ммоль),  $K_3PO_4$  (3,68 г, 17,33 ммоль) и метил 2-бром-5-фтор-4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)бензоата (2,00 г, 5,78 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и воде (10 мл) перемешивали при 70 °С в атмосфере  $N_2$  в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали ЕА (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (РЕ/ЕА=2/1) с получением требуемого продукта (1,00 г, 3,41 ммоль, выход 59,0%). Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для  $C_{16}H_{20}FNO_3$  (M+H)<sup>+</sup> = 294,1; полученное значение: 294,2.

*Стадия 3: 1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-карбальдегид*



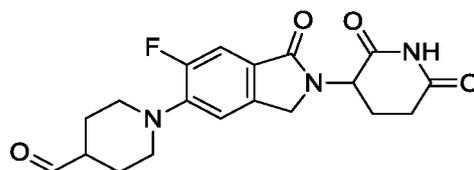
**[677]** К перемешиваемому раствору метил-5-фтор-4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-2-винилбензоата (1,00 г, 3,41 ммоль) в DCM (20 мл), добавляли  $O_3$  при -65 °С. Через 10 минут реакционная смесь окрасилась в синий цвет.  $O_3$  удаляли и продолжали вводить  $O_2$  еще 10 мин., затем добавляли диметилсульфан (6 капель) и полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 1 ч при комн. темп. Летучие вещества удаляли и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (РЕ/ЕА=2/1) с получением желаемого продукта (280 мг, 0,95 ммоль, выход 27,8%). Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для  $C_{15}H_{19}FNO_4$  (M+H)<sup>+</sup> = 296,1; полученное значение: 296,1.

*Стадия 4: 3-(6-фтор-5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион*



**[678]** Раствор 1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-карбальдегида (350 мг, 1,19 ммоль), 3-аминопиперидин-2,6-диона гидрохлорида (234 мг, 1,42 ммоль), DIEA (0,32 мл, 1,92 ммоль) и AcOH (0,64 мл, 11,12 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (754 мг, 3,56 ммоль). Через 16 ч смесь очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкм, 100 А, 80 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% TFA)/ACN при скорости потока: 50 мл/мин с получением требуемого продукта (120 мг, 0,32 ммоль, выход 27,0%). Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 376,2; полученное значение: 376,0.

*Стадия 5: 1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-карбальдегид*



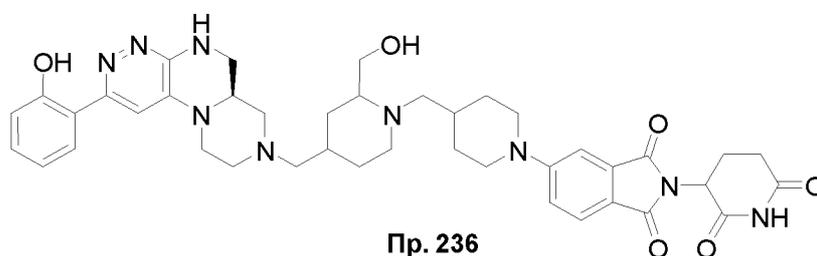
**[679]** К перемешиваемому раствору 3-(6-фтор-5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (70 мг, 0,19 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (119 мг, 0,28 ммоль) при комнатной температуре. Через 2 часа добавляли насыщ. водный раствор NaHCO<sub>3</sub> и полученную смесь экстрагировали EA (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили и концентрировали с получением неочищенного продукта. Его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 374,1; полученное значение: 374,2.

*Стадия 6: 3-(6-фтор-5-(4-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиримидин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион*

**[680]** Раствор (S)-2-(8-(пиперидин-4-илметил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиримидин-2-ил)фенола (24 мг, 0,06 ммоль), DIEA (0,04 мл, 0,48 ммоль), AcOH (0,09 мл, 1,61 ммоль) и 1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-карбальдегида (60,0 мг, 0,16 ммоль) в DMF

(3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли натрия триацетоксиборгидрид (102 мг, 0,48 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкм, 100 А, 40 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% TFA)/ACN при скорости потока: 50 мл/мин с получением требуемого продукта (21 мг, 0,028 ммоль, выход 17,4%) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>40</sub>H<sub>49</sub>FN<sub>9</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 738,4; полученное значение: 738,2.

**Пример 236.** 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(2-(гидроксиметил)-4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион



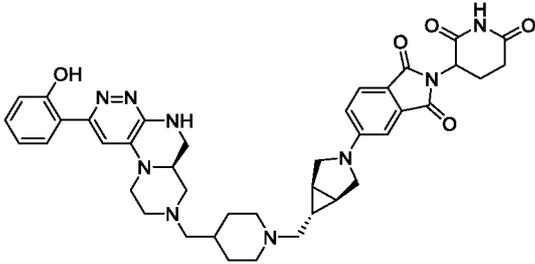
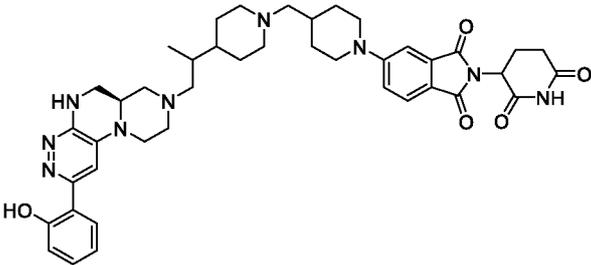
**[681]** К раствору 2-(((6aS)-8-(2-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил)метил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (28,0 мг, 0,07 ммоль) и 1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-карбальдегида (43,0 мг, 0,12 ммоль в DMF (2 мл) добавляли AcOH (0,04 мл, 0,70 ммоль) при 35 °С. Через 2 часа добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (43,4 мг, 0,20 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение дополнительных 2 ч. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкм, 100 А, 80 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% TFA)/MeCN при скорости потока: 50 мл/мин с получением требуемого продукта (20,8 мг, 0,023 ммоль, 34,3% выход) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>41</sub>H<sub>50</sub>N<sub>9</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 764,4; полученное значение: 764,4.

**Примеры 154 и 249**

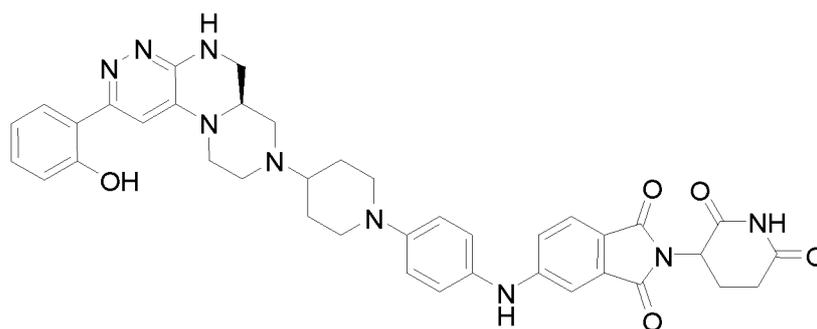
**[682]** Примеры в таблице 32 получали с использованием процедуры, описанной в синтезе примера 236, с соответствующими промежуточными соединениями.

**Таблица 32. Примеры 154 и 249**

Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ. знач.(M+H) <sup>+</sup> м/з

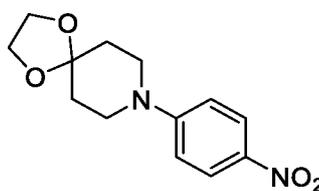
<p>154</p>	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	<p>732,4</p>	<p>732,4</p>
<p>249</p>	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-(1-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пропан-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	<p>762,4</p>	<p>762,2</p>

**Пример 240. 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил) фенил)амино)изоиндолин-1,3-дион**



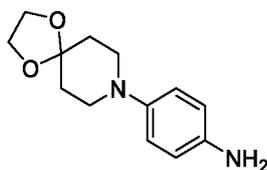
Пр. 240

*Стадия 1: 8-(4-нитрофенил)-1,4-диокса-8-азастиро[4.5]декан*



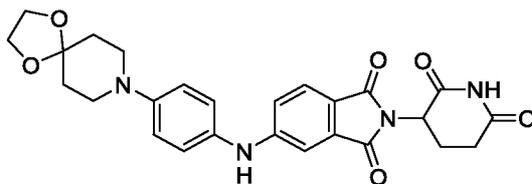
**[683]** К смеси 1-фтор-4-нитробензола (1,00 г, 7,09 ммоль) и 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан (1,22 г, 8,50 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли карбонат калия (1,96 г, 14,2 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. Затем реакционную смесь разводили водой (50 мл) и экстрагировали ЭА (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EA = 5/1) с получением 8-(4-нитрофенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декана (1,87 г, выход 99%). Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 265,1; полученное значение: 265,2.

*Стадия 2: 4-(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)анилин*



**[684]** К смеси 8-(4-нитрофенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декана (500 мг, 1,89 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли Pd/C (10%, 40,1 мг, 0,38 ммоль). Реакционный контейнер продували водородом 3 раза. Затем полученную смесь перемешивали при 20 °С в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 4-(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)анилина (550 мг, выход 95%) в виде масла. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 235,1; полученное значение: 235,2.

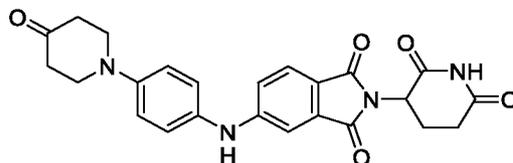
*Стадия 3: 5-(4-(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)фенил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион*



**[685]** К смеси 4-(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)анилина (100 мг, 0,43 ммоль), 5-бром-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндола-1,3-диона (144 мг, 0,43 ммоль), бифенил-2-ил (дициклогексил)фосфина (15,0 мг, 0,04 ммоль) и трет-бутоксид калия (67,1 мг, 0,60 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли палладиевый диацетат (19,5 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь барботировали азотом в течение 3 минут. Смесь перемешивали при 100 °С при микроволновом облучении в течение 1 часа. После этого реакционную смесь промывали водой (50 мл) и экстрагировали ЭА (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA = 2/1) и очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкм,

100 А, 40 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)/MeCN при скорости потока: 30 мл/мин с получением требуемого продукта (18 мг, выход 8,60%) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 491,2; полученное значение: 491,0.

*Стадия 4: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-(4-оксопиперидин-1-ил)анилино]изоиндол-1,3-дион*



**[686]** К смеси муравьиной кислоты (2,0 мл, 53,0 ммоль) в воде (5 мл) добавляли 5-(4-(1,4-диокса-8-азаспиро [4.5]декан-8-ил)фенил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (18,0 мг, 0,04 ммоль). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-(4-оксопиперидин-1-ил)анилино]изоиндола-1,3-диона (100 мг, 0,0224 ммоль, 61,0% выход). Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 447,17; полученное значение: 446,8, 464,8.

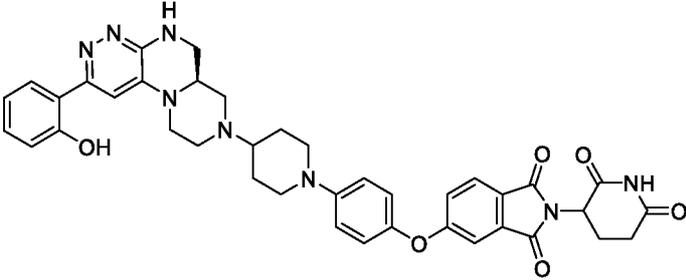
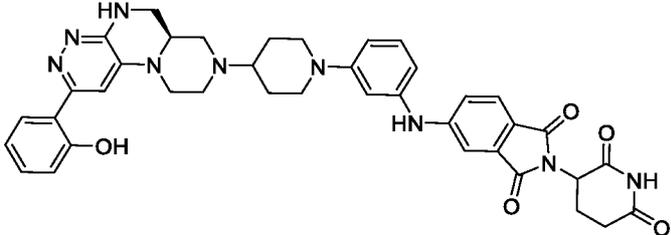
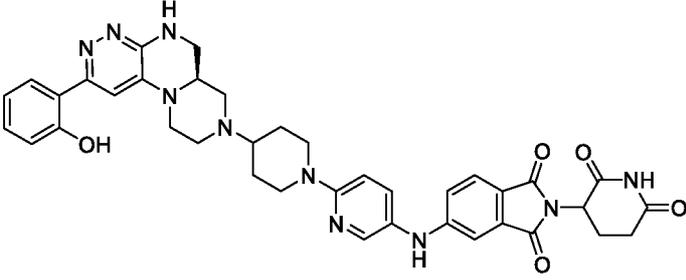
*Стадия 5: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)типеридин-1-ил)фенил)амино)изоиндолин-1,3-дион*

**[687]** К перемешиваемому раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-(4-оксопиперидин-1-ил)анилино]изоиндола-1,3-диона (15,0 мг, 0,03 ммоль) и (R)-2-(6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-2-ил)фенола (19,0 мг, 0,07 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли AcOH (10,1 мг, 0,17 ммоль) при 25 °С. Через 0,5 ч добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (21,4 мг, 0,10 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение ночи. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкм, 100 А, 40 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)/MeCN при скорости потока: 30 мл/мин с получением требуемого продукта (3,7 мг, 0,0046 ммоль, 13,7% выход) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>39</sub>H<sub>40</sub>N<sub>9</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 714,3; полученное значение: 714,1.

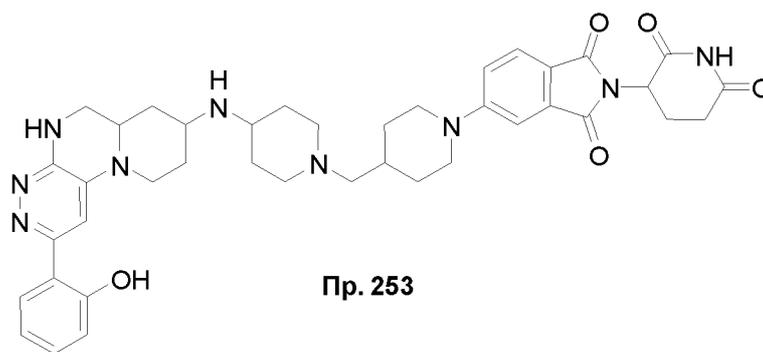
### Примеры 241, 244 и 258

**[688]** Примеры в таблице 33 получали с использованием процедуры, описанной в синтезе примера 232, с соответствующими промежуточными соединениями.

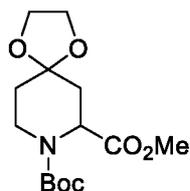
Таблица 33. Примеры 241, 244 и 258

Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ. знач.(M+H) <sup>+</sup> м/з
241	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)фенокси)изоиндолин-1,3-дион</p>	715,3	715,3
244	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил) фенил)амино)изоиндолин-1,3-дион</p>	714,3	714,3
258	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(((6-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)изоиндолин-1,3-дион</p>	715,3	715,4

**Пример 253. 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((4-((2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиридо[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)амино)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион**



*Стадия 1: 8-(трет-бутил)7-метил 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-7,8-дикарбоксилат*

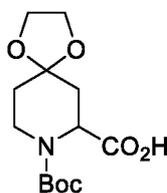


**[689]** Раствор 1-(трет-бутил) 2-метил-4-оксопиперидин-1,2-дикарбоксилата (10,0 г, 38,9 ммоль), этиленгликоля (8,44 г, 136 ммоль) и *p*-толуолсульфоновой кислоты (669 мг, 3,89 ммоль) в толуоле (150 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи.

Реакционную смесь концентрировали, разводили водой и экстрагировали DCM.

Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и очищали колоночной хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EA = 5/1) с получением требуемого продукта (6,60 г, 21,9 ммоль, 56,4% выход) в виде желтого масла. Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_6$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) = 302,2; полученное значение: 202,0 ( $\text{M}+\text{H}-100$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,79–4,97 (м, 1 H), 3,86–4,00 (м, 5 H), 3,73 (с, 3 H), 3,26–3,32 (м, 1 H), 2,04–2,38 (м, 1 H), 1,62–1,85 (м, 3 H), 1,39–1,47 (м, 9 H).

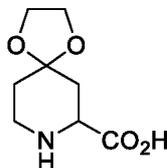
*Стадия 2: 8-(трет-бутоксикарбонил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-7-карбоновая кислота*



**[690]** Смесь 8-(трет-бутил) 7-метил 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-7,8-дикарбоксилата (6,60 г, 21,9 ммоль) и LiOH (1,84 г, 43,8 ммоль) в метаноле (36 мл) и воде (18 мл) перемешивали при 25 °С в течение ночи. Реакционную смесь экстрагировали EA. К водному слою добавляли 1 М раствор HCl для доведения pH ~4. Водный раствор экстрагировали EA. Органическую фазу высушивали с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта (5,80 г, 20,2 ммоль, выход 92,2%) в виде бесцветного масла. Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для

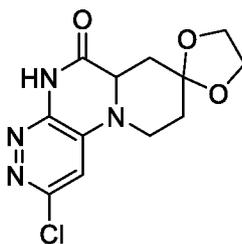
$C_{13}H_{22}NO_6$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 288,1; полученное значение: 188,0 ( $M+H-100$ ). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  4,84–5,03 (м, 1 H), 3,87–4,07 (м, 5H), 3,26–3,34 (м, 1H), 2,40 (т,  $J = 14,8$  Гц, 1H), 1,64–1,88 (м, 3 H), 1,45–1,47 (м, 9 H).

*Стадия 3: 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-7-карбоновая кислота*



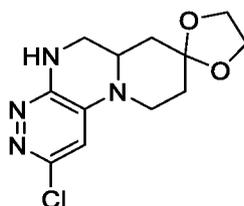
**[691]** Раствор 8-(трет-бутоксикарбонил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-7-карбоновой кислоты (5,80 г, 20,2 ммоль) и HCl в 1,4-диоксане (4 M, 35 мл) в DCM (50 мл) перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-7-карбоновой кислоты в качестве соли HCl (4,10 г, 20,2 ммоль, выход 99,8%). Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_8H_{14}NO_4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 188,1; полученное значение: 188,0.

*Стадия 4: 2-хлор-6а,7,9,10-тетрагидроспиро[пиридо[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8,2'-[1,3]диоксолан]-6(5H)-он*

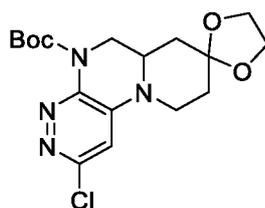


**[692]** Смесь 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-7-карбоновой кислоты (300 мг, 1,60 ммоль), 4-бром-6-хлорпиридазин-3-амин (735 мг, 3,53 ммоль) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,09 г, 6,41 ммоль) и CuI (30,5 мг, 0,16 ммоль) в DMSO (12 мл) перемешивали при 130 °С в микроволновом реакторе в течение 2 часов. Полученную смесь экстрагировали EA. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкм, 100 А, 80 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% TFA)/MeOH при скорости потока: 50 мл/мин. с получением 2-хлор-6а,7,9,10-тетрагидроспиро[пиридо[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8,2'-[1,3]диоксолана]-6(5H)-она (110 мг, 0,371 ммоль, 23,1% выход) в виде желтого твердого вещества. Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{12}H_{14}ClN_4O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 297,1; полученное значение: 297,0.

*Стадия 5: 2-хлор-5,6,6а,7,9,10-гексагидроспиро[пиридо[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8,2'-[1,3]диоксолан]*

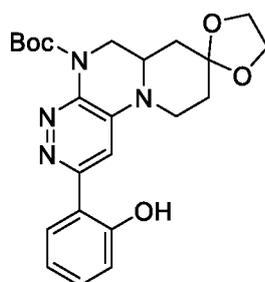


**[693]** Смесь 2-хлор-6а,7,9,10-тетрагидроспиро[пиридо[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8,2'-[1,3]диоксолана]-6(5Н)-она (760 мг, 2,56 ммоль) и  $\text{NH}_3 \cdot \text{DMS}$  (10 М, 2,56 мл, 25,6 ммоль) в THF (10 мл) перемешивали при 25 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили MeOH (2 мл), разводили водой и экстрагировали EA. Объединенные органические слои высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Фильтрат концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкм, 100 А, 80 г) с подвижной фазой:  $\text{H}_2\text{O}$  (0,1% TFA)/MeOH при скорости потока: 50 мл/мин с получением требуемого продукта (430 мг, 1,52 ммоль, выход 59,4%) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClN}_4\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) = 283,1; полученное значение: 283,0.  
*Стадия 6: трет-бутил 4'-хлорстиро[1,3-диоксолан-2,12'-1,5,6,8-тетразатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2(7),3,5-триен]-8'-карбоксилат*



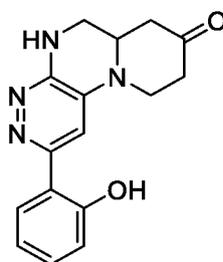
**[694]** Смесь 2-хлор-5,6,6а,7,9,10-гексагидроспиро[пиридо[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8,2'-[1,3]диоксолана](430 мг, 1,52 ммоль),  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,06 мл, 7,60 ммоль),  $\text{Boc}_2\text{O}$  (0,7 мл, 3,04 ммоль) и DMAP (19,7 мг, 0,15 ммоль) в DCM (10 мл) перемешивали при 25 °С в течение ночи. Реакционную смесь разводили DCM, промывали солевым раствором, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EA = 2/1) с получением желаемого продукта (280 мг, 0,731 ммоль, выход 48,1%) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{ClN}_4\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) = 383,2; полученное значение: 383,2.

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



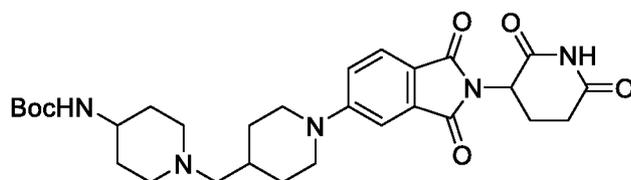
**[695]** Смесь трет-бутил 4'-хлорспиро[1,3-диоксолан-2,12'-1,5,6,8-тетразатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2(7),3,5-триен]-8'-карбоксилата (280 мг, 0,730 ммоль), 2-гидроксифенилбороновой кислоты (110 мг, 0,80 ммоль),  $K_2CO_3$  (404 мг, 2,93 ммоль) и  $Pd(dppf)_2Cl_2$  (119 мг, 0,150 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 105 °С в микроволновом реакторе в течение 2 часов. Полученную смесь экстрагировали ЕА. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили с помощью  $Na_2SO_4$  и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией на колонке с силикагелем (РЕ/ЕА = 1/1) с получением желаемого продукта (70,0 мг, 0,159 ммоль, 21,7% выход) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{23}H_{29}N_4O_5$   $(M+H)^+ = 441,2$ ; полученное значение: 441,4.

*Стадия 8: 2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиридо[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-8-он*

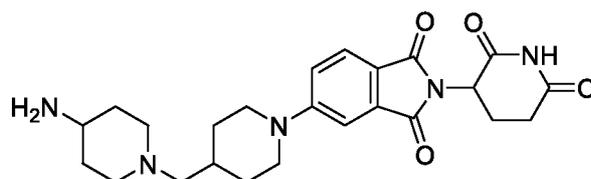


**[696]** Смесь трет-бутил-2-(2-гидроксифенил)-6а,7,9,10-тетрагидроспиро[пиридо[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-8,2'-[1,3]диоксолана]-5(6Н)-карбоксилата (10,0 мг, 0,02 ммоль) в воде (1 мл) и  $HCOOH$  (0,4 мл) перемешивали при 90 °С в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением желаемого продукта (6,40 мг, 0,0216 ммоль, выход 95,1%) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. Расчетное значение  $m/z$  при ЖХ-МС для  $C_{16}H_{17}N_4O_2$   $(M+H)^+ = 297,1$ ; полученное значение: 297,2.

*Стадия 9: трет-бутил-(1-(1-(2-(2,6-диоксотиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)типеридин-4-ил) метил)типеридин-4-ил) карбамат*



**[697]** К перемешиваемому раствору трет-бутил-N-пиперидин-4-илкарбамата (20,0 мг, 0,10 ммоль), 1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-карбальдегида (44,3 мг, 0,12 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли AcOH (30,0 мг, 0,50 ммоль) при 25 °C. Через 1 час добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (63,5 мг, 0,30 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение ночи. Летучие вещества удаляли и остаток очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкм, 100 А, 80 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% TFA)/MeOH при скорости потока: 50 мл/мин с получением желаемого продукта (62,0 мг, 0,112 ммоль, выход 44,9%) в виде коричневого твердого вещества. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 554,3; полученное значение: 554,2.  
*Стадия 10: 5-(4-(4-аминопиперидин-1-ил) метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион*



**[698]** Смесь трет-бутил-(1-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил) метил)пиперидин-4-ил) карбамата (86,0 мг, 0,16 ммоль) и TFA (0,08 мл) в DCM (2 мл) перемешивали при 25 °C в течение 3 ч. Летучие вещества удаляли и остаток очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкм, 100 А, 80 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% TFA)/MeOH при скорости потока: 50 мл/мин с получением желаемого продукта (52,0 мг, 0,115 ммоль, выход 73,8%) в виде желтого твердого вещества. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 454,2; полученное значение: 454,2.

*Стадия 11: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-((2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиридо[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-8-ил)амино) пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион*

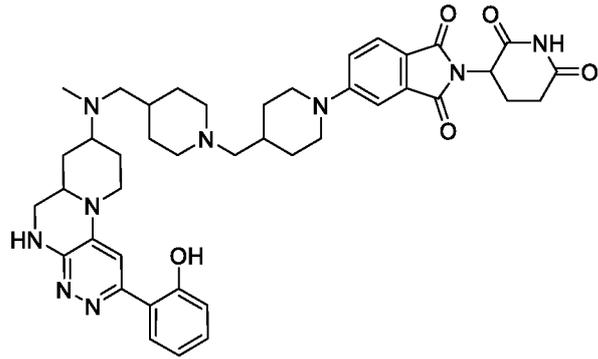
**[699]** К перемешиваемому раствору 5-(4-(4-аминопиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (10,0 мг, 0,02 ммоль), DIEA (0,01 мл, 0,04 ммоль) и 2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиридо[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-8-она (6,53 мг, 0,02 ммоль) в DMF (1 мл),

AcOH (6,62 мг, 0,11 ммоль) добавляли при 25 °С Через 4 часа добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (5,56 мг, 0,07 ммоль). Через 2 часа летучие вещества удаляли и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20–35 мкм, 100 А, 80 г) с подвижной фазой: H<sub>2</sub>O (0,1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)/MeCN при скорости потока: 50 мл/мин с получением требуемого продукта (1,79 мг, 0,00171 ммоль, выход 7,78%) в виде желтого твердого вещества. Расчетное значение м/з при ЖХ-МС для C<sub>40</sub>H<sub>48</sub>N<sub>9</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup> = 734,4; полученное значение: 734,2.

### Пример 254

[700] Пример в таблице 34 получали с использованием процедуры, описанной в синтезе примера 253, с соответствующими промежуточными соединениями.

**Таблица 34. Пример 254**

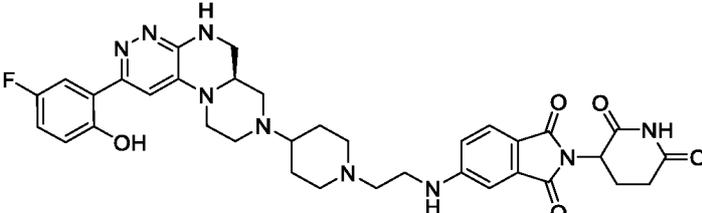
Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ. знач.(M+H) <sup>+</sup> м/з
254	 <p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((4-((2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиридо[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)(метил)амино)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>	762,4	762,2

### Пример 242

[701] Пример в таблице 35 получали с использованием процедуры, описанной в синтезе примера 219, с соответствующими промежуточными соединениями.

**Таблица 35. Пример 242**

Пример	Структура/название	Расч.зн. (M+H) <sup>+</sup> м/з	Получ. знач.(M+H) <sup>+</sup> м/з
242		684,3	683,9

	 <p data-bbox="343 392 1045 560">2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((2-(4-((S)-2-(5-фтор-2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этил)амино)изоиндолин-1,3-дион</p>		
--	---	--	--

### Пример А. Исследования ферментативной активности и цитотоксичности

#### Титрование соединений и клеточная культура

**[702]** Соединения растворяли в DMSO с получением 10 мМ исходного раствора и дополнительно готовили серии 3-кратных разведений, поддерживая наивысшую концентрацию 10 мкМ. Клетки NCIH1693 и NCIH520 поддерживали в среде PRMI1640 (Corning Cellgro, № по кат.: 10-040-CV) с добавлением 10% об./об. FBS (GE Healthcare, № по кат.: SH30910.03) путем разделения 1 : 3 два раза в неделю.

*Значения  $DC_{50}$  деградации белка SMACRA2 и SMARCA4 в клетках NCIH1693 и NCIH520, полученные с помощью Вестерн-анализа в клетках (ICW).*

**[703]** Клетки обрабатывали трипсином, высевали в 384-луночные планшеты по 30 тысяч клеток на лунку и оставляли для роста в течение 1–2 часов при 37 °С. В клетки добавляли 3-кратные последовательные разведения соединений из 0,5 мМ раствора по 8 точкам (с использованием цифрового диспенсера D300-Тесан, поддерживая наибольшую концентрацию 1 мкМ и нормализацию DMSO при максимальном распределенном объеме). Планшеты инкубировали при 37 °С в течение ночи (максимум 18 часов). Клетки, инкубированные с DMSO, использовали в качестве контроля носителя.

**[704]** Для проведения клеточного вестерн-анализа среду удаляли из всех лунок, оставляя клетки прикрепленными к поверхности. После удаления среды клетки фиксировали в планшетах 40 мкл 4% формальдегида, инкубируя при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем пермеабелизировали промывочным буфером (1X PBS с 0,1% Triton X-100), промывая планшет 5 раз по 50 мкл/лунку. Перед мечением первичными антителами клетки блокировали, добавляя 30 мкл/лунку блокирующего буфера (блокирующий буфер Licor Odyssey PBS #927-40000), в течение 30 минут при комнатной температуре. Для измерения белков SMARCA2 или SMARCA4 клетки метили антителами против SMARCA2 или SMACRA4 (Cell Signaling BRM #11966S 1:800, Cell Signaling BRG

#49360S 1:800), разведенными в блокирующем буфере Li-Cor Odyssey-PBS №927-40000, в количестве 20 мкл/лунку с последующей инкубацией в течение ночи при 4 °С.

**[705]** На следующий день планшеты промывали 50 мкл/лунку промывочного буфера 5 × 5 минут для удаления всех избытков первичного антитела, а затем в каждую лунку добавляли 20 мкл смеси вторичных антител и флуоресцентного ДНК-специфического красителя (козье антитело к кроличьему антителу, разведенное 1 : 500 и меченное IRDye-800CW № 92632211 и DRAQ5™ 1 : 2000- № ab108410). Планшеты инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре при осторожном встряхивании. Клетки промывали 5 раз промывочным буфером по 50 мкл/лунку с последней промывкой деионизированной водой, а затем сушили в течение 10 минут в термостате при 37 °С перед сканированием. Планшеты сканировали с использованием системы визуализации Li-Cor Odyssey CLx для получения интегрированной интенсивности при 700 нм и 800 нм. Сигналы SMARCA нормализовали по общему количеству клеток, а затем эти нормализованные значения использовали для расчета процентной деградации относительно контроля DMSO и максимального ингибирования. DC<sub>50</sub> были рассчитаны с использованием программы GraphPad Prism4 на основе сигмоидального уравнения доза-эффект ([ингибитор] против нормализованного ответа — переменный наклон).

**[706]** Результаты анализа методом вестерн-блоттинга приведены ниже в таблице 36. В таблице 36 значение DC<sub>50</sub>/D<sub>max</sub>% (SM2\_H520) относится к степени деградации SMARCA2/максимальной деградации SMARCA2 в пределах концентраций в клетках H520, а DCDC<sub>50</sub>/D<sub>max</sub>% (SM4\_H520) относится к степени деградации SMARCA4/максимальной деградации SMARCA4 в концентрациях, протестированных в клетках H520.

**[707]** В таблице 36 A = DC<sub>50</sub><0,1 мкМ и B = 0,1 мкМ ≤ DC<sub>50</sub><1 мкМ. В таблице 3 A = D<sub>max</sub>>75% и B = 50%<D<sub>max</sub>≤75%. В таблице 3 NA — неприменимо.

**Таблица 36. Биологические данные для примера А**

<b>Пример</b>	<b>DC<sub>50</sub>/D<sub>max</sub>% (SM2_H520)</b>	<b>DC<sub>50</sub>/D<sub>max</sub>% (SM4_H520)</b>
<b>1</b>	A/A	A/A
<b>2</b>	A/A	A/A
<b>3</b>	A/A	A/A
<b>4</b>	A/A	A/A
<b>5</b>	A/A	A/A
<b>6</b>	A/A	A/A

7	A/A	A/A
8	A/A	A/A
9	A/A	A/B
10	A/A	A/B
11	A/A	A/A
12	A/A	A/B
13	A/A	A/A
14	A/A	A/A
15	A/B	NA
16	A/A	A/B
17	A/A	A/A
18	A/A	A/A
19	A/A	A/A
20	A/A	A/A
21	A/A	A/A
22	A/A	A/A
23	A/A	NA

### **Пример В. Анализ деградации SMARCA2 HiBiT и SMARCA4 HiBiT**

#### *Получение нокаутных клеток SMARCA2/4-HiBiT*

**[702]** Нокаут пептида HiBiT SMARCA2 в клетках HEK293T, экспрессирующих LgBiT, выполняли с помощью CRISPR-опосредованной системы мечения, как описано Promega. Гомозиготный нокаут HiBiT на С-конце SMARCA2 был подтвержден секвенированием по Сэнгеру. Моноклональные клетки HeLa с нокаутом SMARCA2-HiBiT (CS302366) и моноклональные клетки HeLa с нокаутом SMARCA4-HiBiT (CS3023226) были приобретены у Promega. Гетерозиготный нокаут HiBiT был подтвержден секвенированием по Сэнгеру как в моноклональных клетках SMARCA2-HiBiT, так и в SMARCA4-HiBiT.

#### *Анализ деградации SMARCA2 HiBiT и SMARCA4 HiBiT в клетках HeLa*

**[703]** Наносят аликвоту 10 мкл подготовленных клеток HeLa-SMARCA2-HiBiT или HeLa-SMARCA4-HiBiT (соотношение клеток : трипановый синий 1 : 1 (№ 1450013, Bio-Rad)) на счетную камеру для подсчета клеток (#145-0011, Bio-Rad) и определяют плотность клеток и жизнеспособность клеток с помощью счетчика клеток (TC20, Bio-Rad). Удаляют соответствующий объем ресуспендированных клеток из колбы для культивирования, чтобы вместить 2500 клеток/лунка при 20 мкл/лунка. Переносят клетки HeLa-HiBiT в коническую емкость 50 мл (№ 430290, Corning). Центрифугируют при 1000 об/мин в

течение 5 мин с использованием настольной центрифуги (SPINCHRON15, Beckman). Удаляют супернатант и ресуспендируют клеточный осадок в модифицированной среде для культивирования клеток EMEM (№ 30-2003, ATCC), содержащей 10% FBS (F2422-500ML, Sigma) и 1X пенициллин/стрептомицин (200 г/л) (30-002-CI, Corning) до плотности клеток 125 000 клеток/мл. Наносят по 20 мкл ресуспендированных клеток HeLa-HiBit на лунку в 384-луночный планшет, обработанный TC (№ 12-565-343, Thermo Scientific), используя стандартную кассету (№ 50950372, Thermo Scientific) на Multidrop Combi (№ 5840310, Thermo Scientific) в ламинарный бокс. Добавляют испытуемые соединения в планшеты с помощью цифрового дозатора жидкости (D300E, Tecan). Инкубируют планшеты во влажном инкубаторе для тканевых культур при 37 °C в течение 18 часов. Добавляют 20 мкл подготовленного буфера для обнаружения Nano-Glo® HiBiT Lytic (N3050, Promega) в каждую лунку 384-луночного планшета, используя кассету для маленьких пробирок (№ 24073295, Thermo Scientific) на Multidrop Combi, инкубируют при комнатной температуре в течение 30–60 мин. Считывают планшеты на устройстве для считывания микропланшетов (Envision 2105, PerkinElmer), используя 384-луночный режим сверхчувствительной люминесценции. Файлы необработанных данных и составные информационные отчеты переносятся в централизованное озеро данных и подвергаются деконволюции с использованием автоматизированных сценариев, разработанных TetraScience, Inc. Анализ данных, подгонка кривых и составление отчетов выполняются в Dotmatics Informatics Suite с использованием модуля Screening Ultra.

**[704]** Результаты обобщены ниже в таблице 37. В таблице 37 А — IC<sub>50</sub> или DC<sub>50</sub> < 0,01 мкМ; В = 0,01 мкМ = IC<sub>50</sub> или DC<sub>50</sub> < 0,1 мкМ; С = 0,1 мкМ ≤ IC<sub>50</sub> или DC<sub>50</sub> < 1 мкМ; D = IC<sub>50</sub> или DC<sub>50</sub> ≥ 1 мкМ; или А = D<sub>max</sub> > 85% ; В = 75% < D<sub>max</sub> ≤ 85% ; С = 50% < D<sub>max</sub> ≤ 75% ; D = D<sub>max</sub> ≤ 50%.

**Таблица 37. Биологические данные для примера В**

№ примера	HeLa_HiBit-SM2 DC <sub>50</sub> (нМ)	HeLa-HiBit-SM2 D <sub>max</sub> (%)	HeLa-HiBit-SM4 DC <sub>50</sub> (нМ)	HeLa-HiBit-SM4 D <sub>max</sub> (%)
24	A	A	A	B
25	A	A	A	B
26	A	A	A	A
27	A	C	A	C
28	A	A	A	B
29	A	A	A	A

№ прим ера	HeLa_HiBit-SM2 DC <sub>50</sub> (нМ)	HeLa-HiBit-SM2 Dmax (%)	HeLa-HiBit-SM4 DC <sub>50</sub> (нМ)	HeLa-HiBit-SM4 Dmax (%)
30	A	A	A	A
31	A	A	A	A
32	A	A	A	A
33	A	A	A	B
34	A	A	A	A
35	A	B	A	C
36	A	A	A	B
37	A	A	A	A
38	A	A	A	A
39	A	A	A	C
40	A	C	A	C
41	A	A	A	A
42	A	A	A	C
43	A	A	A	C
44	A	B	A	C
45	A	A	A	A
46	A	A	A	A
47	A	A	A	C
48	A	A	A	B
49	A	A	A	B
50	A	A	A	B
51	A	A	A	C
52	A	A	A	B
53	A	B	A	C
54	A	B	B	C
55	B	C	B	B
56	A	C	B	B
57	A	C	A	D
58	A	C	B	D
59	A	B	B	B
60	A	D	A	D
61	A	D	A	D
62	A	A	A	A

№ прим ера	HeLa_HiBit-SM2 DC <sub>50</sub> (нМ)	HeLa-HiBit-SM2 Dmax (%)	HeLa-HiBit-SM4 DC <sub>50</sub> (нМ)	HeLa-HiBit-SM4 Dmax (%)
63	A	A	A	A
64	A	A	A	B
65	A	A	A	A
66	A	A	A	A
67	A	C	A	C
68	A	A	B	A
69	A	A	A	A
70	A	A	A	A
71	A	B	A	B
72	A	B	A	C
73	A	B	A	C
74	A	A	A	A
75	A	B	A	B
76	A	A	A	A
77	A	A	A	A
78	A	A	A	A
79	A	B	A	B
80	A	A	A	A
81	A	B	A	B
82	A	B	A	C
83	A	A	A	B
84	A	A	A	B
85	A	A	A	B
86	A	A	B	C
87	A	B	B	B
88	A	A	A	A
89	A	B	A	C
90	A	C	B	C
91	A	A	B	C
92	A	A	A	B
93	A	A	A	A
94	A	C	A	C
95	A	A	A	B

№ прим ера	HeLa_HiBit-SM2 DC <sub>50</sub> (нМ)	HeLa-HiBit-SM2 Dmax (%)	HeLa-HiBit-SM4 DC <sub>50</sub> (нМ)	HeLa-HiBit-SM4 Dmax (%)
96	A	C	B	D
97	A	B	B	C
98	A	B	A	A
99	A	A	B	B
100	A	B	B	B
101	A	B	B	B
102	A	A	A	B
103	A	B	B	B
104	A	A	A	B
105	A	A	A	A
106	A	A	A	B
107	A	A	B	B
108	A	A	A	A
109	A	A	A	A
110	A	A	B	B
111	A	C	B	C
112	A	A	A	B
113	A	D	B	C
114	A	A	A	B
115	A	C	A	C
116	A	B	A	C
117	A	B	B	D
118	A	A	B	A
119	A	A	A	A
120	A	A	B	A
121	A	A	B	B
122	B	A	B	B
123	A	B	A	B
124	A	C	A	C
125	A	B	A	B
126	A	A	A	B
127	A	A	A	B
128	A	A	A	A

№ прим ера	HeLa_HiBit-SM2 DC <sub>50</sub> (нМ)	HeLa-HiBit-SM2 Dmax (%)	HeLa-HiBit-SM4 DC <sub>50</sub> (нМ)	HeLa-HiBit-SM4 Dmax (%)
129	A	A	A	A
130	A	A	A	A
131	A	A	A	A
132	A	A	A	B
133	A	C	A	C
134	A	B	A	C
135	A	B	A	C
136	A	A	A	A
137	A	C	B	C
138	A	A	A	A
139	A	A	A	A
140	A	B	A	B
141	A	B	B	C
142	A	B	B	C
143	A	A	B	B
144	A	B	A	B
145	A	B	B	B
146	A	A	A	A
147	A	A	A	A
148	A	A	A	A
149	A	C	B	C
150	A	A	A	A
151	A	B	B	C
152	A	C	A	C
153	A	C	B	B
154	A	C	A	C
155	A	A	A	A
156	B	B	B	C
157	A	B	B	C
158	A	A	A	A
159	A	A	A	C
160	A	B	A	C
161	A	A	A	A

№ прим ера	HeLa_HiBit-SM2 DC <sub>50</sub> (нМ)	HeLa-HiBit-SM2 Dmax (%)	HeLa-HiBit-SM4 DC <sub>50</sub> (нМ)	HeLa-HiBit-SM4 Dmax (%)
162	A	A	A	A
163	A	A	A	A
164	A	A	A	B
165	A	B	A	B
166	A	A	A	A
167	A	A	A	A
168	A	A	A	B
169	A	B	B	B
170	A	A	A	A
171	A	A	A	A
172	A	B	A	C
173	A	B	B	C
174	A	A	A	A
175	A	A	A	A
176	A	A	B	C
177	A	A	A	C
178	A	A	A	B
179	A	C	A	C
180	A	B	A	B
181	A	A	A	A
182	A	A	B	C
183	A	A	A	B
184	A	A	A	A
185	A	B	A	C
186	A	B	A	C
187	A	C	A	C
188	A	A	A	B
189	A	B	A	B
190	A	B	A	B
191	A	C	B	B
192	A	C	A	D
193	A	B	B	C
194	A	A	A	B

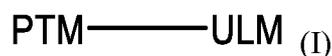
№ прим ера	HeLa_HiBit-SM2 DC <sub>50</sub> (нМ)	HeLa-HiBit-SM2 Dmax (%)	HeLa-HiBit-SM4 DC <sub>50</sub> (нМ)	HeLa-HiBit-SM4 Dmax (%)
195	A	C	B	C
196	A	B	B	C
197	A	A	A	B
198	A	A	A	C
199	A	A	A	C
200	A	B	A	C
201	A	A	A	A
202	A	A	B	B
203	A	A	A	A
204	A	B	B	B
205	A	A	B	B
206	A	A	B	C
207	A	C	B	D
208	A	B	A	C
209	A	A	A	A
210	A	A	A	B
211	A	A	A	A
212	A	A	A	A
213	A	A	A	A
214	A	B	A	C
215	A	C	B	C
216	A	A	A	C
217	A	A	A	A
218	A	A	A	B
219	A	C	B	D
220	A	B	A	B
221	A	B	A	C
222	A	C	C	D
223	A	B	A	B
224	A	B	A	B
225	A	A	A	A
226	A	A	A	B
227	A	C	B	C

№ прим ера	HeLa_HiBit-SM2 DC <sub>50</sub> (нМ)	HeLa-HiBit-SM2 Dmax (%)	HeLa-HiBit-SM4 DC <sub>50</sub> (нМ)	HeLa-HiBit-SM4 Dmax (%)
228	A	A	A	A
229	A	A	A	A
230	A	A	A	A
231	A	A	A	A
232	A	A	A	A
233	A	A	A	A
234	A	A	A	A
235	A	A	A	A
236	A	A	A	B
237	A	A	A	B
238	A	A	A	B
239	A	A	A	C
240	A	B	A	B
241	A	C	B	B
242	A	A	A	A
243	A	A	A	A
244	A	B	B	B
245	A	C	B	C
246	A	B	A	C
247	A	A	A	A
248	A	A	A	A
249	A	A	A	A
250	A	A	A	A
251	A	A	A	A
252	A	A	A	A
253	A	C	B	C
254	A	C	B	B
255	B	B	C	D
256	B	C	B	C
257	A	A	A	A
258	A	C	B	C
258	A	A	A	B
259	A	A	A	B

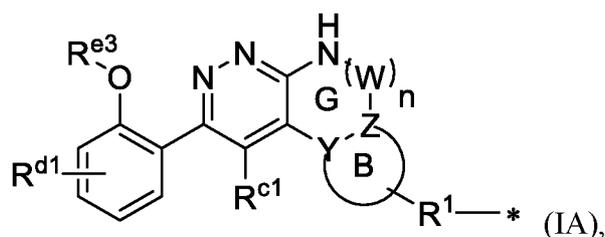
№ прим ера	HeLa_HiBit-SM2 DC <sub>50</sub> (нМ)	HeLa-HiBit-SM2 Dmax (%)	HeLa-HiBit-SM4 DC <sub>50</sub> (нМ)	HeLa-HiBit-SM4 Dmax (%)
260	A	B	B	B
261	A	A	B	B
262	A	A	A	A
263	A	D	B	D
264	A	A	A	B
265	A	B	B	B
266	A	A	A	A
267	A	A	A	B
268	A	B	A	C
269	A	B	B	C
270	A	A	A	A
271	A	A	A	A
272	A	A	B	B
273	A	A	A	B
274	A	A	A	C
275	A	B	A	B
276	A	A	A	A
277	A	A	A	C
278	A	A	A	A
279	A	A	A	C
280	A	A	A	B
281	A	B	B	D
282	A	A	A	B

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемые соли или сольваты, при этом РТМ представляет собой фрагмент формулы IA:



при этом

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

\* представляет собой точку присоединения к ULM;

$n = 0-3$ ;

каждый W независимо представляет собой необязательно замещенный  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$  или  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ; где, когда  $n = 2$  или  $3$ , только один W представляет собой  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$  или  $-\text{S}(\text{O})_2-$  и другие W представляют собой  $-\text{CH}_2-$  или замещенный  $-\text{CH}_2-$ ;

$R^{c1}$  и  $R^{d1}$  независимо представляют собой H, D, галоген,  $\text{C}_{1-3}$  алкил,  $\text{C}_{1-3}$  галогеналкил или  $\text{C}_{1-4}$  алкоксил;

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

Каждый из Z и Y независимо представляет собой N;  $\text{CR}^h$ , где  $R^h = \text{H}$  или отсутствует; или, если  $R^1$  присоединен к Z, то Z представляет собой C, а Y представляет собой N или  $\text{CR}^h$ , где  $R^h$  представляет собой H; или если  $R^1$  присоединен к Y, то Y представляет собой C и Z представляет собой N или  $\text{CR}^h$ , где  $R^h$  представляет собой H;

B представляет собой необязательно замещенное 5–7-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 5–7-членное гетероарильное кольцо или необязательно замещенное 5–7-членное гетероциклическое кольцо, где кольцо B конденсировано с кольцом G через Y и Z; и ULM представляет собой небольшую молекулу, связывающую убиквитинлигазу E3, которая связывает убиквитинлигазу E3 Cereblon.

2. Соединение по п. 1, в котором  $R^1$  представляет собой ковалентную связь.

3. Соединение по п. 1, в котором  $R^1$  представляет собой химический фрагмент, представленный формулой:



где:

$q$  представляет собой целое число от 1 до 14;

каждый  $A$  независимо выбран из группы, состоящей из связи,  $CR^{1a}R^{1b}$ ,  $O$ ,  $S$ ,  $SO$ ,  $SO_2$ ,  $NR^{1c}$ ,  $SO_2NR^{1c}$ ,  $SONR^{1c}$ ,  $SO(=NR^{1c})$ ,  $SO(=NR^{1c})NR^{1d}$ ,  $CONR^{1c}$ ,  $NR^{1c}CONR^{1d}$ ,  $NR^{1c}C(O)O$ ,  $NR^{1c}SO_2NR^{1d}$ ,  $CO$ ,  $CR^{1a}=CR^{1b}$ ,  $C\equiv C$ ,  $SiR^{1a}R^{1b}$ ,  $P(O)R^{1a}$ ,  $P(O)OR^{1a}$ ,  $(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}O(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}S(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}NR(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$ ,  $NR^{1c}C(=NCN)NR^{1d}NR^{1c}C(=NCN)$ ,  $NR^{1c}C(=CNO_2)NR^{1d}$ , 3–11-членного циклоалкила, необязательно замещенного 0–6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ , 3–11-членного гетероциклила, необязательно замещенного 0–6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ , арила, необязательно замещенного 0–6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ , гетероарила, необязательно замещенного 0–6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ ,

где  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$  и  $R^1$  каждый независимо представляют собой  $-H$ ,  $D$ ,  $-$ галоген,  $-C_1$ - $C_8$ алкил,  $-O$ - $C_1$ - $C_8$ алкил,  $-C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $-S$ - $C_1$ - $C_8$ алкил,  $-NHC_1$ - $C_8$ алкил,  $-N(C_1$ - $C_8$ алкил) $_2$ , 3–11-членный циклоалкил, арил, гетероарил, 3–11-членный гетероциклил,  $-O$ - $(3$ -11-членный циклоалкил),  $-S$ - $(3$ -11-членный циклоалкил),  $NH$ - $(3$ -11-членный циклоалкил),  $N(3$ -11-членный циклоалкил) $_2$ ,  $N$ - $(3$ -11-членный циклоалкил) ( $C_1$ - $C_8$ алкил),  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_2C_1$ - $C_8$ алкил,  $SO(NH)C_1$ - $C_8$ алкил,  $P(O)(OC_1$ - $C_8$ алкил) $(C_1$ - $C_8$ алкил),  $-P(O)(OC_1$ - $C_8$ алкил) $_2$ ,  $-C\equiv C$ - $C_1$ - $C_8$ алкил,  $-C\equiv CH$ ,  $-CH=CH(C_1$ - $C_8$ алкил),  $-C(C_1$ - $C_8$ алкил) $=CH(C_1$ - $C_8$ алкил),  $-C(C_1$ - $C_8$ алкил) $=C(C_1$ - $C_8$ алкил) $_2$ ,  $-Si(OH)_3$ ,  $-Si(C_1$ - $C_8$ алкил) $_3$ ,  $-Si(OH)(C_1$ - $C_8$ алкил) $_2$ ,  $-C(O)C_1$ - $C_8$ алкил,  $-CO_2H$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-NO_2$ ,  $-SF_5$ ,  $-SO_2NHC_1$ - $C_8$ алкил,  $-SO_2N(C_1$ - $C_8$ алкил) $_2$ ,  $-SO(NH)NHC_1$ - $C_8$ алкил,  $-SO(NH)N(C_1$ - $C_8$ алкил) $_2$ ,  $SONHC_1$ - $C_8$ алкил,  $-SON(C_1$ - $C_8$ алкил) $_2$ ,  $-CONHC_1$ - $C_8$ алкил,  $-CON(C_1$ - $C_8$ алкил) $_2$ ,  $-N(C_1$ - $C_8$ алкил) $CONH(C_1$ - $C_8$ алкил),  $-N(C_1$ - $C_8$ алкил) $CON(C_1$ - $C_8$ алкил) $_2$ ,  $-NHCONH(C_1$ - $C_8$ алкил),  $-NHCON(C_1$ - $C_8$ алкил) $_2$ ,  $-NHCONH_2$ ,  $-N(C_1$ - $C_8$ алкил) $SO_2NH(C_1$ - $C_8$ алкил),  $-N(C_1$ - $C_8$ алкил) $SO_2N(C_1$ - $C_8$ алкил) $_2$ ,  $-NHSO_2NH(C_1$ - $C_8$ алкил),  $-NHSO_2N(C_1$ - $C_8$ алкил) $_2$  или  $-NHSO_2NH_2$ ; и

где  $R^{1a}$  или  $R^{1b}$ , каждый независимо, может быть необязательно связан с другими группами с образованием циклоалкильного и/или гетероциклильного фрагмента, необязательно замещенного 0–4 группами  $R^{1c}$ .

4. Соединение по п. 3, в котором  $q = 5$  и  $R^1$  представляет собой химический фрагмент, представленный формулами:  $-A_1-A_2-A_3-A_4-A_5-$ ; где:

каждый  $A_1$ ,  $A_3$  и  $A_5$  независимо выбран из группы, состоящей из связи,  $(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}O(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}S(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}NR^{1c}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}SO(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}SO_2(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}SO_2NR^{1c}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}SONR^{1c}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}SO(=NR^{1c})(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}SO(=NR^{1c})NR^{1d}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}CONR^{1c}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}C(O)O(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}NR^{1c}CONR^{1d}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}NR^{1c}C(O)O(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}NR^{1c}SO_2NR^{1d}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}C(O)(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}CR^{1a}=CR^{1b}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}C\equiv C(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}SiR^{1a}R^{1b}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}P(O)R^{1a}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}P(O)OR^{1a}(CR^{1a}R^{1b})_{0-4}$ ,  $(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$ , необязательно замещенного 3–11-членного циклоалкила, 3–11-членного гетероциклила, арила и гетероарила;

каждый из  $A_2$  и  $A_4$  независимо выбран из группы, состоящей из связи,  $(CR^{1a}R^{1b})_{1-4}$ , необязательно замещенного 3–11-членного циклоалкила, 3–11-членного гетероциклила, арила и гетероарила ;

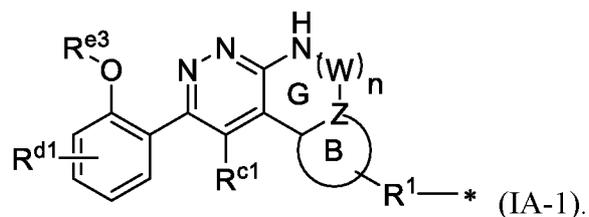
$R^{1a}$  и  $R^{1b}$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из  $-H$ ,  $D$ , -галогена,  $-C_{1-8}$ алкила,  $-O-C_{1-8}$ алкила,  $-C_{1-8}$ галогеналкила,  $-S-C_{1-8}$ алкила,  $-NHC_{1-8}$ алкила,  $-N(C_{1-8}$ алкила) $_2$ , 3–11-членного циклоалкила, арила, гетероарила, 3–11-членного гетероциклила,  $-O-(3-11-членного\ циклоалкила)$ ,  $-S-(3-11-членного\ циклоалкила)$ ,  $NH-(3-11-членного\ циклоалкила)$ ,  $N(3-11-членного\ циклоалкила)_2$ ,  $N-(3-11-членного\ циклоалкила)$  ( $C_{1-8}$ алкила),  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_2C_{1-8}$ алкила,  $SO(NH)C_{1-8}$ алкила,  $P(O)(OC_{1-8}алкила)(C_{1-8}алкила)$ ,  $-P(O)(OC_{1-8}алкила)_2$ ,  $-C\equiv C-C_{1-8}алкила$ ,  $-C\equiv CH$ ,  $-CH=CH(C_{1-8}алкила)$ ,  $-C(C_{1-8}алкила)=CH(C_{1-8}алкила)$ ,  $-C(C_{1-8}алкила)=C(C_{1-8}алкила)_2$ ,  $-Si(OH)_3$ ,  $-Si(C_{1-8}алкила)_3$ ,  $-Si(OH)(C_{1-8}алкила)_2$ ,  $-C(O)C_{1-8}алкила$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SF_5$ ,  $-SO_2NHC_{1-8}алкила$ ,  $-SO_2N(C_{1-8}алкила)_2$ ,  $-SO(NH)NHC_{1-8}алкила$ ,  $-SO(NH)N(C_{1-8}алкила)_2$ ,  $-SONHC_{1-8}алкила$ ,  $-SON(C_{1-8}алкила)_2$ ,  $-CONHC_{1-8}алкила$ ,  $-CON(C_{1-8}алкила)_2$ ,  $-N(C_{1-8}алкила)CONH(C_{1-8}алкила)$ ,  $-N(C_{1-8}алкила)CON(C_{1-8}алкила)_2$ ,  $-NHCONH(C_{1-8}алкила)$ ,  $-NHCON(C_{1-8}алкила)_2$ ,  $-NHCONH_2$ ,  $-N(C_{1-8}алкила)SO_2NH(C_{1-8}алкила)$ ,  $-N(C_{1-8}алкила)SO_2N(C_{1-8}алкила)_2$ ,  $-NHSO_2NH(C_{1-8}алкила)$ ,  $-NHSO_2N(C_{1-8}алкила)_2$  или  $-NHSO_2NH_2$ ; и

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

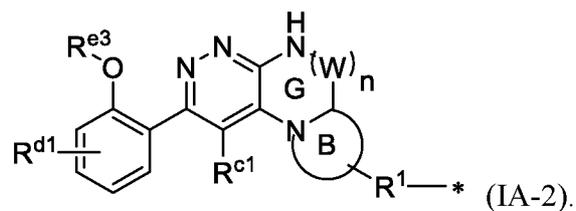
5. Соединение по любому из пп. 1 или 3, отличающееся тем, что  $R^1$  представляет собой 3–11-членный циклоалкил, обязательно замещенный 0–6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ , 3–11-членный гетероцикл, обязательно замещенный 0–6 группами  $R^{1a}$  и/или группы  $R^{1b}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ ,  $-(CR^{1a}=CR^{1b})-$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$ , где A представляет собой O, S или  $NR^{1c}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ , где A представляет собой O, S или  $NR^{1c}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$ , где A представляет собой O, S или  $NR^{1c}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(CR^{1a}=CR^{1b})-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$ , где A представляет собой O, S или  $NR^{1c}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(C\equiv C)-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-(C\equiv C)-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-$ , где A представляет собой O, S или  $NR^{1c}$ ,  $-(C\equiv C)-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ , где A представляет собой O, S или  $NR^{1c}$ ,  $-(C\equiv C)-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ -(3–11-членный циклоалкил, обязательно замещенный 0–6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ )-,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ -(3–11-членный гетероцикл, обязательно замещенный 0–6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ )-,  $-(3–11-членный циклоалкил, обязательно замещенный 0–6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ )-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ ,  $-(3–11-членный гетероцикл, обязательно замещенный 0–6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ )-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ -(3–11-членный циклоалкил, обязательно замещенный 0–6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ )-A-,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ -(3–11-членный гетероцикл, обязательно замещенный 0–6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ )-A-,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ -(3–11-членный циклоалкил, обязательно замещенный 0–6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ )-(CR^{1a}R^{1b})\_{1-5},  $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ -(3–11-членный циклоалкил, обязательно замещенный 0–6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ )-A-, где A представляет собой O, S или  $NR^{1c}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ -(3–11-членный циклоалкил, обязательно замещенный 0–6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ )-(CR^{1a}R^{1b})\_{1-5}-A-, где A представляет собой O, S или  $NR^{1c}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A$ -(3–11-членный циклоалкил, обязательно замещенный 0–6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ )-, где A представляет собой O, S или  $NR^{1c}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ -(3–11-членный гетероцикл, обязательно замещенный 0–6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ )-(CR^{1a}R^{1b})\_{1-5},  $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ -(3–11-членный гетероцикл, обязательно замещенный 0–6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ )-A-, где A представляет собой O, S или  $NR^{1c}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ -(3–11-членный гетероцикл, обязательно замещенный 0–6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ )-A-, где A представляет собой O, S или  $NR^{1c}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}-A$ -(3–11-членный гетероцикл, обязательно замещенный 0–6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ )-, где A представляет собой O, S или  $NR^{1c}$ ,  $-(CR^{1a}R^{1b})_{1-5}$ -(3–11-членный циклоалкил, обязательно замещенный 0–

6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ )-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-A-, где A представляет собой O, S или NR<sup>1c</sup>, - (CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-A-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ )-, где A представляет собой O, S или NR<sup>1c</sup>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-A-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ )-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-A-, где каждый A представляет собой независимо O, S или NR<sup>1c</sup>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-A-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ )-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-A-, где каждый A представляет собой независимо O, S или NR<sup>1c</sup>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-A-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-A-, где A представляет собой O, S или NR<sup>1c</sup>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-A-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-A-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-A-, где A представляет собой O, S или NR<sup>1c</sup>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-A-(CO), где A представляет собой O, S или NR<sup>1c</sup>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-(CR<sup>1a</sup>=CR<sup>1b</sup>)-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-A-(CO)-, где A представляет собой O, S или NR<sup>1c</sup>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-(C≡C)-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-A-(CO)-, где A представляет собой O, S или NR<sup>1c</sup>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ )-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-A-(CO)-, где A представляет собой O, S или NR<sup>1c</sup>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-A-(CO)-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ )-, где A представляет собой O, S или NR<sup>1c</sup>, - (CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ )-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-A-(CO)-, где A представляет собой O, S или NR<sup>1c</sup>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-A-(CO)-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ )-, где A представляет собой O, S или NR<sup>1c</sup>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-A-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ )-A-(CO)-, где каждый A представляет собой независимо O, S или NR<sup>1c</sup>, -(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ )-CO-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-A-, где A представляет собой O, S или NR<sup>1c</sup>, -(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ )-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-A-(CO)-, где A представляет собой O, S или NR<sup>1c</sup>, - (CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ )-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>-A-(CO)-, где A представляет собой O, S или NR<sup>1c</sup>, -(3-11-членный циклоалкил, необязательно замещенный 0-6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ )-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>- или -(3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный 0-6 группами  $R^{1a}$  и/или  $R^{1b}$ )-(CR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>)<sub>1-5</sub>.

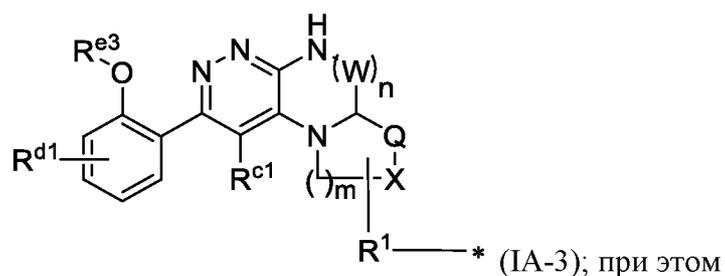
6. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что соединение формулы IA представляет собой соединение формулы IA-1:



7. Соединение по любому из пп. 1–5, отличающееся тем, что соединение формулы IA представляет собой соединение формулы IA-2:



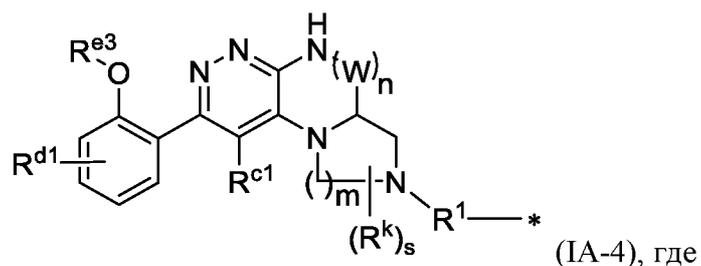
8. Соединение по любому из пп. 1–5 или 7, отличающееся тем, что соединение формулы IA представляет собой соединение формулы IA-3:



m равно 1–3; и

X представляет собой необязательно замещенный  $-\text{CH}_2-$  или  $\text{NH}$ ; или, если  $\text{R}^1$  присоединен к X, и X представляет собой  $-\text{CH}-$  или  $\text{N}$ ; и Q представляет собой необязательно замещенный  $-\text{CH}_2-$ , необязательно замещенный  $-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ , необязательно замещенный  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$ , необязательно замещенный  $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2-$  или необязательно замещенный  $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$ .

9. Соединение по любому из пп. 1–5 или 7–8, отличающееся тем, что соединение формулы IA представляет собой соединение формулы IA-4:

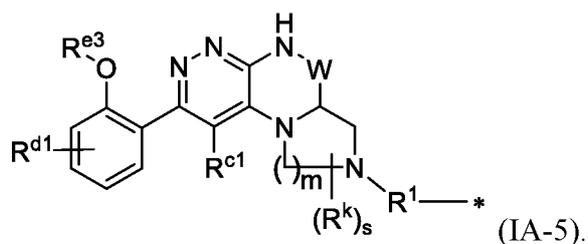


m равно 1–3;

каждый  $R^k$  независимо представляет собой H, D, F,  $C_{1-3}$  алкил,  $C_{1-3}$  галогеналкил,  $C_{1-4}$  алкоксил, замещенный  $C_{1-3}$  алкил, замещенный  $C_{1-3}$  галогеналкил или замещенный  $C_{1-4}$  алкоксил; и

$s = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6$  или  $7$ .

10. Соединение по п. 9, в котором соединение формулы IA-4 представляет собой соединение формулы IA-5:

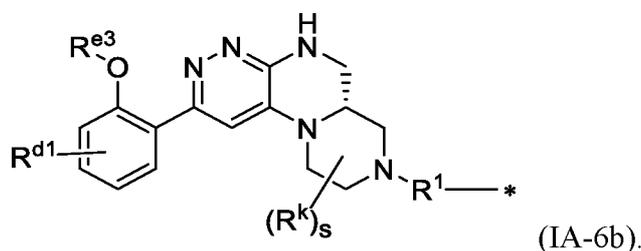
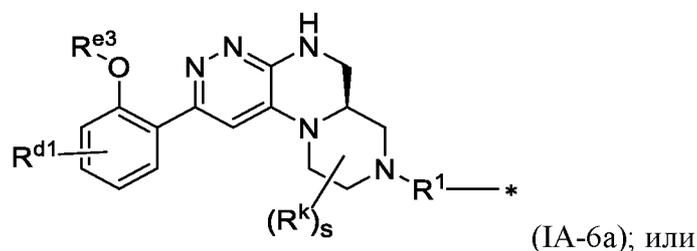
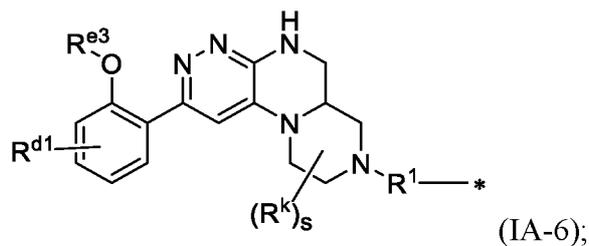


11. Соединение по любому из пп. 8–10, отличающееся тем, что  $m = 2$ .

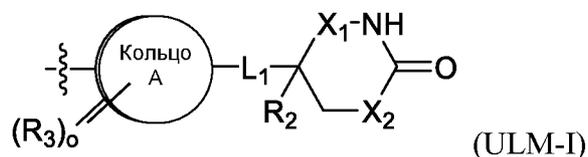
12. Соединение по любому из пп. 8–11, отличающееся тем, что по меньшей мере один W представляет собой необязательно замещенный  $-CH_2$  и где, когда  $n = 2$  или  $3$ , только один W представляет собой  $-C(O)-$ ,  $-S(O)-$  или  $-S(O)_2-$  и другие W представляют собой  $-CH_2-$  или замещенный  $-CH_2$ .

13. Соединение по любому из пп. 8–11, отличающееся тем, что по меньшей мере один W представляет собой  $-C(O)-$ .

14. Соединение по п. 11, в котором соединение формулы IA-5 представляет собой соединение формулы IA-6, IA-6a или IA-6b:



15. Соединение по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что  $R^{e3}$  представляет собой H.
16. Соединение по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что  $R^{d1}$  представляет собой H.
17. Соединение по любому из пп. 1–13, отличающееся тем, что  $R^{c1}$  представляет собой H.
18. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором ULM представляет собой фрагмент, имеющий формулу ULM-I



где:

представляет собой точку присоединения к РТМ;

Кольцо А представляет собой моноциклическую, бициклическую или трициклическую арильную группу, гетероарильную или гетероциклическую группу,

$L_1$  представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NR^a-$ ,  $-C(R^a)_2-$ ,  $-C(O)NR^a-$ ;

$X_1$  представляет собой связь,  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-CHCF_3-$ ,  $SO_2-$ ,  $-S(O)$ ,  $P(O)R^b-$  или  $-P(O)OR^b-$ ;

$X_2$  представляет собой  $-C(R^a)_2-$ ,  $-NR^a-$  или  $-S-$ ;

$R_2$  представляет собой H, D, необязательно замещенный  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  алкоксил,  $C_{1-4}$  галогеналкил, -CN, -OR<sup>a</sup>, -OR<sup>b</sup> или -SR<sup>b</sup>

каждый  $R_3$  независимо представляет собой H, D, галоген, оксо, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, C<sub>0</sub>-C<sub>1</sub> алк-арил, C<sub>0</sub>-C<sub>1</sub> алк-гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, -C(O)R<sup>b</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -S(O)R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -S(O)(=NR<sup>b</sup>)R<sup>b</sup>, -SF<sub>5</sub>, -P(O)R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, -P(O)(OR<sup>b</sup>)(OR<sup>b</sup>), -B(OR<sup>d</sup>)(OR<sup>c</sup>) или -S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>;

каждый  $R^a$  независимо представляет собой H, D, -C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)OR<sup>c</sup>, -C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -C(=NR<sup>b</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(=NOR<sup>b</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(=NCN)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -P(OR<sup>c</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)R<sup>c</sup>R<sup>b</sup>, -P(O)OR<sup>c</sup>OR<sup>b</sup>, -S(O)R<sup>b</sup>, -S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, SiR<sup>b</sup><sub>3</sub>, -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкил, -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> алкенил, -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> алкинил, арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил;

каждый  $R^b$  независимо представляет собой H, D, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, арил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил;

каждый  $R^c$  или  $R^d$  независимо представляет собой H, D, -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкил, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, -O-циклоалкил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил; или

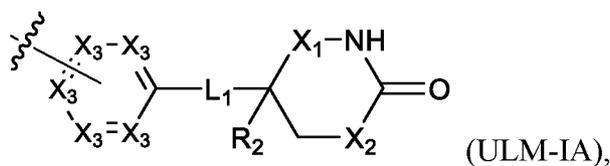
$R^c$  и  $R^d$  вместе с атомом, к которому они оба присоединены, образуют моноциклическую или полициклическую гетероциклоалкильную или моноциклическую или полициклическую гетероцикло-алкенильную группу; и

о равно 1, 2, 3, 4 или 5;

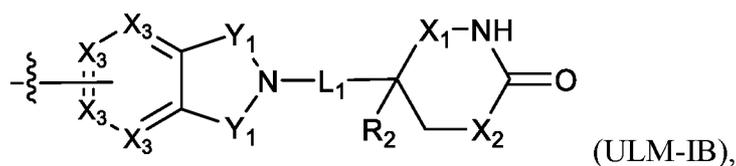
19. Соединение по п. 18, где кольцо А представляет собой моноциклический гетероарил, бициклический гетероарил или трициклический гетероарил.
20. Соединение по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что о равно 1.
21. Соединение по любому из пп. 1-19, отличающееся тем, что о равно 2.
22. Соединение по любому из пп. 1-19, отличающееся тем, что о равно 3.
23. Соединение по любому из пп. 1-19, отличающееся тем, что о равно 4.
24. Соединение по любому из пп. 1-19, отличающееся тем, что о равно 5.

25. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что  $L^1$  представляет собой связь.
26. Соединение по любому из пп. 1–24, отличающееся тем, что  $L^1$  представляет собой  $-C(O)NR^a$ .
27. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором  $X_1$  представляет собой  $-C(O)-$ .
28. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором  $X_2$  представляет собой  $-C(R^a)_2-$ .
29. Соединение по любому из предыдущих пунктов, отличающееся тем, что  $R_2$  представляет собой H.
30. Соединение по любому из пп. 1–28, в котором  $R_2$  представляет собой обязательно замещенный  $C_{1-4}$  алкил.
31. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором по меньшей мере один  $R_3$  представляет собой H.
32. Соединение по любому из пп. 1–30, в котором по меньшей мере один  $R_3$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил.

33. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где ULM-I представляет собой соединение формулы:

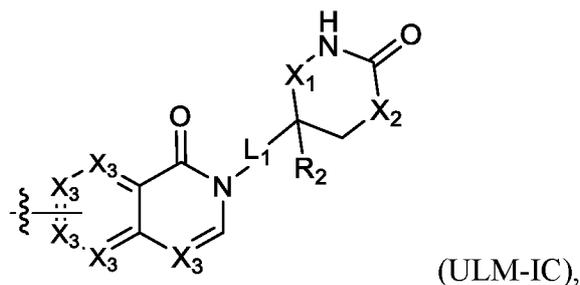


где каждый  $X_3$  независимо представляет собой N, N-оксид или  $CR^3$  и по меньшей мере один  $X_3$  представляет собой N или N-оксид;  
где представляет собой точку присоединения к РТМ; или

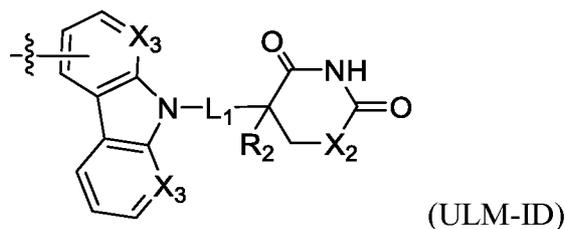


где каждый  $X_3$  независимо представляет собой N,N-оксид или  $CR^3$ ;

где каждый  $Y_1$  независимо представляет собой  $-C(O)-$  или  $-C(R^a)_2-$  и по меньшей мере один  $Y_1$  представляет собой  $-C(O)-$ ; и где представляет собой точку присоединения к РТМ; или



где каждый  $X_3$  независимо представляет собой N, N-оксид или  $CR^3$  и , где представляет собой точку присоединения к РТМ; или

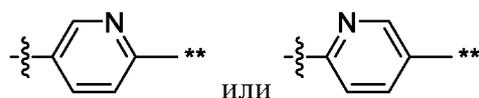


где каждый  $X_3$  независимо представляет собой N, N-оксид или  $CR^3$  и , где представляет собой точку присоединения к РТМ.

34. Соединение по любому из пп. 18–32, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой моноциклический гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом N.

35. Соединение по п. 34, отличающееся тем, что моноциклический гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом N, представляет собой пиридин или пиридазин.

36. Соединение по п. 34 или п. 35 причем кольцо А представляет собой

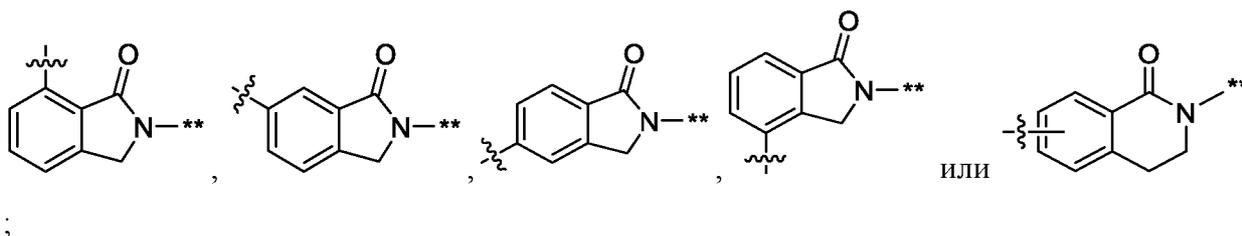


где представляет собой точку присоединения к РТМ и \*\* представляет собой точку присоединения к  $L_1$ .

37. Соединение по любому из пп. 18–32, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой бициклический гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом N.

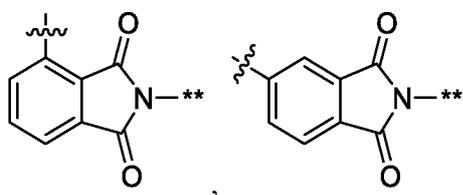
38. Соединение по п. 37 причем бициклический гетероарил, имеющий по меньшей мере один атом N, представляет собой изоиндолин-он, изоиндолин-дион, изохинолин-он или изохинолин-дион.

39. Соединение по п. 37 или п. 38 причем кольцо А представляет собой



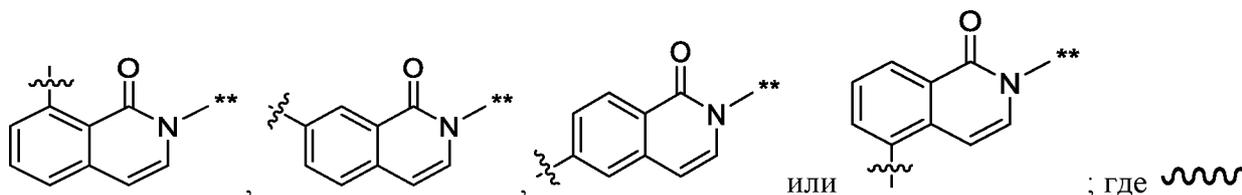
где представляет собой точку присоединения к РТМ и \*\* представляет собой точку присоединения к L<sub>1</sub>.

40. Соединение по п. 37 или п. 38 причем кольцо А представляет собой



где представляет собой точку присоединения к РТМ и \*\* представляет собой точку присоединения к L<sub>1</sub>.

41. Соединение по п. 37 или п. 38 причем кольцо А представляет собой

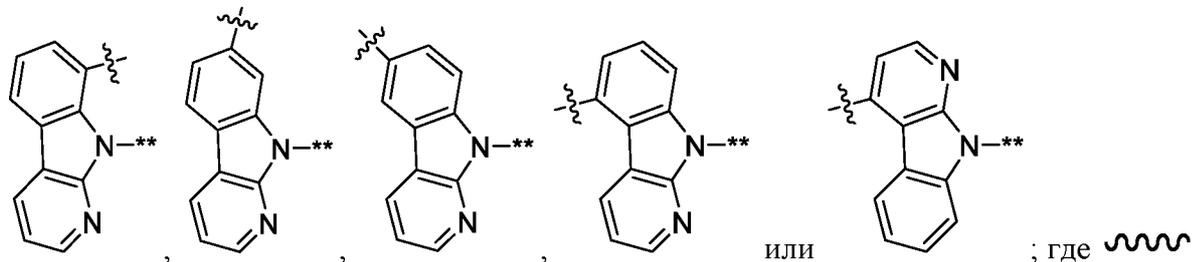


представляет собой точку присоединения к РТМ и \*\* представляет собой точку присоединения к L<sub>1</sub>.

42. Соединение по любому из пп. 18–32, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой трициклический гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом N.

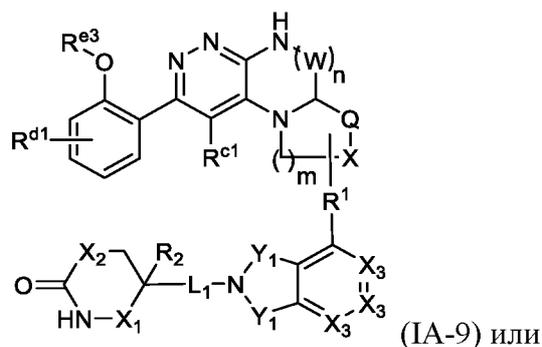
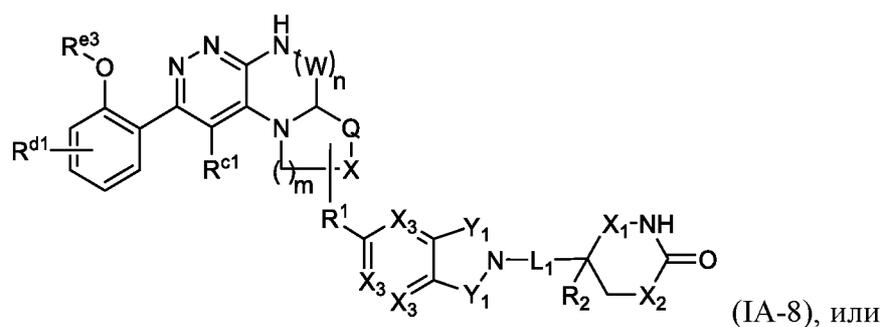
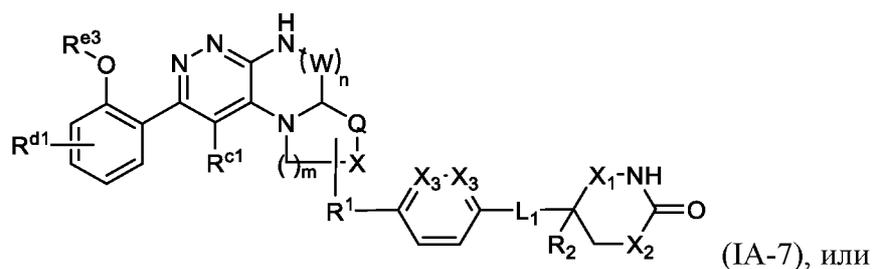
43. Соединение по п. 42, причем трициклический гетероарил, имеющий по меньшей мере один атом N, представляет собой карбазол, пиридо-индол или пирроло-дипиридин.

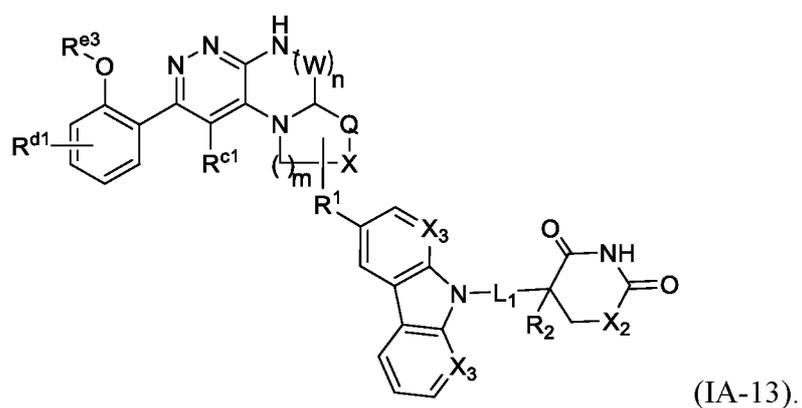
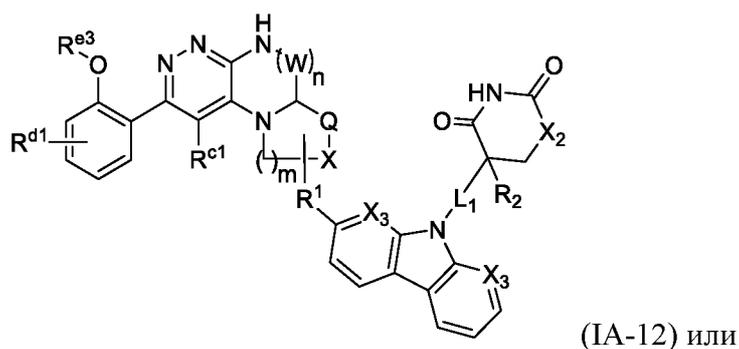
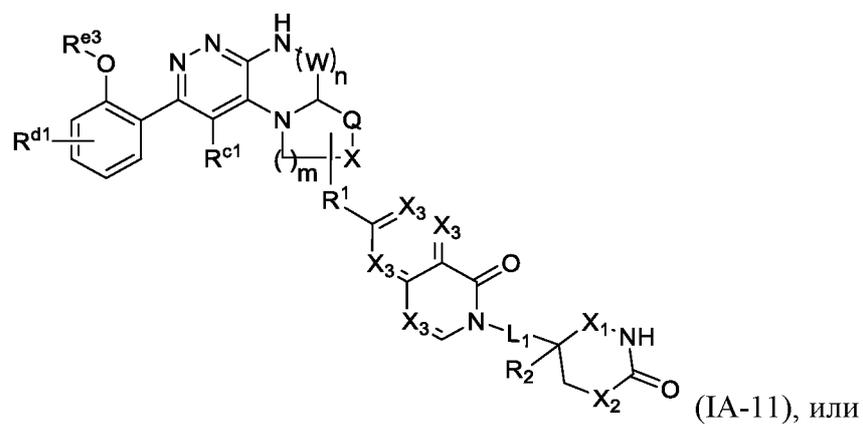
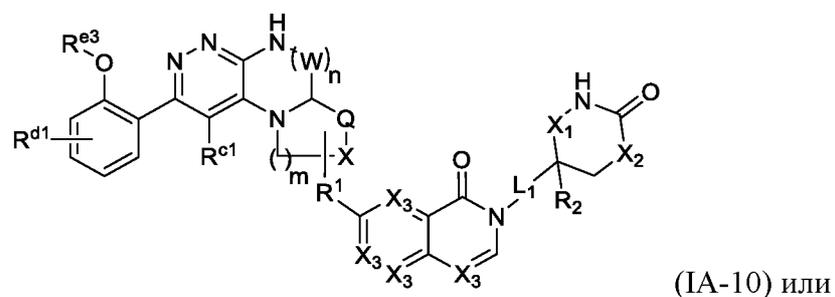
44. Соединение по п. 42 или п. 43, причем кольцо А представляет собой



представляет собой точку присоединения к РТМ и \*\* представляет собой точку присоединения к L<sub>1</sub>.

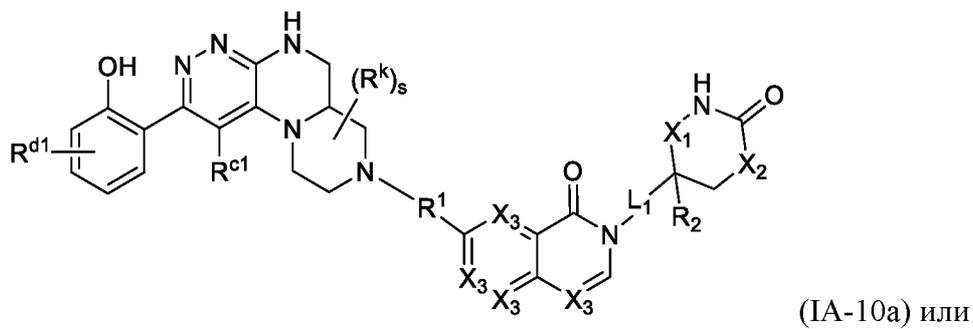
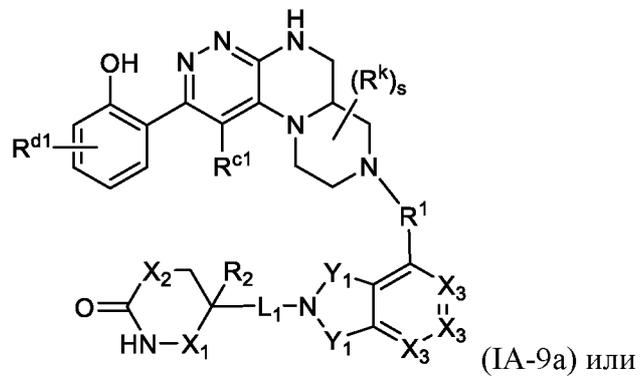
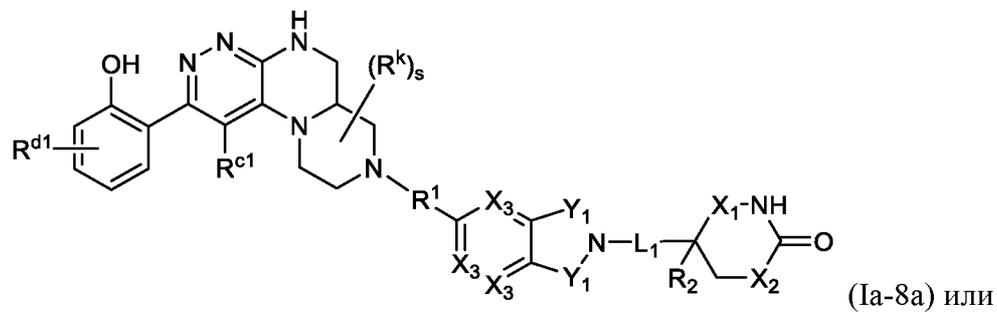
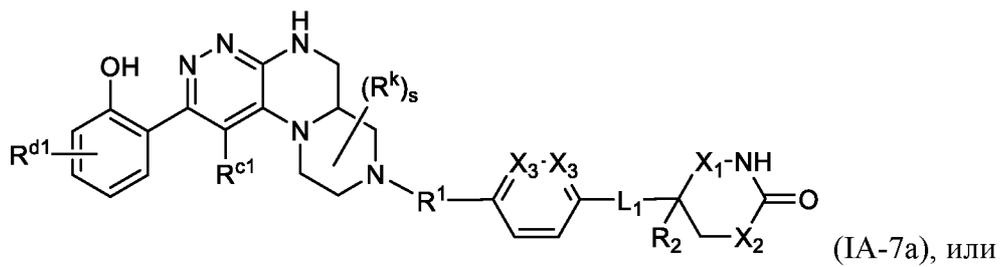
45. Соединение по любому из предшествующих пунктов, причем соединение формулы I представляет собой соединение формулы IA-7, формулы IA-8, формулы IA-9, формулы IA-10, формулы IA-11, формулы IA-12 или формулы IA-13:

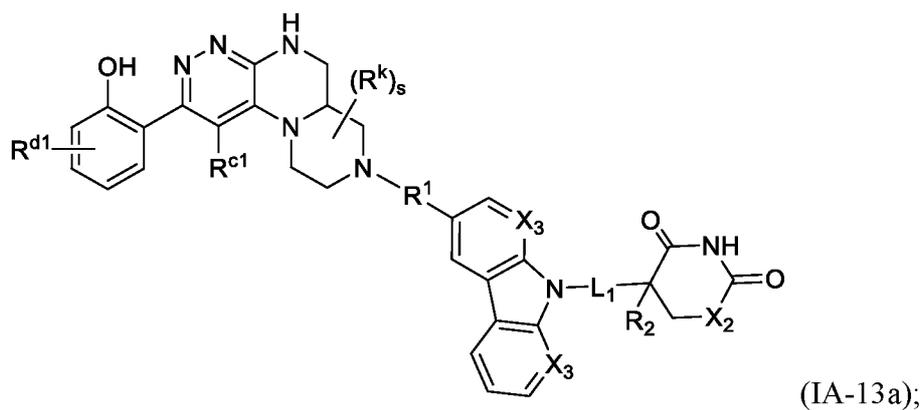
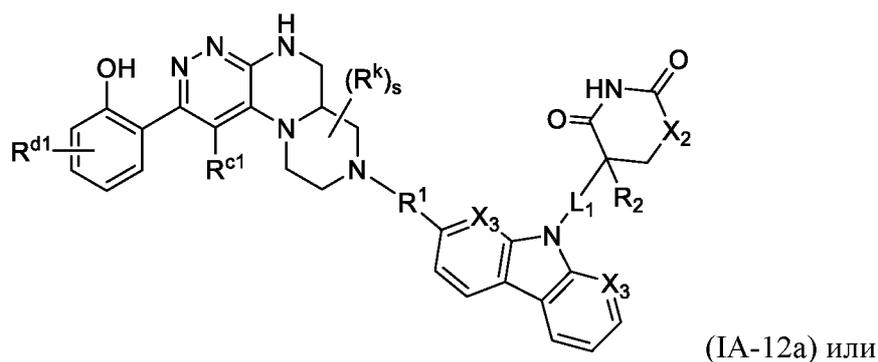
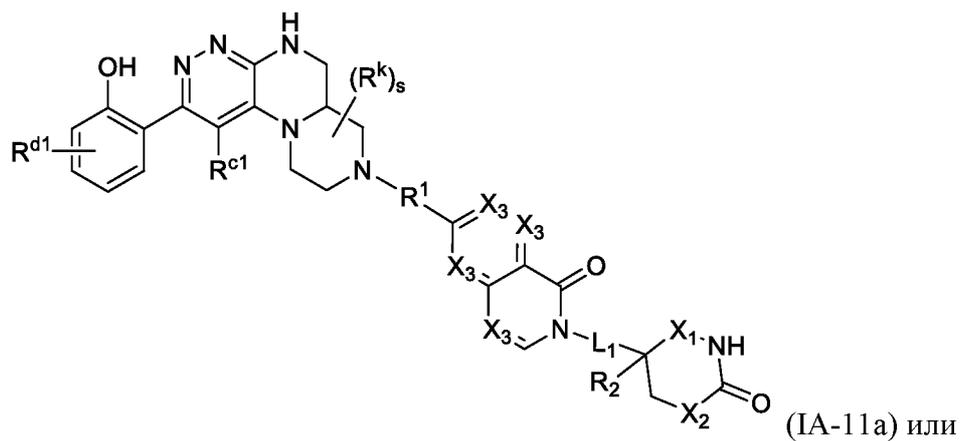




46. Соединение по п. 45, в котором соединение формулы I представляет собой соединение формулы IA-8 или IA-9.

47. Соединение по п. 45 или п. 46, в котором соединение формулы I представляет собой соединение формулы IA-7а, формулы IA-8а, формулы IA-9а, формулы IA-10а, формулы IA-11а, формулы IA-12а или формулы IA-13а:





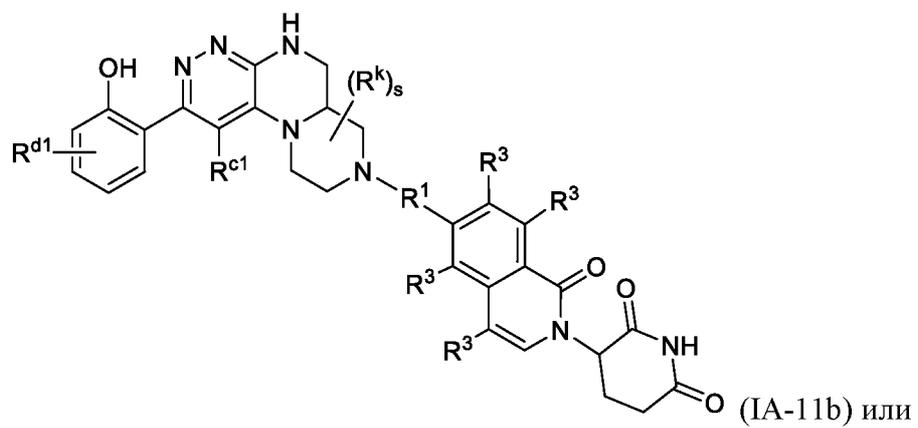
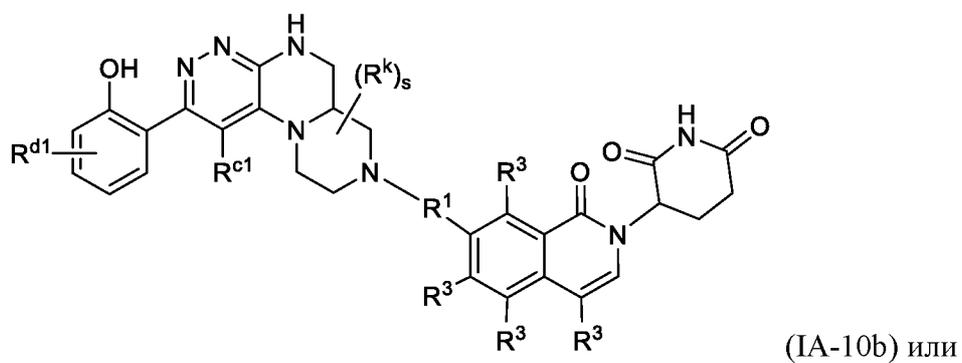
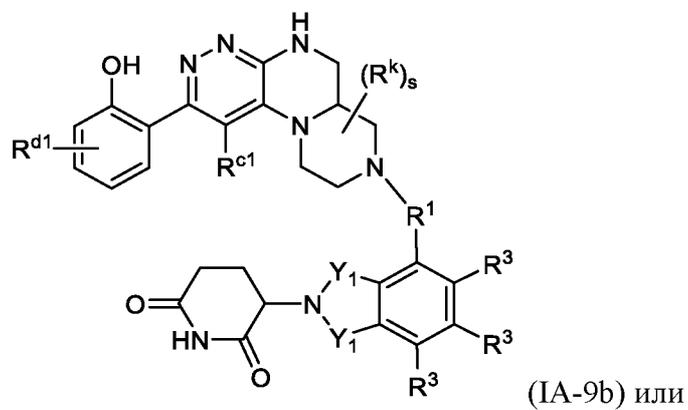
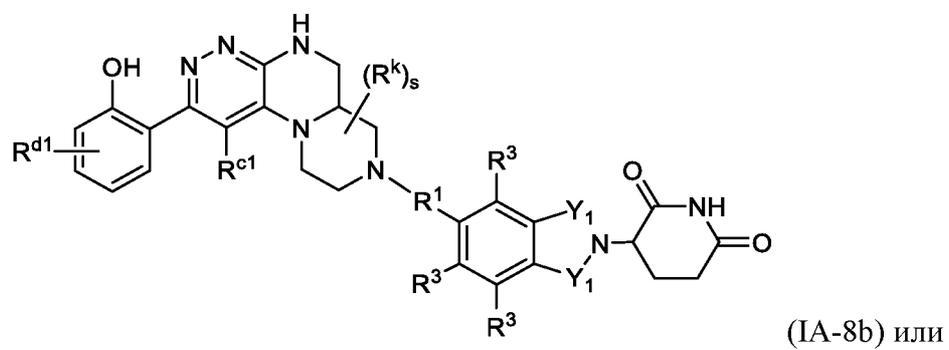
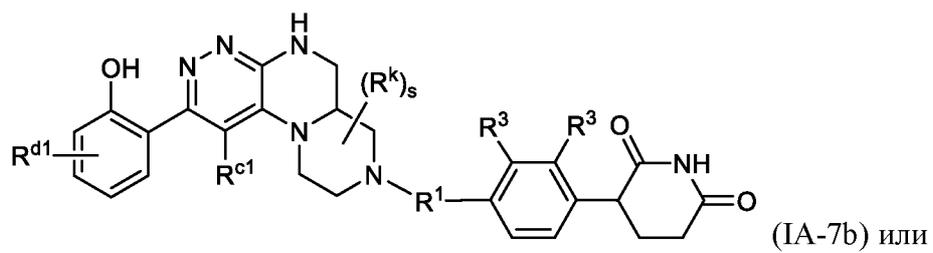
при этом

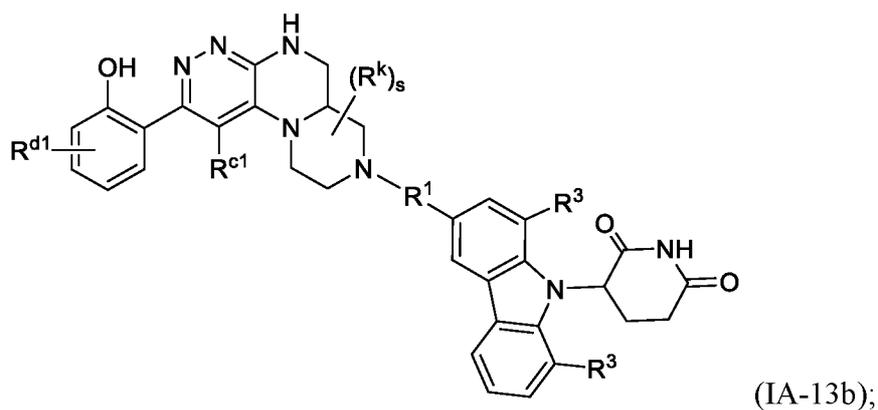
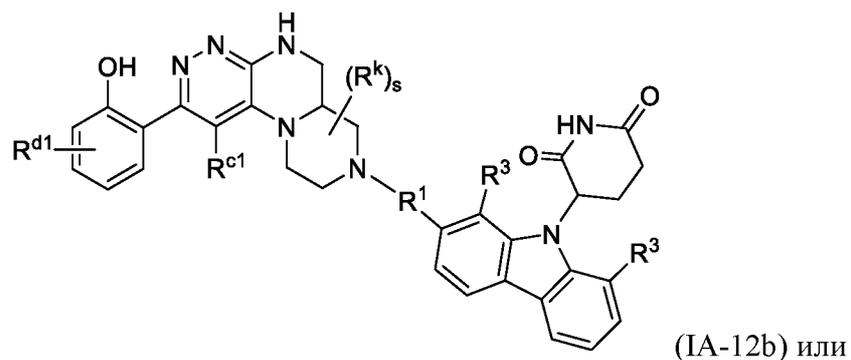
каждый  $R^k$  независимо представляет собой H, D, F,  $C_{1-3}$  алкил,  $C_{1-3}$  галогеналкил,  $C_{1-4}$  алкоксил, замещенный  $C_{1-3}$  алкил, замещенный  $C_{1-3}$  галогеналкил или замещенный  $C_{1-4}$  алкоксил;

s равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый  $Y_1$  независимо представляет собой  $-C(O)-$  или  $-CH_2-$  и по меньшей мере один  $Y_1$  представляет собой  $-C(O)-$ .

48. Соединение по п. 47, в котором соединение формулы I представляет собой соединение формулы IA-7b, формулы IA-8b, формулы IA-9b, формулы IA-10b, формулы IA-11b, формулы IA-12b или формулы IA-13b:





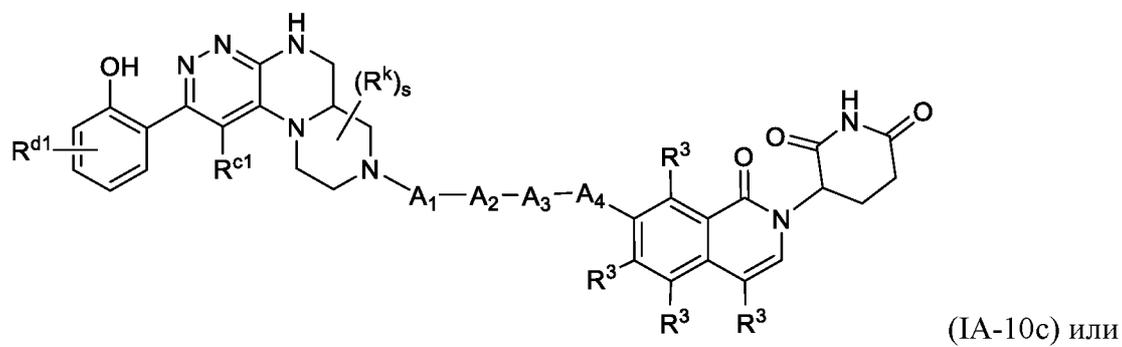
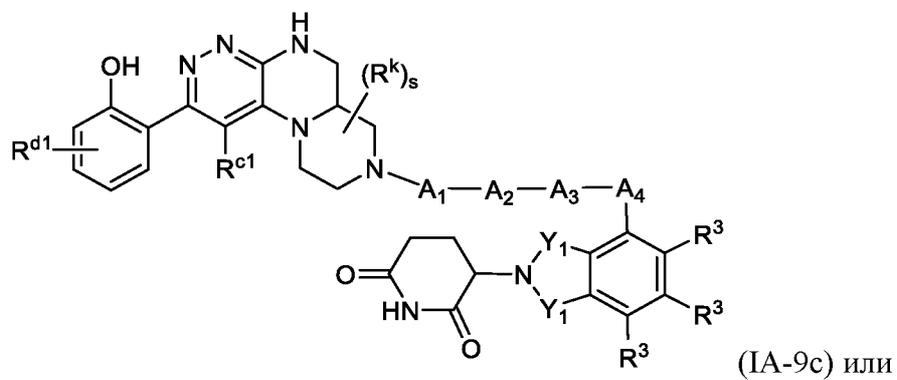
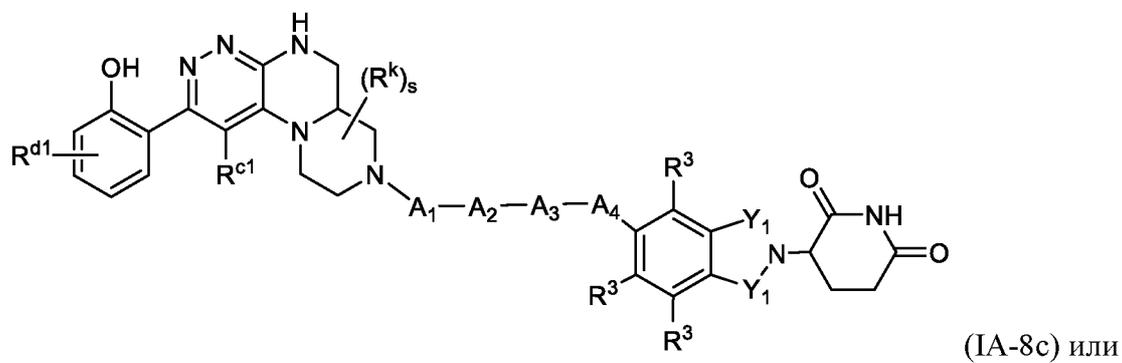
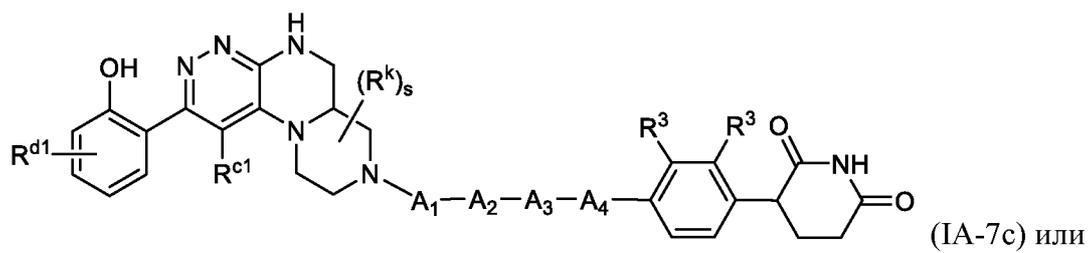
при этом

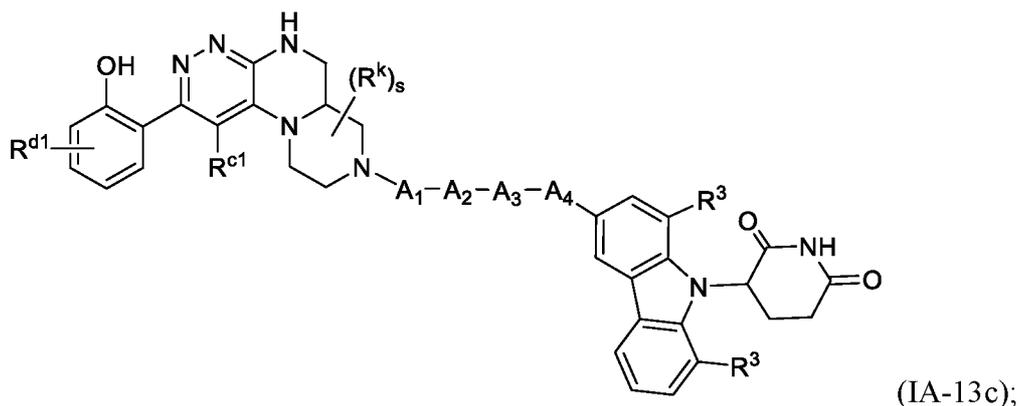
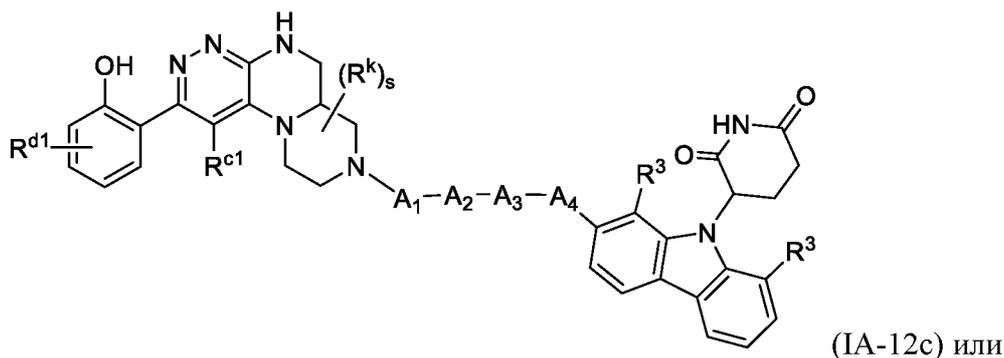
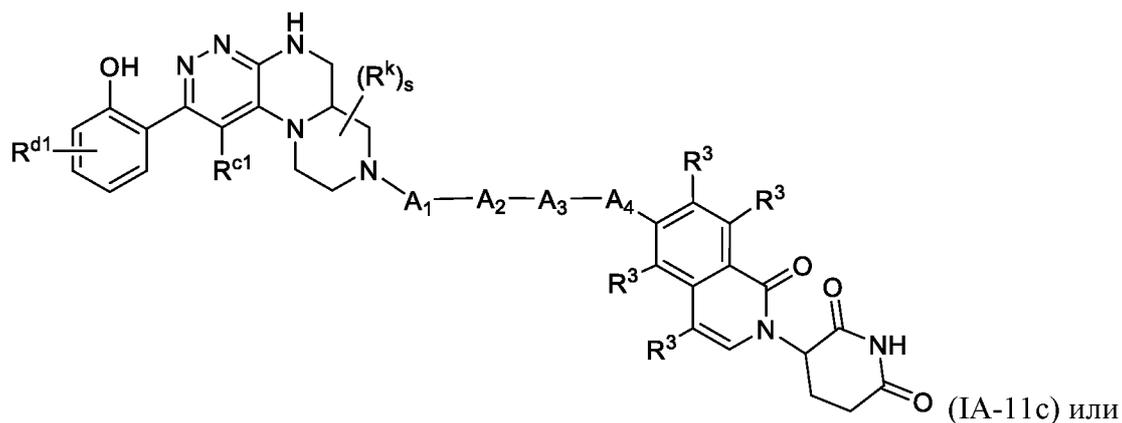
каждый  $R^k$  независимо представляет собой H, D, F,  $C_{1-3}$  алкил,  $C_{1-3}$  галогеналкил,  $C_{1-4}$  алкоксил, замещенный  $C_{1-3}$  алкил, замещенный  $C_{1-3}$  галогеналкил или замещенный  $C_{1-4}$  алкоксил;

s равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый  $Y_1$  независимо представляет собой  $-C(O)-$  или  $-CH_2-$  и по крайней мере один  $Y_1$  представляет собой  $-C(O)-$ .

49. Соединение по п. 48, в котором соединение формулы I представляет собой соединение формулы IA-7с, формулы IA-8с, формулы IA-9с, формулы IA-10с, формулы IA-11с, формулы IA-12с или формулы IA-13с:





при этом

каждый  $R^k$  независимо представляет собой H, D, F,  $C_{1-3}$  алкил,  $C_{1-3}$  галогеналкил,  $C_{1-4}$  алкоксил, замещенный  $C_{1-3}$  алкил, замещенный  $C_{1-3}$  галогеналкил или замещенный  $C_{1-4}$  алкоксил;

$s$  равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый  $Y_1$  независимо представляет собой  $-CH_2-$  и по меньшей мере один  $Y_1$  представляет собой  $-C(O)$ ;

$A_1$  представляет собой связь,  $-(CR^1R^2)_n$ ,  $-O(CR^1R^2)_n$ ,  $-S(CR^1R^2)_n$ ,  $-C=O$ ,  $-C(=O)O$ ,  $-C(=O)NR^3$ ,  $-SO_2$ ,  $-SO$ , гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

$A_2$  представляет собой связь, алкил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклоалкил;

$A_3$  представляет собой связь,  $-(CR^1R^2)_n$ ,  $-(O-(CR^1R^2))_n$ ,  $-S(CR^1R^2)_n$ ,  $-C=O$ ,  $-SO_2$ ,  $SO$ , арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкила;

A<sub>4</sub> представляет собой связь, алкил, циклоалкил, гетероарил или гетероциклоалкил; где каждый из A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> и A<sub>4</sub> необязательно замещен D, галогеном, алкилом, галогеналкилом, -CN, -OR<sup>3</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NO<sub>2</sub>, -SR<sup>3</sup>, -C=OR<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -SOR<sup>b</sup>, -S(=O)(=NR<sup>b</sup>)N, циклоалкилом или гетероциклоалкилом; и где два заместителя на каждом A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>, A<sub>4</sub> необязательно соединены с образованием дополнительного 3–8-членного кольца.

50. Соединение по п. 49, отличающееся тем, что

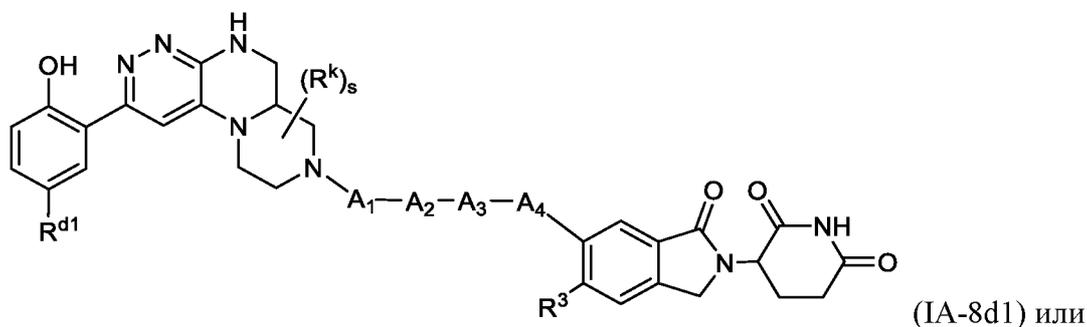
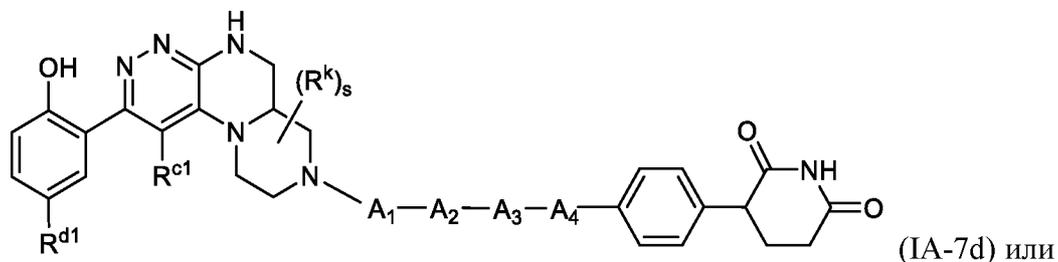
A<sub>1</sub> представляет собой -CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -C(=O)O или -C(=O)NR<sup>3</sup>;

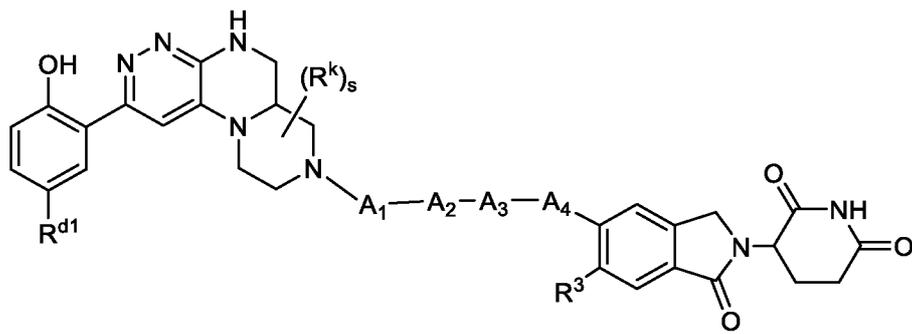
A<sub>2</sub> представляет собой гетероциклоалкил, гетероарил или циклоалкил, необязательно замещенный D, галогеном, алкилом, галогеналкилом, -CN или OR<sup>3</sup>;

A<sub>3</sub> представляет собой -(CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)<sub>n</sub>; и

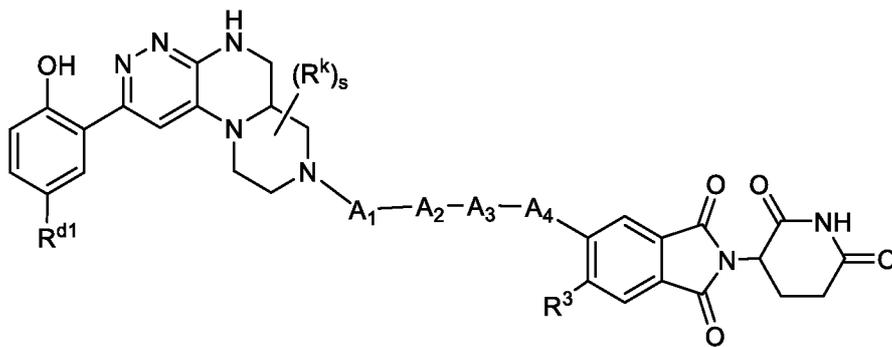
A<sub>4</sub> представляет собой гетероциклоалкил или гетероарил, необязательно замещенный D, галогеном, алкилом, галогеналкилом, -CN или OR<sup>3</sup>.

51. Соединение по п. 49 или п. 50, в котором соединение формулы I представляет собой соединение формулы IA-7d, формулы IA-8d1, формулы IA-8d2, формулы IA-8d3, формулы IA-9d1, формулы IA-9d2, формулы IA-9d3, формулы IA-10d, формулы IA-11d, формулы IA-12d или формулы IA-13:

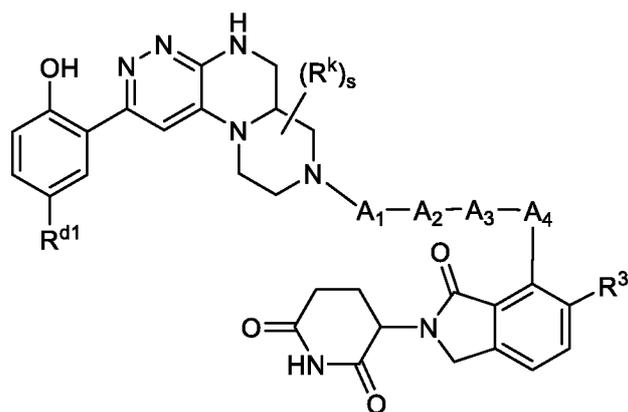




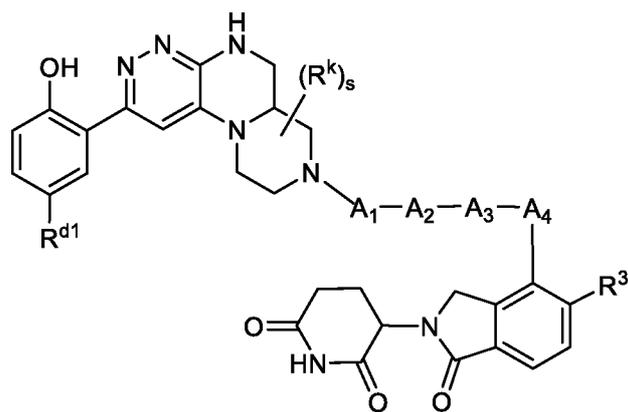
(IA-8d2) или



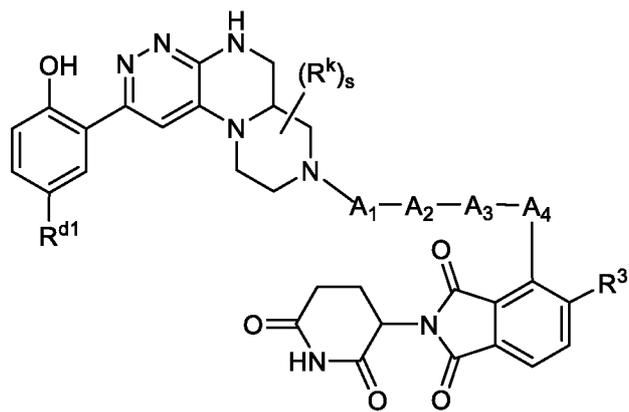
(IA-8d3) или



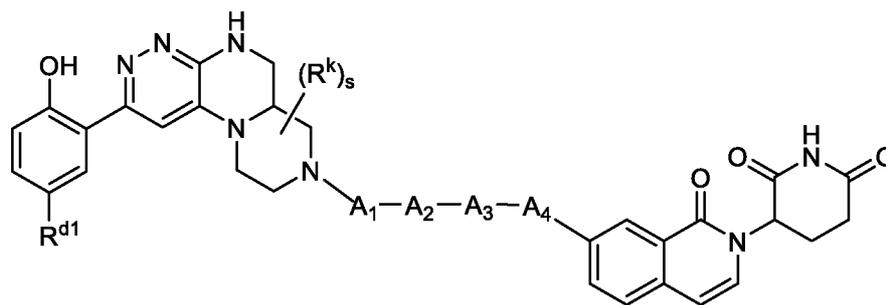
(IA-9d1) или



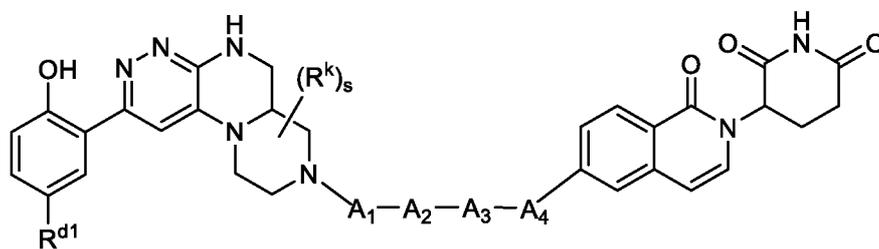
(IA-9d2) или



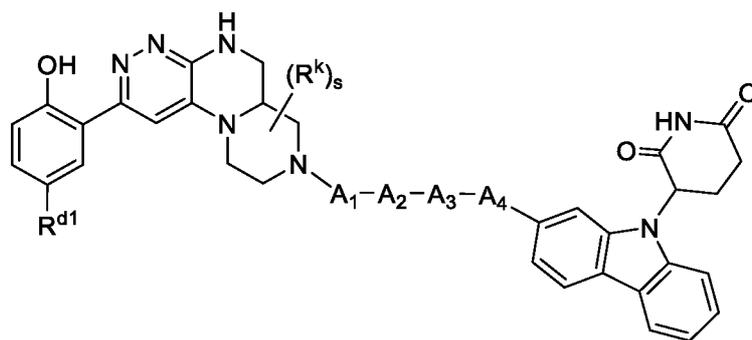
(IA-9d3) или



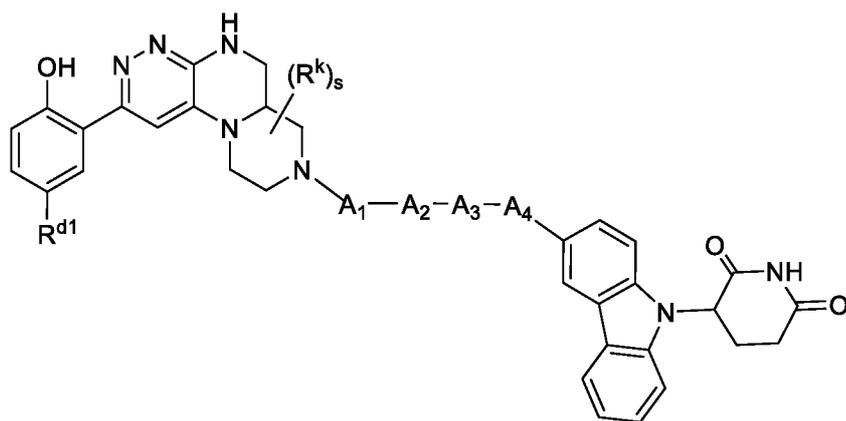
(IA-10c) или



(IA-11c) или



(IA-12c) или



где каждый  $R^k$  независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил;

$s$  равно 0, 1, 2, 3 или 4;

$R^{d1}$  представляет собой H или F;

$R^3$  представляет собой H или F;

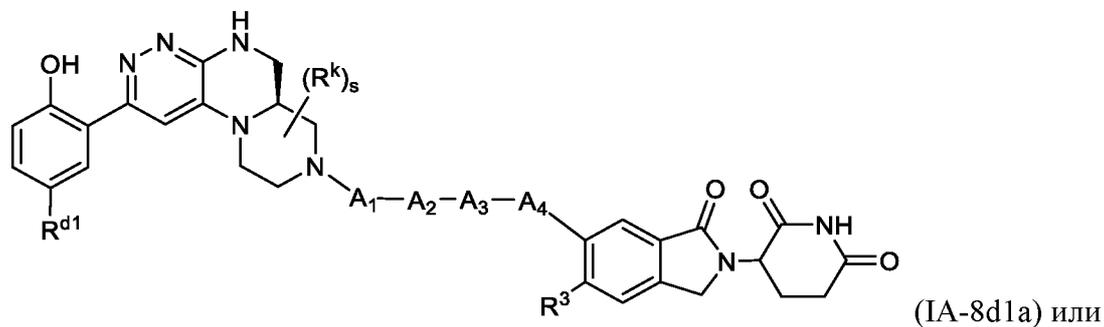
$A_1$  представляет собой  $-CR^1R^2$  или  $-C=O$ ;

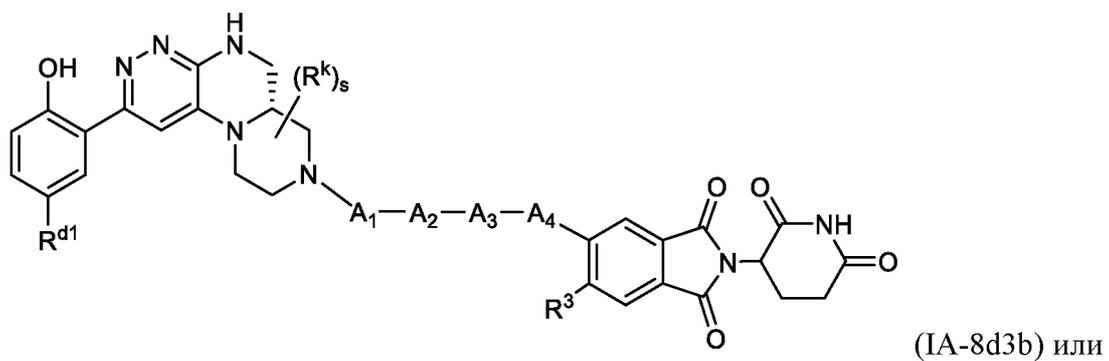
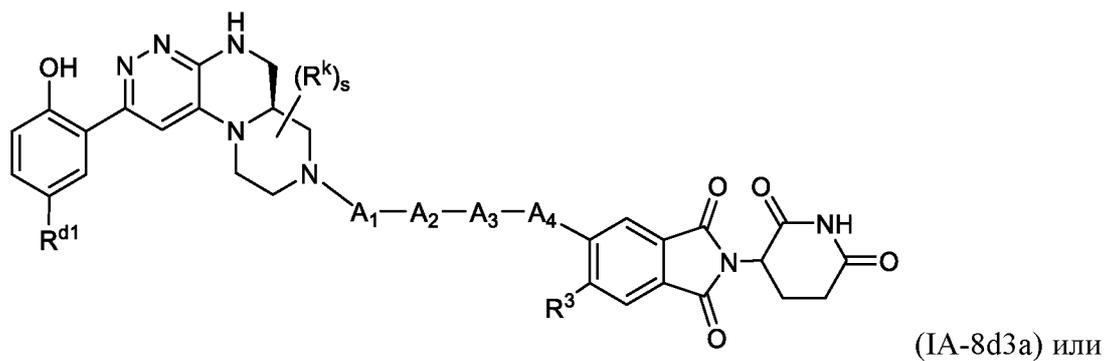
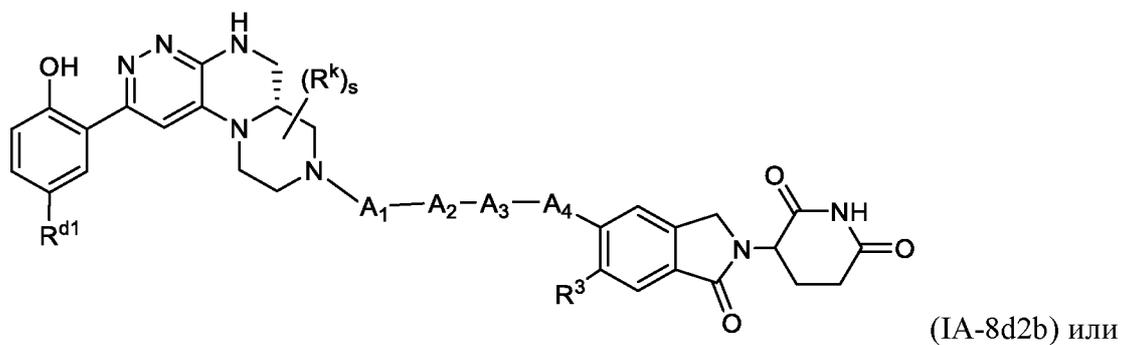
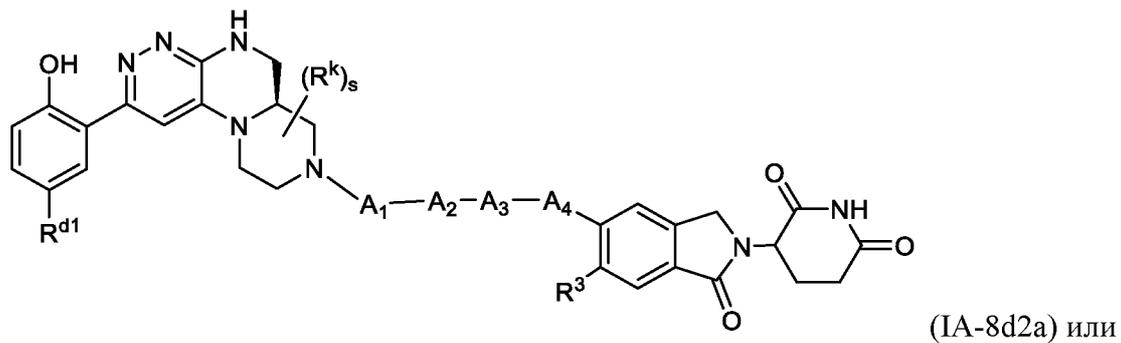
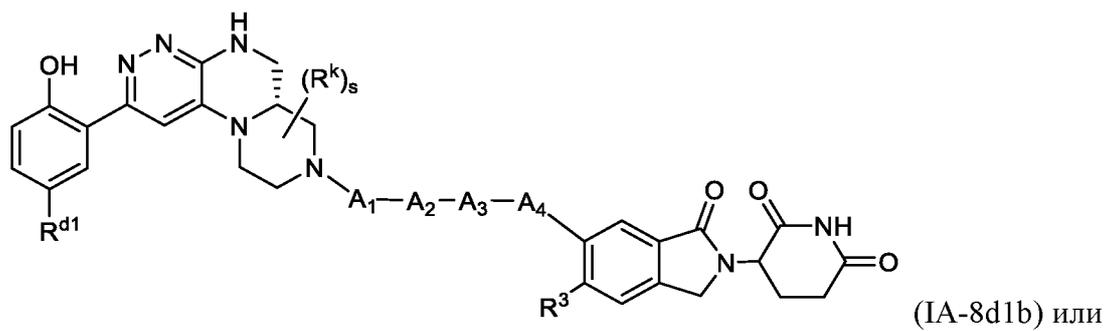
$A_2$  представляет собой 3–8-членный гетероциклоалкил или 3–8-членный циклоалкил;

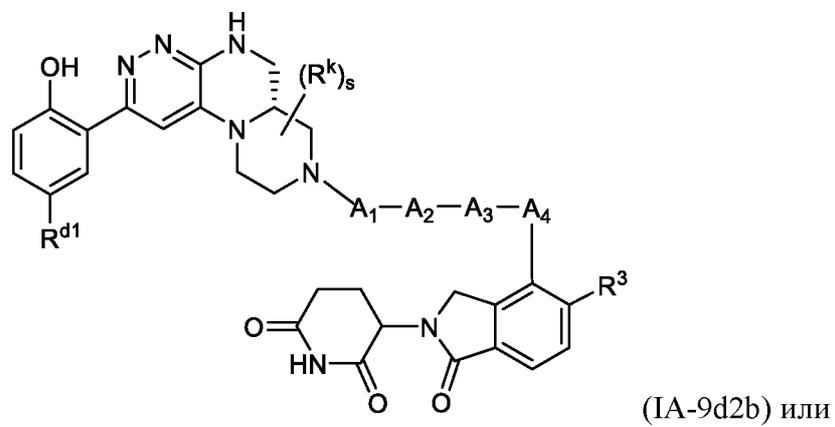
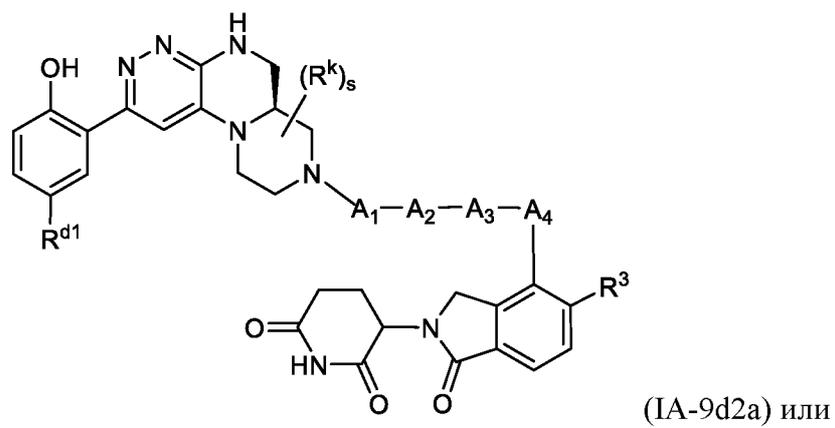
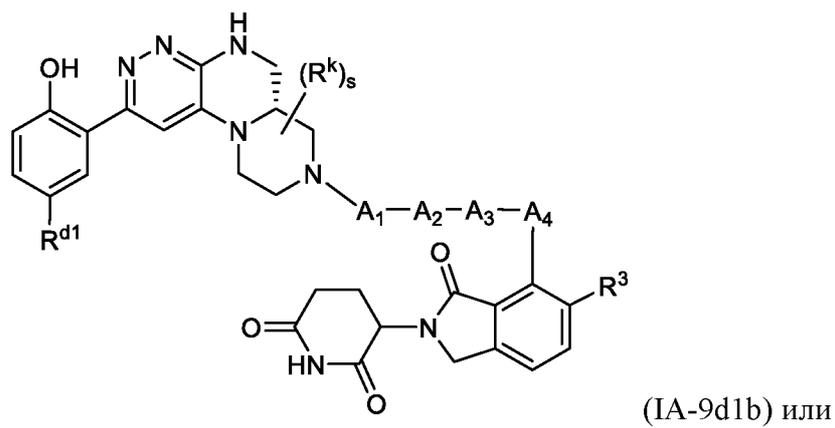
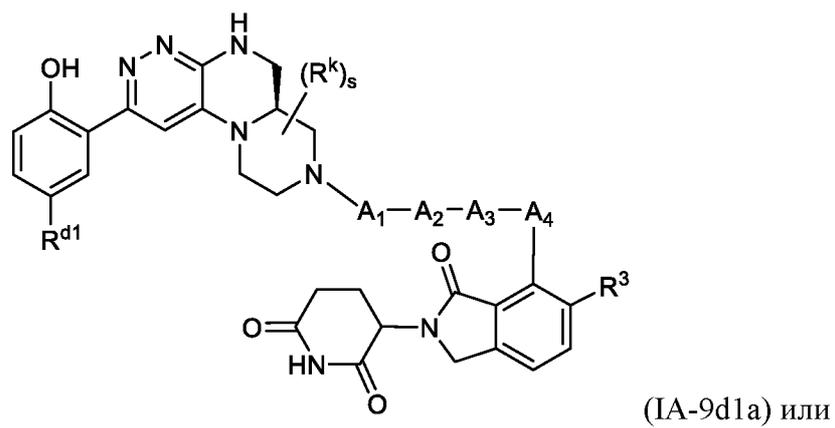
$A_3$ - $CR^1R^2$  или  $-C=O$ ; и

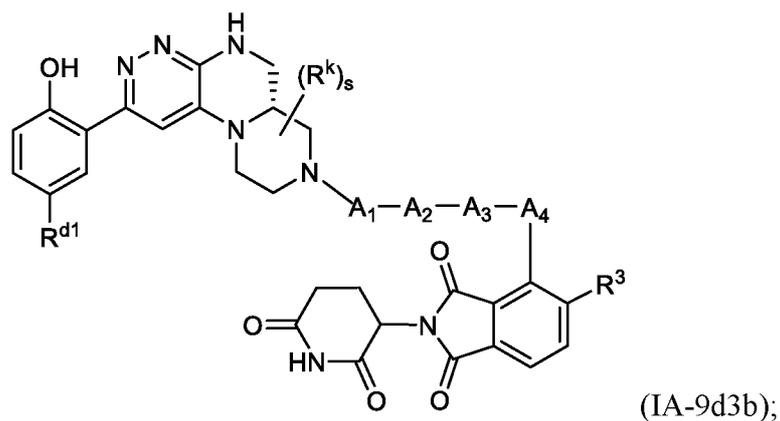
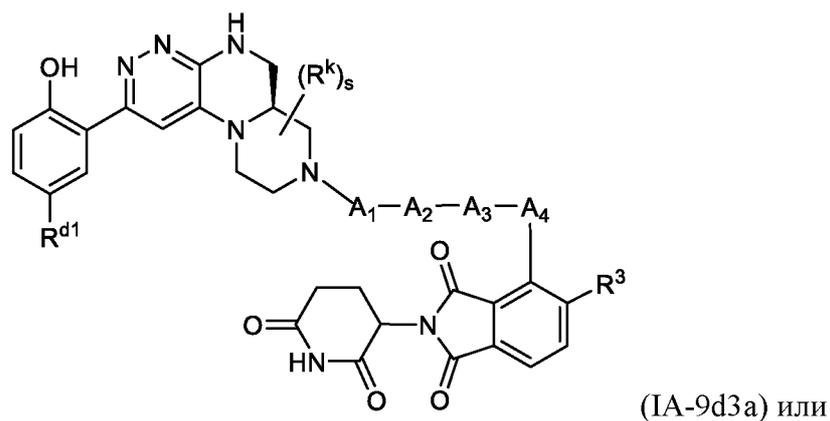
$A_4$  представляет собой 3–8-членный гетероциклоалкил или 3–8-членный циклоалкил.

52. Соединение по п. 51, в котором соединение формулы I представляет собой соединение формулы IA-8d1a, формулы IA-8d1b, формулы IA-8d2a, формулы IA-8d2b, формулы IA-8d3a, формулы IA-8d3b, формулы IA-9d1a, формулы IA-9d1b, формулы IA-9d2a, формулы IA-9d2b, формулы IA-9d3a или формулы IA-9d3b:









где каждый  $R^k$  независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$ -алкил;

$s$  равно 0, 1, 2, 3 или 4;

$R^{d1}$  представляет собой H или F;

$R^3$  представляет собой H или F;

$A_1$  представляет собой  $-CR_1R_2$  или  $-C=O$ ;

$A_2$  представляет собой 3–8-членный гетероциклоалкил или 3–8-членный циклоалкил;

$A_3$ - $CR^1R^2$  или  $-C=O$ ; и

$A_4$  представляет собой 3–8-членный гетероциклоалкил или 3–8-членный циклоалкил.

53. Соединение по любому из пп. 49–52, отличающееся тем, что  $A_1$  представляет собой  $-CH_2$ .

54. Соединение по любому из пп. 49–52, отличающееся тем, что  $A_1$  представляет собой  $-C=O$ .

55. Соединение по любому из пп. 49–54, отличающееся тем, что  $A_3$  представляет собой  $-CR^1R^2$ .

56. Соединение по любому из пп. 49–54, отличающееся тем, что  $A_3$  представляет собой  $-C=O$ .

57. Соединение по любому из пп. 49–56, отличающееся тем, что  $A_2$  представляет собой пиперидин.

58. Соединение по любому из пп. 49–56, отличающееся тем, что  $A_2$  представляет собой пиперазин.

59. Соединение по любому из пп. 49–56, отличающееся тем, что  $A_2$  представляет собой пирролидин.

60. Соединение по любому из пп. 49–56, отличающееся тем, что  $A_2$  представляет собой азетидин.

61. Соединение по любому из пп. 49–60, отличающееся тем, что  $A_4$  представляет собой пиперидин.

62. Соединение по любому из пп. 49–60, отличающееся тем, что  $A_4$  представляет собой пиперазин.

63. Соединение по любому из пп. 49–60, отличающееся тем, что  $A_4$  представляет собой пирролидин.

64. Соединение по любому из пп. 49–60, отличающееся тем, что  $A_4$  представляет собой азетидин.

65. Соединение по любому из пп. 1 или 3–64, отличающееся тем, что соединение выбрано из:

3-(5-(2-(4-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(3-(4-(2-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)пиперидин-1-ил)пропил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(3-(4-(2-(2-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)этил)пиперидин-1-ил)пропил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(2-(4-(2-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)пиперидин-1-ил)этил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(2-(4-(2-(2-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)этил)пиперидин-1-ил)этил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(2-(4-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)-3,6-дигидропиперидин-1(2Н)-ил)этил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(2-(4-((E)-2-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)винил)пиперидин-1-ил)этил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(2-(4-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этокси)пиперидин-1-ил)этил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((4-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этокси)пиперидин-1-ил)метил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((4-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(2-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пирролидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(2-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)этокси)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этокси)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

3-(6-(4-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-(3-(4-(2-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)пиперидин-1-ил)пропил)-9*H*-пиридо[2,3-*b*]индол-9-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-(3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропил)-9*H*-пиридо[2,3-*b*]индол-9-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-(3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)пропил)-9*H*-пиридо[2,3-*b*]индол-9-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-(3-(4-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)азетидин-1-ил)пиперидин-1-ил)пропил)-9*H*-пиридо[2,3-*b*]индол-9-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-(3-(4-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8*H*-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)пиперазин-1-ил)пропил)-9*H*-пиридо[2,3-*b*]индол-9-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-(3-(4-(2-(((6аR, 8S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,8,9-гексагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)окси)пиримидин-5-ил)пиперидин-1-ил)пропил)-9*H*-пиридо[2,3-*b*]индол-9-ил)пиперидин-2,6-диона; или

его фармацевтически приемлемой соли.

66. Соединение по любому из пп. 1 или 3–64, отличающееся тем, что соединение выбрано из:

3-(5-(2-(4-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)пиперидин-1-ил) этил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(3-(4-(2-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)пиперидин-1-ил)пропил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(3-(4-(2-(2-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)этил)пиперидин-1-ил)пропил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(2-(4-(2-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)пиперидин-1-ил) этил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(2-(4-(2-(2-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)этил)пиперидин-1-ил) этил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(2-(4-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)-3,6-дигидропиперидин-1(2Н)-ил) этил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(2-(4-(2-((E)-2-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил) винил)пиперидин-1-ил) этил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(2-(4-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этокси)пиперидин-1-ил) этил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((4-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этокси)пиперидин-1-ил)метил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- диона;

3-(5-((4-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3- диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(2-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3- диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пирролидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(2-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)этокси)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этокси)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3- диона;

3-(6-(4-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-(3-(4-(2-((R)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)пиперидин-1-ил)пропил)-9Н-пиридо[2,3-б]индол-9-ил)пиперидин-2,6- диона;

3-(6-(3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропил)-9Н-пиридо[2,3-б]индол-9-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-(3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)пропил)-9Н-пиридо[2,3-б]индол-9-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-(3-(4-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)азетидин-1-ил)пиперидин-1-ил)пропил)-9Н-пиридо[2,3-б]индол-9-ил)пиперидин-2,6- диона;

3-(6-(3-(4-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)пиперазин-1-ил)пропил)-9Н-пиридо[2,3-б]индол-9-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(6-(3-(4-(2-(((6аR, 8S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,8,9-гексагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)окси)пиримидин-5-ил)пиперидин-1-ил)пропил)-9Н-пиридо[2,3-б]индол-9-ил)пиперидин-2,6-диола;

N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиколинамида;

3-(6-(3-(4-(2-(2-гидроксифенил)-6а-метил-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропил)-9Н-пиридо[2,3-б]индол-9-ил)пиперидин-2,6-диола;

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

3-(6-(3-(4-(4-(((6аR)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,8,9-гексагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пропил)-9Н-пиридо[2,3-б]индол-9-ил)пиперидин-2,6-диола;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-(((6аS,9S)-2-(2-гидроксифенил)-9-метил-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диола;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-(((6аR)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,8,9-гексагидропирроло[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диола;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диола;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диола;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-(1-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диола;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пирролидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

(3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-ил)метил)пивалат;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)азетидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-4-метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-гидрокси-4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пропил)(метил)амино)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((6aS,9S)-2-(2-гидроксифенил)-9-метил-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((3aR,5s,6aS)-5-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((7-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-гидрокси-4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-фтор-4-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)морфолино)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-гидрокси-4-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((S)-2-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)морфолино)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((R)-2-(((1R,5S,6S)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)морфолино)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(8-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)изоиндолин-1,3-диона;

3-(6-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((6aS,9S)-2-(2-гидроксифенил)-9-метил-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

5-(4,4-дифтор-3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диола;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-4-метилпиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-диола;

3-(5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((6aS,9S)-2-(2-гидроксифенил)-9-метил-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-d]пиримидин-6-ил)изоиндолин-1,3-диола;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-2-метилморфолино)изоиндолин-1,3-диола;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-5,8-дигидропиродо[3,4-d]пиримидин-7(6H)-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диола;

3-(6-(4-((2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)этил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)метил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-((4-(2-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиримидин-5-ил)этил)пиперидин-1-ил)метил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-((4-(3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропил)пиперидин-1-ил)метил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этокси)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3- диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этил)(метил)амино)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-(3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3- диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропил)амино)изоиндолин-1,3-диона;

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

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-(3-(9-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-ил)пропил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-(3-(3-фтор-4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)пропил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((S)-2-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)морфолино)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((R)-2-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)морфолино)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3- диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1R,3s)-3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)циклобутил)амино)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1S,3R)-3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)циклобутил)амино)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1R,3s)-3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)циклобутил)амино)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-(((S)-2-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)морфолино)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

(6aS)-N-(1-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбоксамид;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

1-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил (6aS)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбоксилата;

3-(5-(4-(((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

1-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил (6aS)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбоксилата;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

3-(5-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-1,4-дiazепан-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-3,3-диметилпиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-4-метоксипиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-4-метилпиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

3-(5-(4-(((1R,5S,6S)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(9-(2-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил) этил)-2,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-2-ил)изоиндолин-1,3- диона;

3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- диона;

3-(6-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3aS, 7aS)-2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил) циклогексил) октагидро-5Н-пирроло[3,4-с]пиридин-5-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3aS, 6aS)-5-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)циклогексил) гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)изоиндолин-1,3-диона;

3-(6-(4-(4-(6aS,9S)-2-(2-гидроксифенил)-9-метил-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-(4-(6-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-(4-((3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3,3-диметилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-2-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-(3-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-(3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)азетидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)азетидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

3-(6-(4-((3-(гидроксиметил)-4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-(2-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)морфолино)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-(4-(((S)-4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-(2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-1-ил)метил)морфолино)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-(4-(((R)-4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((R)-4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-5H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)морфолино)изоиндолин-1,3-диона;

3-(6-(1-(2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-(4-(2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-(1-(2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- диона;

3-(6-(4-(3-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- диона;

3-(6-(1-(3-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)пропил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- диона;

(3-(4-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-ил)метилпивалат;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-(3-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-3-метилпиперидин-1-ил)пропил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-(3-(3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пропил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-(3-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)пропил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-(4-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(4-(6-этил-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

(3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-ил)метилдигидрофосфат;

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

ил)метил)пиперидин-1-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-ил)метил-1-гидроксициклопропан-1-карбоксилат;

(3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2,6-диоксопиперидин-1-ил)метил)-1-аминоциклопропан-1-карбоксилат;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((9-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((7-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((5-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)сульфонил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

(6аS)-N-(1-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(2-гидроксифенил)-N-метил-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбоксамид;

(6аS)-N-(1-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(2-гидроксифенил)-N-метил-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбоксамид;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(1-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(1-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

3-(6-(1-(1-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(1-(1-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(1-(1-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)окси)изоиндолин-1,3-диона;

3-(6-(4-(1-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(6-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-2-метилпиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-фтор-4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-3-метилпирролидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(2-((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)этил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((2-((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)этил)амино)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((1R,5S,6s)-6-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(2-((R)-2-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)морфолино)этил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[1-[4-[[10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.0.2,7]тетрадека-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]этил]пиперидин-1-ил)изоиндол-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиазино[1',2':4,5]пиазино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-метилпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[4-[[10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.0.2,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]-2-метилпиперидин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил)изоиндол-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]циклогексил]амино]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-[4-[[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-[4-[[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]-3-метилпиперидин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-[4-[[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]-2-метилпиперидин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]циклогексил]амино]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)циклогексил)метил)пиперазин-1-ил]изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-[4-[8-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]-3-метилпиперидин-1-ил]изоиндола-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[[6-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндола-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[[1-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндола-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-[4-[[[(1S,5R)-6-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндола-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-[(2R,4R)-4-[[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]-2-метилпиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[4-фтор-4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-[(2R,4R)-4-[[[(1S,5R)-6-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]-2-метилпиперидин-1-ил]изоиндола-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[4-[6-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндола-1,3-диона;

1-[1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил]метил]-4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]пиперидин-4-карбонитрила;

1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]-4-[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]пиперидин-4-карбонитрил;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[[[(1S,5R)-3-[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]изоиндол-1,3-диона;

5-[3,3-дифтор-4-[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил) изоиндол-1,3-диона;

5-[3,3-дифтор-4-[[[(1S,5R)-6-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил) изоиндола-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(2R,4R)-4-[[[(1S,5R)-6-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]-2-метилпиперидин-1-ил]изоиндола-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(2R,4R)-4-[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]-2-метилпиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(3S,4R)-3-фтор-4-[[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-диола;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(3S,4R)-3-фтор-4-[[[(1S,5R)-6-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндола-1,3-диола;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[[4-[[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]изоиндол-1,3-диола;

5-[3,3-дифтор-4-[6-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил) изоиндол-1,3-диола;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[6-[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]-3-азабицикло [4.1.0]гептан-3-ил]изоиндола-1,3-диола;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[[[(1S,5R)-6-[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]-3-азабицикло [3.2.0]гептан-3-ил]изоиндола-1,3-диола;

5-[3,3-дифтор-4-[[4-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]пиперидин-1-ил]метил]пирролидин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил) изоиндол-1,3-диола;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(3R,4S)-3-фтор-4-[[[(1S,5R)-6-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндола-1,3-диола;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(3R,4R)-3-фтор-4-[[[(1S,5R)-6-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндола-1,3-диола;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(3R,4R)-3-фтор-4-[[[(1S,5R)-6-[[[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндола-1,3-диола;

5-[3,3-дифтор-4-[4-[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2(7),3,5-трифен-12-карбонил]пиперазин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил) изоиндол-1,3-диола;

5-[3,3-дифтор-4-[4-[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2(7),3,5-трифен-12-карбонил]пиперидин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил) изоиндол-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-3-метилпиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-3-метилпиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(3R,4R)-3-фтор-4-[[1S,5R)-6-[[10S,13S)-4-(2-гидроксифенил)-13-метил-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил)изоиндола-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(3S,4S)-3-фтор-4-[[1S,5R)-6-[[10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил)изоиндола-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(3S,4S)-3-фтор-4-[[1S,5R)-6-[[10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2(7),3,5-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил)изоиндола-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(3R,4R)-3-фтор-4-[4-[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2(7),3,5-трифен-12-карбонил]пиперидин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил)изоиндол-1,3-диона;

3-(6-((3R,4R)-3-фтор-4-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6a,7,9,10-гексагидро-8H-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-[5-[(3R,4R)-3-фтор-4-[[1S,5R)-6-[[10S,13S)-4-(2-гидроксифенил)-13-метил-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-ил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]метил]пиперидин-1-ил]-3-оксо-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона;

3-[5-[(3R,4R)-3-фтор-4-[4-[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.02,7]тетрадека-2,4,6-триен-12-карбонил]пиперазин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]-3-оксо-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-[(3R,4R)-3-фтор-4-[4-[(10S)-4-(2-гидроксифенил)-1,5,6,8,12-пентацатрицикло[8.4.0.0<sup>2,7</sup>]тетрадека-2(7),3,5-трифен-12-карбонил]пиперазин-1-ил]метил]пиперидин-1-ил]изоиндол-1,3-диола;

3-(5-(2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-(1-(1-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пропил)пирролидин-3-ил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-(1'-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пропил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-(1'-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пропил)-[1,3'-бипиперидин]-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-(1'-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил) этил)-[1,3'-бипиперидин]-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-(1'-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил) этил)-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

3-(5-(1-(1-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола;

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

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

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(1-(1-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)окси)изоиндолин-1,3-диола;

3-(5-(4-(1-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-[1,3'-бипиперидин]-1'-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)этил)амино)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)циклогексил)(метил)амино)этил)амино)изоиндолин-1,3- диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(1-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)пирролидин-3-ил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3- диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-1-ил)этил)(метил)амино)изоиндолин-1,3-диона;

2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)-4-метилпиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)бутил)(метил)амино)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(4-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пропил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(4-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

3-(5-(3-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6- диона;

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

3-(6-(4-(((1R,5S,6r)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-(4-((4-фтор-4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-фтор-5-(4-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-(4-((2-(гидроксиметил)-4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(2-(гидроксиметил)-4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

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

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

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

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)феноксид)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((2-(4-((S)-2-(5-фтор-2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этил)амино)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(1-(1-(2-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)этил)пирролидин-3-ил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((3-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)фенил)амино)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(1-(2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пиперидин-1-ил)этил)-1Н-пирозол-4-ил)амино)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((2-(4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этил)(метил)амино)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(1-(4-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пропил)пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(1-(4-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пропил)пиперидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

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

3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-4-метилпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(4-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-4-метоксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-(4-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)-4-метоксипиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(4-(2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиридо[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)амино)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-(((2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиридо[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)(метил)амино)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

3-(5-(2-(3-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(2-(3-((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)пирролидин-1-ил)этокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3,3-диметилпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-1-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(6-(((1R,5S,6s)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)изоиндолин-1,3-диона;

5-(4-((3,3-дифтор-4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона;

3-(6-((3R,4R)-3-фтор-4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-7-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фтор-6-(4-(1-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3-метилпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(((S)-2-((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)морфолино)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-((R)-2-((1R,5S,6S)-6-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)морфолино)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(3-этил-4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

3-(6-(4-((3-этил-4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(6-(4-((3-этил-4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-(1-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-4-ил)метил)-2-метилпиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-((4-((S)-2-(2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-(2-(4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)этил)азетидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

3-(6-(3-((4-(((S)-2-(2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)пиперидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((3R,4R)-3-фтор-4-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(5-фтор-2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((3R,4R)-3-фтор-4-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(5-фтор-2-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((3R,4R)-3-фтор-4-((4-((S)-2-(5-фтор-2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((3R,4R)-3-фтор-4-((4-((S)-2-(5-фтор-2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((3R,4R)-3-фтор-4-(((1R,5S,6R)-6-(((S)-2-(2-фтор-6-гидроксифенил)-5,6,6а,7,9,10-гексагидро-8Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)пиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона;

3-(6-(4-((4-((S)-2-(5-фтор-2-гидроксифенил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-5Н-пиразино[1',2':4,5]пиразино[2,3-с]пиридазин-8-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

или их фармацевтически приемлемую соль.

67. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–66 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

68. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1–66 или фармацевтической композиции по п. 67.

69. Способ по п. 68, отличающийся тем, что рак представляет собой рак с делецией SMARCA4.

70. Способ по любому из пп. 68 или 69, отличающийся тем, что рак представляет собой плоскоклеточную карциному, базальноклеточную карциному, аденокарциному, гепатоцеллюлярную карциному и почечно-клеточную карциному, рак мочевого пузыря, кишечника, молочной железы, шейки матки, толстой кишки, пищевода, головы, почки, печени, легкого, шеи, яичника, поджелудочной железы, предстательной железы и желудка; лейкоз; доброкачественные и злокачественные лимфомы, в частности лимфому Беркитта и неходжкинскую лимфому; доброкачественные и злокачественные меланомы; миелопролиферативные заболевания; саркомы, включая саркому Юинга, гемангиосаркому, саркому Капоши, липосаркому, миосаркому, периферическую нейроэпителиому, синовиальную саркому, глиому, астроцитому, олигодендроглиому, эпендимому, глиобластому, нейробластому, ганглионеврому, ганглиоглиому, медуллобластому, опухоли эпифиза, менингиомы, менингеальные саркомы, нейрофибромы и шванномы; рак кишечника, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак шейки матки, рак матки, рак легких, рак яичников, рак яичек, рак щитовидной железы, астроцитому, рак пищевода, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак печени, рак толстой кишки рак, меланому; карциносаркому, болезнь Ходжкина, опухоль Вильмса и тератокарциному.

71. Способ по любому из пп. 68 или 69, отличающийся тем, что рак представляет собой острый лимфобластный лейкоз Т-линии (Т-ОЛЛ), лимфобластную лимфому Т-линии (Т-ЛЛ), периферическую Т-клеточную лимфому, Т-клеточный лейкоз у взрослых, пре-В-ОЛЛ, пре-В-лимфому, большую В-клеточную лимфому, лимфому Беркитца, В-клеточный ОЛЛ, ОЛЛ с положительной филадельфийской хромосомой и положительный ХМЛ с филадельфийской хромосомой.

72. Способ по п. 70, отличающийся тем, что рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого с дефицитом SMARCA4.