

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391216** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.06.27

(51) Int. Cl. **C07D 403/14** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.10.20

(54) **СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ ДЕГРАДАЦИИ БЕЛКА
АНДРОГЕНОВОГО РЕЦЕПТОРА**

(31) **63/094,554**

(32) **2020.10.21**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/055836**

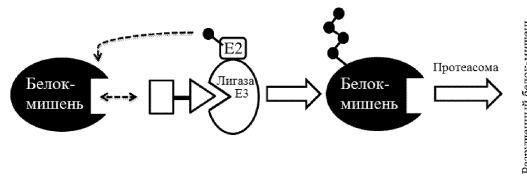
(87) **WO 2022/087125 2022.04.28**

(71) Заявитель:
АРВИНАС ОПЕРЭЙШНЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Берлин Майкл, Крю Эндрю, Дун
Ханьцин, Хорнбергер Кит, Снайдер
Лоуренс, Ван Цзин, Циммерманн Курт
(US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем изобретении описаны бифункциональные соединения, которые находят применение в качестве модуляторов андрогенового рецептора (AR). В частности, бифункциональные соединения согласно настоящему изобретению содержат на одном конце фрагмент, который связывается с цереблон-убиквитинлигазой E3, а на другом конце фрагмент, который связывает AR так, что белок-мишень размещается в непосредственной близости от убиквитинлигазы для осуществления разрушения (и ингибирования) белка-мишени. Бифункциональные соединения согласно настоящему изобретению проявляют широкий спектр фармакологической активности, связанной с разрушением/ингибированием белка-мишени. Заболевания или нарушения, обусловленные нарушенной регуляцией белка-мишени, лечат или предотвращают с помощью соединений и композиций согласно настоящему изобретению.



**202391216
A1**

**202391216
A1**

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577987EA/026

СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ ДЕГРАДАЦИИ БЕЛКА АНДРОГЕНОВОГО РЕЦЕПТОРА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет и преимущество на основании предварительной заявки на патент США № 63/094554, поданной 21 октября 2020 года, под названием «Соединения и способы направленной деградации андрогенового рецептора и соответствующие способы применения», полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки для любых целей.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[0002] Все цитированные ссылки в полном объеме включены в настоящий документ посредством ссылки, включая заявку на патент США с серийным № 14/686640, поданную 14 апреля 2015 года, опубликованную как публикация заявки на патент США № 2015/0291562; и заявку на патент США с серийным № 14/792414, поданную 6 июля 2015 года, опубликованную как публикация заявки на патент США № 2016/0058872; и заявку на патент США с серийным № 15/953108, поданную 13 апреля 2018 года, опубликованную как публикация заявки на патент США № 2018/0228907; и заявку на патент США с серийным № 15/730728, поданную 11 октября 2017 года, выданную как патент США № 10584101 10 марта 2020 года.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0003] В настоящем описании представлены гетеробифункциональные соединения, содержащие фрагмент, связывающий белок-мишень, и фрагмент, связывающий убиквитинлигазу E3, а также соответствующие способы применения. Указанные бифункциональные соединения подходят для применения в качестве модуляторов направленного убиквитинирования андрогенового рецептора (AR), который затем разрушается и/или ингибируется.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0004] Большинство низкомолекулярных лекарственных соединений связывают ферменты или рецепторы в плотных и четко определенных «карманах». С другой стороны, общеизвестно, что осуществить целенаправленное воздействие на белок-белковые взаимодействия с применением низкомолекулярных соединений сложно вследствие больших поверхностей их контакта и участия мелких бороздок или плоских поверхностей соприкосновения. Убиквитинлигазы E3 (из которых известны сотни, встречающиеся у людей) обуславливают субстратную специфичность убиквитинирования и, следовательно, являются более привлекательными терапевтическими мишенями, чем обычные ингибиторы протеасом, благодаря их специфичности в отношении определенных белковых субстратов. Разработка лигандов лигаз E3 оказалась сложной, отчасти вследствие того, что они должны нарушать белок-белковые взаимодействия. Однако недавние разработки позволили получить специфичные лиганды, которые связываются с указанными лигазами.

Например, с момента открытия нутлинов, первых низкомолекулярных ингибиторов лигаз E3, сообщалось о дополнительных соединениях, которые направленно воздействуют на лигазы E3.

[0005] Цереблон представляет собой белок, который кодируется у людей геном CRBN. Ортологи CRBN являются высококонсервативными от растений до людей, что подчеркивает его физиологическое значение. Цереблон образует комплекс убиквитинлигазы E3 с белком, связывающимся с поврежденной ДНК 1 (DDB1), куллином-4A (CUL4A) и регулятором куллинов 1 (ROC1). Такой комплекс убиквитинирует ряд других белков. По механизму, который до конца не выяснен, убиквитинирование белков-мишеней с помощью цереблона приводит к повышению уровней фактора роста фибробластов 8 (FGF8) и фактора роста фибробластов 10 (FGF10). В свою очередь, FGF8 регулирует ряд процессов развития, таких как формирование конечностей и слухового пузырька. Конечный результат состоит в том, что данный комплекс убиквитинлигазы является важным для роста конечностей у эмбрионов. В отсутствие цереблона DDB1 образует комплекс с DDB2, который функционирует как белок, связывающийся с поврежденной ДНК.

[0006] Бифункциональные соединения, такие как соединения, описанные в публикациях заявок на патент США 2015/0291562 и 2014/0356322 (включены в настоящий документ посредством ссылки), функционируют посредством рекрутирования эндогенных белков к убиквитинлигазе E3 для убиквитинирования и последующей деградации по пути биodeградации протеасом. В частности, в публикациях, цитированных выше, описаны бифункциональные или направленно воздействующие на протеолиз химерные соединения (PROTAC®), разрушающие белок, которые находят применение в качестве модуляторов направленного убиквитинирования разнообразных полипептидов и других белков, которые затем разрушаются и/или другим образом ингибируются под действием бифункциональных соединений.

[0007] Андрогеновый рецептор (AR) принадлежит к семейству ядерных гормональных рецепторов, которые активируются андрогенами, такими как тестостерон и дигидротестостерон (*Pharmacol. Rev.* 2006, 58(4), 782-97; *Vitam. Horn.* 1999, 55:309-52.). При отсутствии андрогенов AR связывается белком теплового шока 90 (Hsp90) в цитозоле. Если андроген связывает AR, его конформация изменяется с высвобождением AR из Hsp90 и обнажением сигнала ядерной локализации (NLS). Последнее позволяет AR переместиться в ядро, где AR действует как фактор транскрипции, способствующий экспрессии генов, ответственных за мужские половые признаки (*Endocr. Rev.* 1987, 8(1):1-28; *Mol. Endocrinol.* 2002, 16(10), 2181-7). Дефицит AR приводит к синдрому нечувствительности к андрогенам, ранее называемому тестикулярной феминизацией.

[0008] Несмотря на то, что AR отвечает за развитие мужских половых признаков, он также является хорошо подтвержденным онкогеном при определенных формах онкологических заболеваний, в том числе рака предстательной железы (*Endocr. Rev.* 2004, 25(2), 276-308). Обычно измеряемым геном-мишенью активности AR является

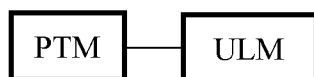
секретируемый белок простат-специфичный антиген (PSA). В настоящее время схема лечения рака предстательной железы включает подавление оси андроген-AR двумя способами. Первый подход основан на снижении уровня андрогенов, в то время как вторая стратегия направлена на подавление функции AR (Nat. Rev. Drug Discovery, 2013, 12, 823-824). Несмотря на разработку эффективных средств таргетной терапии, у большинства пациентов развивается резистентность, и заболевание прогрессирует. Альтернативный подход к лечению рака предстательной железы включает устранение белка AR. Поскольку AR представляет собой критический фактор онкогенеза при многих формах рака предстательной железы, его устранение должно привести к терапевтически благоприятному ответу.

[0009] В данной области все еще существует потребность в эффективных средствах лечения заболеваний, в частности, рака, рака предстательной железы и болезни Кеннеди. Однако неспецифичное действие и невозможность нацеливания на определенные классы белков, например, на факторы транскрипции, и модулирования их в целом остаются препятствиями для разработки эффективных противораковых средств. В данной области все еще существует потребность в эффективных средствах лечения заболеваний и нарушений, связанных с AR, например, рака, рака предстательной железы и болезни Кеннеди.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[0010] В настоящем изобретении описаны гетеробифункциональные соединения, функция которых состоит в рекрутировании андрогенового рецептора (AR) к убиквитинлигазе E3 для направленного убиквитинирования и последующего протеасомного разрушения и способы их получения и применения. В частности, соединения, описанные в данном документе, предпочтительно связываются с белками AR. Кроме того, в настоящем описании предложены способы применения эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению, описанного в данном документе, для лечения или облегчения болезненного состояния или одного или более его симптомов, такого как болезнь Кеннеди или рак, например, рак предстательной железы.

[0011] Таким образом, в одном аспекте в настоящем изобретении предложены гетеробифункциональные соединения, которые содержат фрагмент, связывающий убиквитинлигазу E3 (т.е. лиганд для убиквитинлигазы E3 (группу «ULM»)), и фрагмент, нацеливающий на белок, который предпочтительно связывается с AR, таким образом, что белок AR предпочтительно размещается в непосредственной близости к убиквитинлигазе для обеспечения убиквитинирования и последующего предпочтительного разрушения (и/или ингибирования) белка AR. В предпочтительном варианте реализации ULM (фрагмент, связывающий убиквитинлигазу) представляет собой фрагмент, связывающий цереблон-убиквитинлигазу E3 (CLM). Например, структура бифункционального соединения может быть изображена как:



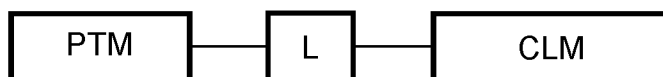
[0012] Соответствующие положения фрагментов PTM и ULM (например, CLM), а также их количество, изображенное в настоящем документе, представлено лишь в качестве примера и не предназначено для какого-либо ограничения предложенных соединений. Специалисту в данной области техники будет понятно, что бифункциональные соединения, описанные в данном документе, можно синтезировать таким образом, что количество и положение соответствующих функциональных фрагментов могут варьироваться по необходимости.

[0013] В некоторых вариантах реализации бифункциональное соединение дополнительно содержит химический линкер («L»). В данном примере структура бифункционального соединения может быть изображена как:



где PTM представляет собой фрагмент, который селективно или предпочтительно связывается с белком AR, L представляет собой линкер, например, связь или химическую связывающую группу, которая связывает PTM с ULM, и ULM представляет собой фрагмент, связывающий цереблон-убиквитинлигазу E3 (CLM).

[0014] Например, структура бифункционального соединения может быть изображена как:



где PTM представляет собой фрагмент, который селективно или предпочтительно связывается с белком AR; «L» представляет собой линкер (например, связь или химическую связывающую группу), которая связывает PTM и CLM; и CLM представляет собой фрагмент, связывающий цереблон-убиквитинлигазу E3, который связывается с цереблоном.

[0015] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, содержат несколько независимо выбранных ULM, несколько PTM, несколько химических линкеров или их комбинацию.

[0016] В одном варианте реализации CLM содержит химическую группу, полученную из имида, тиюимида, амида или тиюамида. В конкретном варианте реализации химическая группа представляет собой фталимидогруппу или ее аналог или производное. В конкретном варианте реализации CLM выбран из талидомида, леналидомида, помалидомида, их аналогов, их изостер и их производных. Другие предусмотренные CLM описаны в публикации заявки на патент США № 2015/0291562, полное содержание которой включено в настоящий документ.

[0017] В некоторых вариантах реализации «L» представляет собой связь. В дополнительных вариантах реализации линкер «L» представляет собой соединительный фрагмент с количеством неводородных атомов в линейной структуре, составляющим от 1 до 20. Соединительный фрагмент «L» может содержать без ограничения одну или более функциональных групп, таких как простая эфирная, амидная, алкановая, алкеновая, алкиновая, кетоновая, гидроксильная группы, группа карбоновой кислоты, простая тиоэфирная, сульфоксидная и сульфоновая группы. Линкер может содержать ароматические, гетероароматические, циклические, бициклические и трициклические фрагменты. В линкер может быть включено замещение галогеном, таким как Cl, F, Br и I. В случае замещения фтором могут быть включены один или несколько атомов фтора.

[0018] В некоторых вариантах реализации CLM представляет собой производное пиперидин-2,6-диона, где пиперидин-2,6-дион может быть замещен в 3-положении, и при этом 3-замещение может представлять собой замещение бициклическими гетероароматическими соединениями с присоединением в виде связи C-N или связи C-C. Примеры CLM могут представлять собой без ограничения помалидомид, леналидомид и талидомид, а также их аналоги.

[0019] В дополнительном аспекте в настоящем описании предложены терапевтические композиции, содержащие эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, или его солевой формы и фармацевтически приемлемый носитель. Терапевтические композиции можно применять для инициирования целенаправленного разрушения и/или ингибирования белка AR у пациента или субъекта, нуждающегося в этом, например, у животного, такого как человек, и их можно применять для лечения или облегчения одного или более болезненных состояний, патологических состояний или симптомов, причинно связанных с белком AR, лечение которых осуществляют посредством разрушения белка AR для сдерживания, стабилизации или снижения уровней белка AR у пациента или субъекта. В некоторых вариантах реализации терапевтические композиции, описанные в настоящем документе, можно применять для осуществления разрушения AR для лечения или облегчения заболевания, нарушения или симптома, такого как, например, инфекция, воспалительное или иммунологическое нарушение, или рак.

[0020] В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ убиквитинирования AR в клетке. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает введение гетеробифункционального соединения, описанного в настоящем документе, содержащего РТМ, который связывается с AR, и CLM, предпочтительно связанные друг с другом через химический линкерный фрагмент, описанный в настоящем документе, для обеспечения разрушения белка AR. Не ограничиваясь какой-либо теорией, авторы настоящего изобретения полагают, что в соответствии с настоящим изобретением при размещении белка AR в непосредственной близости от убиквитинлигазы E3 с помощью предложенного гетеробифункционального соединения будет происходить его полиубиквитинирование, что приведет к инициации последующего разрушения белка AR

по протеасомному пути, что обеспечит сдерживание или снижение уровней белка AR в клетках субъекта. Контроль или снижение уровней белка AR, достигаемое благодаря настоящему изобретению, обеспечивает лечение болезненного состояния, патологического состояния или по меньшей мере одного причинно связанного симптома, которые модулируются посредством снижения или стабилизации количества белка AR в клетках субъекта.

[0021] В другом аспекте настоящего изобретения предложены способы лечения или облегчения заболевания, нарушения или их симптома у субъекта или пациента, например, у животного, такого как человек, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей эффективное количество, например, терапевтически эффективное количество гетеробифункционального соединения, описанного в данном документе, или его солевой формы и фармацевтически приемлемый носитель, причем композиция является эффективной для лечения или облегчения заболевания или нарушения, или их симптома у субъекта.

[0022] В другом аспекте настоящего изобретения предложены способы идентификации эффектов разрушения белка AR в соответствии с настоящим изобретением в биологической системе с применением соединений в соответствии с настоящим изобретением.

[0023] В другом аспекте настоящего изобретения предложены способы и промежуточные соединения для получения гетеробифункционального соединения в соответствии с настоящим изобретением, способного к направленному убиквитинированию и разрушению белка AR в клетке в соответствии с настоящим изобретением.

[0024] Предшествующие общие области применения приведены лишь в качестве примера и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения и прилагаемой формулы изобретения. Дополнительные объекты и преимущества, связанные с композициями, способами и процессами согласно настоящему изобретению, будут понятны специалисту в данной области техники в свете представленной формулы изобретения, описания и примеров. Например, различные аспекты и варианты реализации настоящего изобретения можно применять в многочисленных комбинациях, все из которых явным образом предусмотрены настоящим описанием. Такие дополнительные аспекты и варианты реализации в явном виде включены в объем настоящего изобретения. Публикации и другие материалы, использованные в данном документе для освещения уровня техники настоящего изобретения и в некоторых случаях для предоставления дополнительных подробностей в отношении его практической реализации, включены посредством ссылки.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0025] Сопроводительные графические материалы, которые включены в описание и образуют его часть, иллюстрируют несколько вариантов реализации настоящего изобретения и вместе с описанием служат для объяснения принципов настоящего

изобретения. Графические материалы предназначены лишь для иллюстрации вариантов реализации настоящего изобретения, и их не следует толковать как ограничение настоящего изобретения. Дополнительные объекты, признаки и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из следующего подробного описания, рассматриваемого совместно с сопроводительными фигурами, демонстрирующими иллюстративные варианты реализации настоящего изобретения.

[0026] **Фигуры 1А и 1В.** Иллюстрация общего принципа функционирования гетеробифункционирующих соединений, разрушающих белок, описанных в данном документе. **Фигура 1А.** Иллюстративные гетеробифункциональные соединения, разрушающие белок, содержат фрагмент, нацеливающий на белок (PTM; *затененный прямоугольник темного цвета*), фрагмент, связывающий убиквитинлигазу (ULM; *затененный треугольник светлого цвета*), и необязательно линкерный фрагмент (L; *черная линия*), связывающий или присоединяющий PTM к ULM. На фигуре 1В показано функциональное применение гетеробифункциональных соединений, разрушающих белок (известных в продаже как соединения марки PROTAC®), описанных в данном документе. Вкратце, ULM (треугольник) распознает и связывается со специфичной убиквитинлигазой E3, а PTM (большой прямоугольник) связывается белком-мишенью и рекрутирует его, приводя его в непосредственную близость с убиквитинлигазой E3. Как правило, убиквитинлигаза E3 связана в комплекс с убиквитин-конъюгирующим белком E2 (E2), и либо отдельно, либо с помощью белка E2 катализирует присоединение множества молекул убиквитина (*темные круги*) к лизину в белке-мишени посредством изопептидной связи. Таким образом происходит направленное воздействие на полиубиквитинированный белок (*крайний справа*) с целью его разрушения под действием протеосомного механизма клетки.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

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

[0028] В настоящем документе описаны соединения, композиции и способы, которые относятся к удивительному и неожиданному открытию того, что убиквитинлигаза E3 (например, цереблон-убиквитинлигаза E3) убиквитинирует белок андренового рецептора (AR) как только убиквитинлигаза E3 и белок AR оказываются в непосредственной близости друг от друга благодаря бифункциональному соединению, которое связывает и убиквитинлигазу E3, и белок AR. Соответственно, в настоящем изобретении предложены соединения и композиции, содержащие фрагмент, связывающий убиквитинлигазу E3 («ULM»), который с помощью связи или химической линкерной группы (L) связан с фрагментом, нацеливающим на белок («PTM»), который обеспечивает

нацеливание на белок AR, что обуславливает убиквитинирование белка AR, которое приводит к разрушению белка AR протеасомой (см. фигуру 1).

[0029] В одном аспекте в настоящем описании предложены соединения, в которых РТМ предпочтительно связывает белок AR. В настоящем изобретении также предложена библиотека композиций и ее применение для обеспечения направленного разрушения белка AR в клетке.

[0030] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложены гетеробифункциональные соединения, которые содержат лиганд, например, низкомолекулярный лиганд (т.е. имеющий молекулярную массу менее 2000, 1000, 500 или 200 дальтон), который способен связываться с убиквитинлигазой E3, такой как cereblon. Предложенные соединения также содержат низкомолекулярный фрагмент, который способен связываться с AR таким образом, что белок AR размещается в непосредственной близости от убиквитинлигазы для осуществления убиквитинирования и разрушения (и/или ингибирования) белка AR. «Низкомолекулярное соединение» может означать, в дополнение к вышесказанному, что молекула не представляет собой пептидил, т.е. обычно не считается пептидом, например, содержит менее 4, 3 или 2 аминокислот. В соответствии с настоящим описанием, каждый из РТМ, ULM и гетеробифункциональной молекулы представляет собой низкомолекулярное соединение.

[0031] Если не указано иное, то все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют такое же значение, которое обычно понятно специалисту в данной области техники, к которой относится настоящее изобретение. Терминология, применяемая в описании, предназначена только для описания конкретных вариантов реализации и не предназначена для ограничения настоящего изобретения.

[0032] Если предусмотрен диапазон значений, подразумевается, что в настоящее изобретение включено каждое промежуточное значение в указанном диапазоне с точностью до десятой доли единицы нижнего предела, если из контекста явно не следует иное (как, например, в случае группы, содержащей определенное количество атомов углерода, для которой предусмотрено каждое количество атомов углерода, входящее в указанный диапазон), между верхним и нижним пределами данного диапазона и любое другое указанное или промежуточное значение в данном указанном диапазоне. Верхние и нижние пределы более узких диапазонов, которые могут быть независимо включены в более узкие диапазоны, также включены в настоящее изобретение, с учетом любого специально исключенного предела в указанном диапазоне. Если указанный диапазон включает один или оба предела, то в настоящее изобретение включены также диапазоны, исключаящие любой или оба из таких включенных пределов.

[0033] Для описания настоящего изобретения использованы следующие термины. В тех случаях, если в настоящем документе для термина не приведено специальное определение, то термин имеет общепризнанное значение, известное специалистам в данной области техники, использующим данный термин в контексте применения для описания настоящего изобретения.

[0034] Формы единственного числа, применяемые в данном документе и в прилагаемой формуле изобретения, применяются в данном документе для обозначения одного или более одного (т.е. по меньшей мере одного) грамматического объекта данной формы единственного числа, если в контексте явно не указано иное. В качестве примера, «элемент» означает один элемент или более одного элемента, если не указано иное.

[0035] В формуле изобретения, а также в вышеприведенном описании все переходные фразы, такие как «содержащий», «включающий», «несущий», «имеющий», «вмещающий», «предусматривающий», «удерживающий», «состоящий из» и т.п. следует понимать как открытые, т.е. означающие включающий без ограничения. Только переходные фразы «состоящий из» и «по существу состоящий из» должны быть закрытыми или полузакрытыми переходными фразами соответственно, как изложено в разделе 2111.03 руководства по процедурам патентной экспертизы патентного ведомства США.

[0036] Также следует понимать, что в некоторых способах или процессах, описанных в настоящем документе, которые включают более одной стадии или действия, порядок стадий или действий способа не обязательно ограничен порядком, в котором описаны стадии или действия способа, если в контексте не указано иное.

[0037] Термины «совместное введение» и «осуществление совместного введения» или «комбинированная терапия» относятся как к одновременному введению (введению двух или более терапевтических средств в одно и то же время), так и к разделенному во времени введению (введению одного или более терапевтических средств в момент времени, отличный от момента введения дополнительного терапевтического средства или средств), при условии, что два или более терапевтических средств присутствуют у пациента до некоторой степени, предпочтительно в эффективных количествах, в одно и то же время. В некоторых предпочтительных аспектах одно или более гетеробифункциональных соединений, описанных в настоящем документе, вводят совместно в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным биологически активным средством, например, с противораковым средством. В особенно предпочтительных аспектах совместное введение таких соединений приводит к синергетической активности и/или терапии, такой как, например, противораковая активность.

[0038] Термин «соединение», используемый в данном документе, если не указано иное, относится к любому конкретному гетеробифункциональному соединению, описанному в данном документе, его фармацевтически приемлемым солям и сольватам, а также к дейтерированным формам любой из вышеупомянутых молекул, где это применимо. Предусмотренные дейтерированные соединения представляют собой соединения, в которых один или более атомов водорода, содержащихся в молекуле лекарственного средства, заменены дейтерием. Такие дейтерированные соединения предпочтительно характеризуются одним или более улучшенными фармакокинетическими или фармакодинамическими свойствами (например, более длительным периодом полувыведения) по сравнению с эквивалентным «нейдейтерированным» соединением.

[0039] Термин «убиквитинлигаза» относится к семейству белков, которые облегчают перенос одного или более убиквитинов к конкретному субстратному белку. Присоединение цепи из нескольких убиквитинов (полиубиквитинирование) обеспечивает нацеливание на субстратный белок для его разрушения. Например, цереблон представляет собой убиквитинлигазу E3, которая в отдельности или в комбинации с убиквитин-конъюгирующим ферментом E2 может в конечном итоге обуславливать присоединение цепи из четырех убиквитинов к остатку лизина на белке-мишени, обеспечивая направленное воздействие на белок для его разрушения под действием протеасомы. Убиквитинлигаза участвует в полиубиквитинировании таким образом, что первый убиквитин присоединяется к лизину на белке-мишени; второй убиквитин присоединяется к первому; третий присоединяется ко второму, и четвертый присоединяется к третьему. Посредством такого полиубиквитинирования белки приобретают метку для разрушения протеасомой.

[0040] Термин «пациент» или «субъект» применяется по всему настоящему описанию для описания животного, предпочтительно человека или домашнего животного, которому предоставляется лечение, включая профилактическое лечение, с применением композиций согласно настоящему изобретению. Для лечения тех заболеваний, патологических состояний или симптомов, которые являются специфичными для конкретного животного, такого как пациент-человек, термин «пациент» относится к данному конкретному животному, включая домашнее животное, такое как собака или кошка, или сельскохозяйственное животное, такое как лошадь, корова, овца и т.д. В целом в настоящем изобретении термины «пациент» и «субъект» относятся к пациенту-человеку, если иное не указано или не подразумевается из контекста применения данного термина.

[0041] Термины «эффективное» и «терапевтически эффективное» используются для описания количества соединения или композиции, которое при использовании в контексте его предполагаемого применения и либо в одной дозе, либо, более предпочтительно, после нескольких доз в контексте схемы лечения, обеспечивает предполагаемый результат, такой как улучшение заболевания или патологического состояния, или облегчение или ослабление одного или более симптомов, связанных с заболеванием или патологическим состоянием. Термины «эффективное» и «терапевтически эффективное» включает все другие термины, связанные с «эффективным количеством» или «эффективной концентрацией», которые иным образом описаны или применяются в настоящей заявке.

[0042] **Соединения и композиции**

[0043] В одном аспекте в настоящем описании предложены гетеробифункциональные соединения, содержащие фрагмент, связывающий убиквитинлигазу E3 («ULM»), который представляет собой фрагмент, связывающий цереблон-убиквитинлигазу E3 («CLM»), при этом CLM ковалентно связан с фрагментом, нацеливающим на белок (PTM), который связывается с белком, причем такое связывание происходит либо непосредственно через связь, либо посредством химической связывающей группы (L) в соответствии со структурой:

(A) PTM-L-CLM

где L представляет собой связь или химическую связывающую группу, и PTM представляет собой фрагмент, нацеливающий на белок, который связывается с белком AR, причем PTM представляет собой низкомолекулярный фрагмент, нацеливающий на AR. Термин CLM включает все фрагменты, связывающие цереблон.

[0044] В любом из аспектов или вариантов реализации CLM демонстрирует полумаксимальную ингибирующую концентрацию (IC_{50}) для убиквитинлигазы E3 (например, цереблон-убиквитинлигазы E3), составляющую менее чем примерно 200 мкМ. IC_{50} можно определить любым подходящим методом, известным из уровня техники, например, с помощью поляризационного флуоресцентного анализа.

[0045] В некоторых вариантах реализации гетеробифункциональные соединения, описанные в данном документе, демонстрируют значение IC_{50} или полумаксимальную разрушающую концентрацию (DC_{50}) менее примерно 100, 50, 10, 1, 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, 0,001 мМ, или менее примерно 100, 50, 10, 1, 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, 0,001 мкМ, или менее примерно 100, 50, 10, 1, 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, 0,001 нМ, или менее примерно 100, 50, 10, 1, 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, 0,001 пМ.

[0046] Термин «алкил» в его соответствующем контексте означает линейный, разветвленный или циклический полностью насыщенный углеводородный радикал, предпочтительно C_1 - C_{10} , предпочтительно C_1 - C_6 или более предпочтительно C_1 - C_3 алкильную группу, которая может быть необязательно замещена любой подходящей функциональной группой или группами. Примеры алкильных групп представляют собой, среди прочих, метил, этил, н-бутил, втор-бутил, н-гексил, н-гептил, н-октил, н-нонил, н-децил, изопропил, 2-метилпропил, циклопропил, циклопропилметил, циклобутил, циклопентил, циклопентилэтил, циклогексилэтил и циклогексил. В некоторых вариантах реализации алкильная группа имеет на конце галогенсодержащую группу (At, Br, Cl, F или I).

[0047] Термин «алкенил» относится к линейным, разветвленным или циклическим углеводородным радикалам C_2 - C_{10} (предпочтительно C_2 - C_6), содержащим по меньшей мере одну связь $C=C$.

[0048] Термин «алкинил» относится к линейным, разветвленным или циклическим углеводородным радикалам C_2 - C_{10} (предпочтительно C_2 - C_6), содержащим по меньшей мере одну связь $C\equiv C$.

[0049] Термин «алкилен» при его использовании относится к группе $-(CH_2)_n-$ (n представляет собой целое число, обычно от 0 до 6), которая может быть необязательно замещенной. При наличии замещения алкиленовая группа предпочтительно замещена по одной или более метиленовым группам C_1 - C_6 алкильной группой (включая циклопропильную группу или трет-бутильную группу), но также может быть замещена одной или более галогенными группами, предпочтительно 1-3 галогенными группами, или одной или двумя гидроксильными группами, группами O -(C_1 - C_6 алкил) или боковыми цепями аминокислот, как описано далее в настоящем документе. В некоторых вариантах

реализации алкиленовая группа может быть замещена уретаном или алкоксигруппой (или другой подходящей функциональной группой), которая может быть дополнительно замещена полиэтиленгликолевой цепью (от 1 до 10, предпочтительно от 1 до 6 или более предпочтительно от 1 до 4 этиленгликолевых звеньев), которая замещена (предпочтительно, но не исключительно на дистальном конце полиэтиленгликолевой цепи) алкильной цепью, замещенной одной галогенной группой, предпочтительно группой хлора. В других вариантах реализации алкиленовая (например, метиленовая) группа может быть замещена группой боковой цепи аминокислоты, такой как группа боковой цепи природной или неприродной аминокислоты, например, аланина, β -аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, цистина, глутаминовой кислоты, глутамина, глицина, фенилаланина, гистидина, изолейцина, лизина, лейцина, метионина, пролина, серина, треонина, валина, триптофана или тирозина.

[0050] Под термином «незамещенный» следует понимать замещенный только атомами водорода. Диапазон атомов углерода, который включает C_0 , означает, что углерод отсутствует и заменен на H. Таким образом, диапазон атомов углерода, который представляет собой C_0 - C_6 , включает 1, 2, 3, 4, 5 и 6 атомов углерода, а в случае C_0 вместо атома углерода находится H.

[0051] Под термином «замещенный» или «необязательно замещенный» следует понимать независимо (т.е. если встречается более одного заместителя, каждый заместитель выбран независимо от другого заместителя) один или более заместителей (независимо не более пяти заместителей, предпочтительно не более трех заместителей, более предпочтительно 1 или 2 заместителя у фрагмента в соединении в соответствии с настоящим изобретением, и может включать заместители, которые сами могут быть дополнительно замещены) в положении атома углерода (или азота) в любом месте в молекуле в соответствующем контексте, и в качестве возможных заместителей включает гидроксил, тиол, карбоксил, циано ($C\equiv N$), нитро (NO_2), галоген (предпочтительно 1, 2 или 3 атома галогена, особенно в алкиле, особенно в метильной группе, такой как трифторметил), алкильную группу (предпочтительно C_1 - C_{10} , более предпочтительно, C_1 - C_6), арил (особенно фенил и замещенный фенил, например, бензил или бензоил), алкоксигруппу (предпочтительно C_1 - C_6 алкильную или арильную, включая фенильную и замещенную фенильную), тиоэфир (предпочтительно C_1 - C_6 алкильную или арильную), ацил (предпочтительно C_1 - C_6 ацил), сложный эфир или сложный тиоэфир (предпочтительно C_1 - C_6 алкильный или арильный), включая сложный алкиленовый эфир (таким образом, что присоединение происходит по алкиленовой группе, а не по сложноэфирной функциональной группе, которая является предпочтительно замещенной C_1 - C_6 алкильной или арильной группой), галоген (предпочтительно F или Cl), амин (включая пяти- или шестичленный циклический алкиленовый амин, включая дополнительно C_1 - C_6 алкиламин или C_1 - C_6 диалкиламин, алкильные группы которого могут быть замещены одной или двумя гидроксильными группами) или необязательно замещенную группу $-N(C_0$ - C_6 алкил) $C(O)(O$ - C_1 - C_6 алкил) (которая может быть

необязательно замещена полиэтиленгликолевой цепью, с которой дополнительно связана алкильная группа, содержащая один атом галогена, предпочтительно заместитель, представляющий собой атом хлора), гидразин, амидо, которые предпочтительно независимо замещены одной или двумя C_1-C_6 алкильными группами (включая карбоксамид, который необязательно замещен одной или двумя C_1-C_6 алкильными группами), алканол (предпочтительно C_1-C_6 алкильный или арильный) или алкановую кислоту (предпочтительно C_1-C_6 алкильную или арильную). Заместители в соответствии с настоящим изобретением могут включать, например, группы $-SiR_1R_2R_3$, где каждый из R_1 и R_2 описан далее в данном документе, и R_3 представляет собой H или C_1-C_6 алкильную группу, предпочтительно R_1 , R_2 , R_3 в данном контексте представляют собой C_1-C_3 алкильную группу (включая изопропильную или трет-бутильную группу). Каждая из вышеописанных групп может быть напрямую связана с замещенным фрагментом, или, в качестве альтернативы, заместитель может быть связан с замещенным фрагментом (предпочтительно в случае арильного или гетероарильного фрагмента) через необязательно замещенную группу $-(CH_2)_m-$ или, в качестве альтернативы, необязательно замещенные группы $-(OCH_2)_m-$, $-(OCH_2CH_2)_m-$ или $-(CH_2CH_2O)_m-$, которые могут быть замещены любым одним или более из вышеописанных заместителей. Алкиленовые группы $-(CH_2)_m-$, или группы $-(CH_2)_n-$, или другие цепи, такие как этиленгликолевые цепи, определенные выше, могут быть замещены в любом месте в цепи. Предпочтительные заместители в алкиленовых группах включают галоген или C_1-C_6 алкильные (предпочтительно C_1-C_3) группы, которые могут быть необязательно замещены одной или двумя гидроксильными группами, одной или двумя простыми эфирными группами (группами $O-C_1-C_6$), не более чем тремя галогенными группами (предпочтительно F), или боковую цепь аминокислоты, как описано далее в данном документе, и необязательно замещенный амид (предпочтительно карбоксамид, замещенный так, как описано выше) или уретановые группы (часто с одним или двумя C_0-C_6 алкильными заместителями, при этом указанная группа(-ы) может (могут) быть дополнительно замещенной(ыми)). В некоторых вариантах реализации алкиленовая группа (часто одна метиленовая группа) замещена одной или двумя необязательно замещенными C_1-C_6 алкильными группами, предпочтительно C_1-C_4 алкильной группой, чаще всего метильной или O-метильной группами или боковой цепью аминокислоты, как описано далее в данном документе. В настоящем изобретении фрагмент в молекуле может быть необязательно замещен не более чем пятью заместителями, предпочтительно не более чем тремя заместителями. Чаще всего в настоящем изобретении фрагменты, которые являются замещенными, замещены одним или двумя заместителями.

[0052] Термин «замещенный» (каждый заместитель является независимым от любого другого заместителя) в контексте его применения также следует понимать как C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, галоген, амидо, карбоксамидо, сульфен, включая сульфенамид, кето, карбокси, сложный C_1-C_6 эфир (сложный оксиэфир или сложный эфир карбоновой кислоты), C_1-C_6 кето, уретан $-O-C(O)-NR_1R_2$ или $-N(R_1)-C(O)-O-R_1$, нитро, циано и амин (включая, в частности, C_1-C_6 алкилен- NR_1R_2 , моно- или дизамещенные C_1-C_6 алкилом

амины, которые могут быть необязательно замещены одной или двумя гидроксильными группами). Каждая из указанных групп содержит, если не указано иное, в соответствующем контексте от 1 до 6 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации предпочтительные заместители будут включать, например, $-\text{NH}-$, $-\text{NHC(O)}-$, $-\text{O}-$, $=\text{O}$, $-(\text{CH}_2)_m-$ (в данном контексте m и n равны 1, 2, 3, 4, 5 или 6), $-\text{S}-$, $-\text{S(O)}-$, SO_2- или $-\text{NH-C(O)-NH}-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $-(\text{CH}_2)_n\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{ алкил)}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)-(C}_1\text{-C}_6\text{ алкил)}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OC(O)-(C}_1\text{-C}_6\text{ алкил)}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)O-(C}_1\text{-C}_6\text{ алкил)}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NHC(O)-R}_1$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)-NR}_1\text{R}_2$, $-(\text{OCH}_2)_n\text{OH}$, $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{COOH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $-(\text{OCH}_2)_n\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{ алкил)}$, $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{C(O)-(C}_1\text{-C}_6\text{ алкил)}$, $-(\text{OCH}_2)_n\text{NHC(O)-R}_1$, $-(\text{CH}_2\text{O})_n\text{C(O)-NR}_1\text{R}_2$, $-\text{S(O)}_2\text{-R}_S$, $-\text{S(O)-R}_S$ (R_S представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или группу $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}_1\text{R}_2$), NO_2 , CN или галоген (F , Cl , Br , I , предпочтительно F или Cl), в зависимости от контекста применения заместителя. Каждый из R_1 и R_2 в соответствующем контексте представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкильную группу (которая может быть необязательно замещена одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенными группами, предпочтительно фтором). В химическом контексте определенного соединения и применяемого заместителя под термином «замещенный» также следует понимать необязательно замещенную арильную или гетероарильную группу или необязательно замещенную гетероциклическую группу, как описано далее в данном документе. Алкиленовые группы также могут быть замещены, как далее описано в данном документе, предпочтительно необязательно замещенными $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкильными группами (предпочтительными являются метил, этил или гидроксиметил, или гидроксиэтил, обеспечивая таким образом хиральный центр), боковой цепью аминокислоты, как описано далее в данном документе, амидогруппой, как описано выше в данном документе, или уретановой группой $\text{O-C(O)-NR}_1\text{R}_2$, где R_1 и R_2 являются такими, как описано далее в данном документе, хотя в качестве заместителей также могут использоваться многие другие группы. Различные необязательно замещенные фрагменты могут быть замещены 3 или более заместителями, предпочтительно не более чем 3 заместителями и предпочтительно 1 или 2 заместителями. Следует отметить, что в тех случаях, где в соединении в конкретном положении молекулы необходимо замещение (в основном, из-за валентности), но замещение не указано, то данный заместитель толкуют или понимают как H , если контекст замещения не предполагает иное.

[0053] Термин «арил» или «ароматический» в соответствующем контексте относится к замещенному (как описано далее в данном документе) или незамещенному одновалентному ароматическому радикалу (например, 5-16-членному кольцу), содержащему одно кольцо (например, бензол, фенил, бензил или 5, 6, 7 или 8-членное кольцо) или конденсированные кольца (например, нафтил, антраценил, фенантренил, 10-16-членное кольцо и т.д.), и он может быть связан с соединением в соответствии с настоящим изобретением в любом доступном устойчивом положении в кольце(ах), или как указано иным образом в представленной химической структуре. Другие примеры арильных групп в соответствующем контексте могут включать, среди прочих, гетероциклические ароматические кольцевые системы, «гетероарильные» группы, содержащие один или более

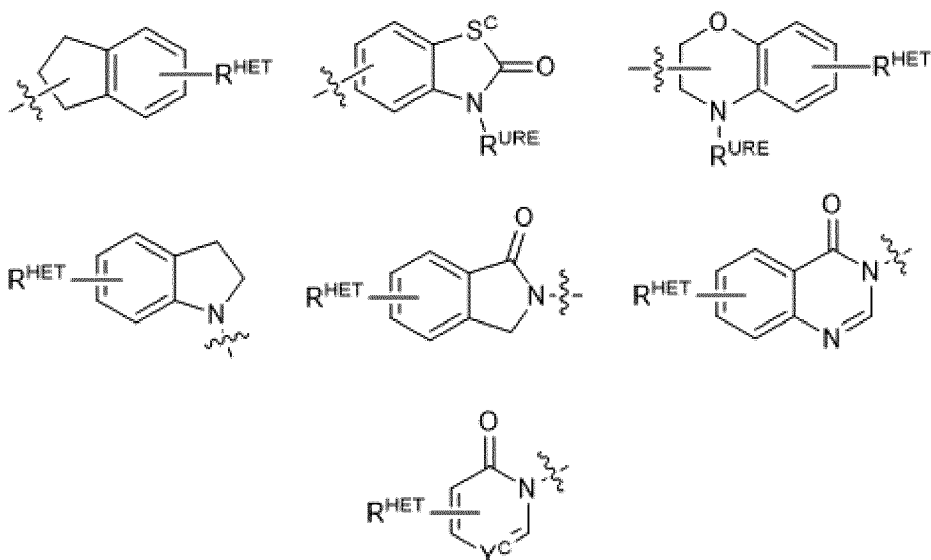
атомов азота, кислорода или серы в кольце (моноциклическом), такие как имидазол, фурил, пиррол, фуранил, тиен, тиазол, пиридин, пиримидин, пиразин, триазол, оксазол, или конденсированные кольцевые системы, такие как индол, хинолин, индолизин, азаиндолизин, бензофуразан и т.д., которые могут быть необязательно замещенными, как описано выше. В число гетероарильных групп, которые могут быть упомянуты, включены, среди прочих, азотсодержащие гетероарильные группы, такие как пиррол, пиридин, пиридон, пиридазин, пиримидин, пиразин, пиразол, имидазол, триазол, триазин, тетразол, индол, изоиндол, индолизин, азаиндолизин, пурин, индазол, хинолин, дигидрохинолин, тетрагидрохинолин, изохинолин, дигидроизохинолин, тетрагидроизохинолин, хинолизин, фталазин, нафтиридин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, птеридин, имидазопиридин, имидазотриазин, пиразинопирридазин, акридин, фенантридин, карбазол, карбазолин, пиримидин, фенантролин, фенацен, оксадиазол, бензимидазол, пирролопиридин, пирролопиримидин и пиридопиримидин; серосодержащие ароматические гетероциклы, такие как тиофен и бензотиофен; кислородсодержащие ароматические гетероциклы, такие как фуран, пиран, циклопентапиран, бензофуран и изобензофуран; а также ароматические гетероциклы, содержащие 2 или более гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода, такие как тиазол, тиадиазол, изотиазол, бензоксазол, бензотиазол, бензотиадиазол, фенотиазин, изоксазол, фуразан, феноксазин, пиразолоксазол, имидазотиазол, тиенофуран, фуропиррол, пиридоксазин, фуропиридин, фуропиримидин, тиенопиримидин и оксазол, все из которых могут быть необязательно замещенными.

[0054] Термин «замещенный арил» относится к ароматической карбоциклической группе, состоящей из по меньшей мере одного ароматического кольца или нескольких конденсированных колец, по меньшей мере одно из которых является ароматическим, где кольцо(-а) является (являются) замещенным(-и) одним или более заместителями. Например, арильная группа может содержать заместитель(-и), выбранный(-ые) из: - $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-(C}_1\text{-C}_6\text{)алкила}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)алкила}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)(C}_0\text{-C}_6\text{)алкила}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)O(C}_0\text{-C}_6\text{)алкила}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-OC(O)(C}_0\text{-C}_6\text{)алкила}$, амина, моно- или ди- $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ алкил)амин}$, где алкильная группа в амине необязательно замещена 1 или 2 гидроксильными группами или не более чем тремя галогенными группами (предпочтительно F, Cl), OH, COOH, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{ алкила}$, предпочтительно CH_3 , CF_3 , OMe, OCF_3 , NO_2 или группы CN (замещение каждой из которых может происходить в орто-, мета- и/или пара-положениях фенильного кольца, предпочтительно в пара-положении), необязательно замещенной фенильной группы (фенильная группа как таковая предпочтительно связана с группой PTM, включая группу ULM, через линкерную группу), и/или по меньшей мере одного из F, Cl, OH, COOH, CH_3 , CF_3 , OMe, OCF_3 , NO_2 или группы CN (в орто-, мета- и/или пара-положениях фенильного кольца, предпочтительно в пара-положении), нафтильной группы, которая может быть необязательно замещена, необязательно замещенного гетероарила, предпочтительно необязательно замещенного изоксазола, в том числе метилзамещенного изоксазола, необязательно замещенного оксазола, в том числе метилзамещенного оксазола, необязательно замещенного тиазола, в том числе

метилзамещенного тиазола, необязательно замещенного изотиазола, в том числе метилзамещенного изотиазола, необязательно замещенного пиррола, в том числе метилзамещенного пиррола, необязательно замещенного имидазола, в том числе метилимидазола, необязательно замещенного бензимидазола или метоксибензимидазола, необязательно замещенного оксимидазола или метилоксимидазола, необязательно замещенной диазольной группы, в том числе метилдиазольной группы, необязательно замещенной триазольной группы, в том числе метилзамещенной триазольной группы, необязательно замещенной пиридиновой группы, в том числе замещенной атомом галогена (предпочтительно F) или метилзамещенной пиридиновой группы или оксапиридиновой группы (где пиридиновая группа связана с фенильной группой через атом кислорода), необязательно замещенного фурана, необязательно замещенного бензофурана, необязательно замещенного дигидробензофурана, необязательно замещенного индола, индолизина или азаиндолизина (2-, 3- или 4-азаиндолизина), необязательно замещенного хинолина и их комбинаций.

[0055] «Карбоксил» обозначает группу $-C(O)OR$, где R представляет собой водород, алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, гетероарил или замещенный гетероарил, при этом указанные общие заместители имеют значения, которые идентичны определениям соответствующих групп, приведенным в данном документе.

[0056] Термин «гетероарил» или «гетарил» может означать без ограничения 5-16-членный гетероарил (например, 5, 6, 7 или 8-членное моноциклическое кольцо или 10-16-членный гетероарил, содержащий несколько конденсированных колец), необязательно замещенный хиолин (который может быть присоединен к фармакофору или замещен по любому атому углерода в хиолиновом кольце), необязательно замещенный индол (включая дигидроиндол), необязательно замещенный индолизин, необязательно замещенный азаиндолизин (2-, 3- или 4-азаиндолизин), необязательно замещенный бензимидазол, бензодиазол, бензоксофуран, необязательно замещенный имидазол, необязательно замещенный изоксазол, необязательно замещенный оксазол (предпочтительно метилзамещенный), необязательно замещенный диазол, необязательно замещенный триазол, тетразол, необязательно замещенный бензофуран, необязательно замещенный тиофен, необязательно замещенный тиазол (предпочтительно метил- и/или тиолзамещенный), необязательно замещенный изотиазол, необязательно замещенный триазол (предпочтительно 1,2,3-триазол, замещенный метильной группой, триизопропилсилильной группой, необязательно замещенной $-(CH_2)_m-O-C_1-C_6$ алкильной группой или необязательно замещенной $-(CH_2)_m-C(O)-O-C_1-C_6$ алкильной группой), необязательно замещенный пиридин (2-, 3- или 4-пиридин) или группу в соответствии с химической структурой:



где:

S^C представляет собой CHR^{SS} , NR^{URE} или O ;

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

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

R^{URE} представляет собой H , C_1-C_6 алкил (предпочтительно H или C_1-C_3 алкил) или $-C(O)(C_1-C_6$ алкил), при этом каждая из этих групп необязательно замещена одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя группами галогена, предпочтительно фтора, или необязательно замещенный гетероцикл, например, пиперидин, морфолин, пирролидин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, пиперидин, пиперазин, каждый из которых необязательно замещен, и

Y^C представляет собой N или $C-R^{YC}$, где R^{YC} представляет собой H , OH , CN , NO_2 , галоген (предпочтительно Cl или F), необязательно замещенный C_1-C_6 алкил (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенными группами (например, CF_3), необязательно замещенный $O(C_1-C_6$ алкил) (предпочтительно замещенный одной или двумя гидроксильными группами или не более чем тремя галогенными группами) или необязательно замещенную ацетиленовую

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

[0057] Термины «аралкил» и «гетероарилалкил» относятся к группам, которые содержат как арильные или, соответственно, гетероарильные, так и алкильные и/или гетероалкильные, и/или карбоциклические, и/или гетероциклоалкильные кольцевые системы в соответствии с представленными выше определениями.

[0058] Применяемый в данном документе термин «арилалкил» относится к арильной группе, определенной выше, присоединенной к алкильной группе, определенной выше. Арилалкильная группа присоединена к исходному фрагменту через алкильную группу, при этом алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода. Арильная группа в арилалкильной группе может быть замещена, как определено выше.

[0059] Термин «гетероцикл» относится к циклической группе, которая содержит по меньшей мере один гетероатом, например, N, O или S, и может быть ароматической (гетероарил) или неароматической. Таким образом, гетероарильные фрагменты включены в определение гетероцикла в зависимости от контекста их применения. Иллюстративные гетероарильные группы описаны выше в данном документе.

[0060] Иллюстративные гетероциклические группы включают, среди прочих: азетидинил, бензимидазолил, 1,4-бензодиоксанил, 1,3-бензодиоксолил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензотиенил, дигидроимидазолил, дигидропиранил, дигидрофуранил, диоксанил, диоксоланил, этиленмочевину, 1,3-диоксолан, 1,3-диоксан, 1,4-диоксан, фурил, гомопиперидинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, индолинил, индолил, изохинолинил, изотиазолидинил, изотиазолил, изоксазолидинил, изоксазолил, морфолинил, нафтиридинил, оксазолидинил, оксазолил, пиридон, 2-пирролидон, пиридин, пиперазинил, N-метилпиперазинил, пиперидинил, фталимид, сукцинимид, пиразинил, пиразолинил, пиридил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, пирролил, хинолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидрохинолин, тиазолидинил, тиазолил, тиенил, тетрагидротиафен, оксан, оксетанил, оксатиоланил, тиан.

[0061] Гетероциклические группы могут быть необязательно замещены членом, выбранным из группы, состоящей из алкокси, замещенного алкокси, циклоалкила, замещенного циклоалкила, циклоалкенила, замещенного циклоалкенила, ацила, ациламино, ацилокси, amino, замещенного amino, aminoацила, aminoацилокси, оксиаминоацила, азидо, циано, галогена, гидроксила, кето, тиокето, карбокси, карбоксиалкила, тиоарилокси, тиогетероарилокси, тиогетероциклоокси, тиола, тиоалкокси, замещенного тиоалкокси, арила, арилокси, гетероарила, гетероарилокси, гетероциклической группы, гетероциклоокси, гидроксиамино, алкоксиамино, нитро, -SO-алкила, -SO-замещенного алкила, -SO-арила, -SO-гетероарила, -SO₂-алкила, -SO₂-замещенного алкила, -SO₂-арила, оксо (=O) и -SO₂-гетероарила. Такие гетероциклические группы могут содержать одно кольцо или несколько конденсированных колец. Примеры азотсодержащих гетероциклов и гетероариллов включают без ограничения пиррол, имидазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиримидин, пиридазин, индолизин, изоиндол, индол,

индазол, пурин, хинолизин, изохинолин, хинолин, фталазин, нафтилпиридин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, птеридин, карбазол, карболин, фенантридин, акридин, фенантролин, изотиазол, феназин, изоксазол, феноксазин, фенотиазин, имидазолидин, имидазолин, пиперидин, пиперазин, индолин, морфолино, пиперидинил, тетрагидрофуранил и т.п., а также гетероциклы, содержащие N-алкоксиазот. Термин «гетероциклическая группа» также включает бициклические группы, в которых любое из гетероциклических колец конденсировано с бензольным кольцом или циклогексановым кольцом, или другим гетероциклическим кольцом (например, индолил, хинолил, изохинолил, тетрагидрохинолил и т.п.).

[0062] Термин «циклоалкил» может означать без ограничения одновалентные группы, полученные из моноциклических или полициклических алкильных групп или циклоалканов, определенных в данном документе, например, насыщенные моноциклические углеводородные группы, содержащие от трех до двадцати атомов углерода в кольце, включая без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и т.п. Термин «замещенный циклоалкил» может означать без ограничения моноциклическую или полициклическую алкильную группу и предусматривает замещение одним или более заместителями, например, амино, галогеном, алкилом, замещенным алкилом, карбильокси, карбилмеркапто, арилом, нитро, меркапто или сульфо, при этом указанные общие группы-заместители имеют значения, которые идентичны определениям соответствующих групп, приведенным в данном описании.

[0063] «Гетероциклоалкил» относится к моноциклической или полициклической алкильной группе, в которой по меньшей мере один атом углерода в кольце его циклической структуры заменен гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из N, O, S или P. «Замещенный гетероциклоалкил» относится к моноциклической или полициклической алкильной группе, в которой по меньшей мере один атом углерода в кольце его циклической структуры заменен гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из N, O, S или P, и при этом группа содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, алкила, замещенного алкила, карбильокси, карбилмеркапто, арила, нитро, меркапто или сульфо, при этом указанные общие группы-заместители имеют значения, которые идентичны определениям соответствующих групп, приведенным в данном описании.

[0064] Под термином «гидрокарбил» следует понимать соединение, которое содержит атомы углерода и водорода и которое может быть полностью насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим, и он включает арильные группы, алкильные группы, алкенильные группы и алкинильные группы.

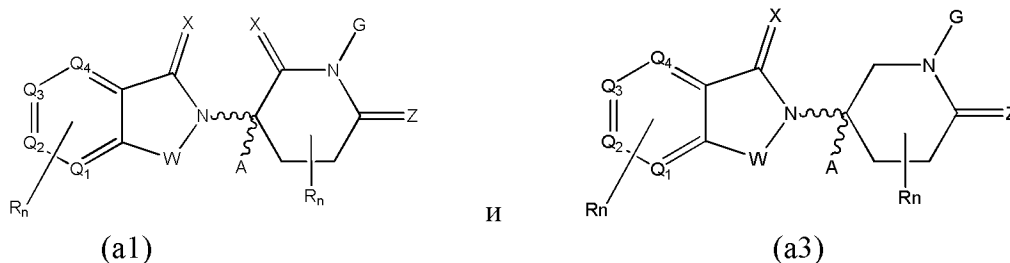
[0065] Термин «независимо» применяется в данном документе для указания того, что переменная, которая используется независимо, изменяется независимо от одного применения к другому.

[0066] Термин «низший алкил» относится к метилу, этилу или пропилу.

[0067] Термин «низший алкокси» относится к метокси, этокси или пропокси.

[0068] Иллюстративные CLM[0069] Неоимидные соединения

[0070] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, в данном описании предложены CLM, применимые для связывания и рекрутинга цереблona. В некоторых вариантах реализации CLM выбран из группы, состоящей из химических структур:



где:

W в формулах (a1) и (a3) независимо выбран из группы CH₂, O, CHR, C=O, SO₂, NH, N, необязательно замещенной циклопропильной группы, необязательно замещенной циклобутильной группы и N-алкила;

X в формулах (a1) и (a3) независимо выбран из отсутствующей группы, O, S и CH₂;

Z в формулах (a1) и (a3) независимо выбран из отсутствующей группы, O и S или CH₂, за исключением того, что оба X и Z не могут представлять собой CH₂ или отсутствовать;

G в формулах (a1) и (a3) выбраны из группы H, необязательно замещенного линейного или разветвленного алкила, OH, R'OCOOR, R'OCONRR'', CH₂-гетероциклила, необязательно замещенного группой R', и бензила, необязательно замещенного группой R';

Q₁ - Q₄ в формулах (a1) и (a3) представляют собой углерод C или N, замещенный группой, независимо выбранной из H, R, N или N-оксида;

A в формулах (a1) и (a3) независимо выбран из группы H, необязательно замещенного линейного или разветвленного алкила, циклоалкила, -CN, Cl и F;

n в формулах (a1) и (a3) представляет собой целое число от 1 до 10 (например, 1-4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10);

R в формулах (a1) и (a3) включает без ограничения: H, -C(=O)R' (например, карбоксигруппу), -CONR'R'' (например, амидную группу), -OR², -OR' (например, OH), -NR'R'' (например, аминную группу), -SR', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -CR'R'', -CR'NR'R'', (-CR'O)_nR'', необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный арил (например, необязательно замещенный C5-C7 арил), необязательно замещенный алкиларил (например, алкил-арил, содержащий по меньшей мере один из необязательно замещенного C1-C6 алкила, необязательно замещенного C5-C7 арила или их комбинации), необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный алкил (например, линейный или разветвленный C1-C6 алкил, необязательно замещенный одним или более из галогена, дейтерия, циклоалкила (например, C3-C6 циклоалкила), или арила (например, C5-C7 арила)), необязательно замещенную алкоксильную группу (например, метокси, этокси,

бутокси, пропокси, пентокси, или гексокси; при этом алкоксил может быть замещен одним или более из галогена, дейтерия, алкила, галогеналкила, фторалкила, циклоалкила (например, C3-C6 циклоалкила), или арила (например, C5-C7 арила)), необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклил, $-P(O)(OR')R''$, $-P(O)R'R''$, $-OP(O)(OR')R''$, $-OP(O)R'R''$, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CF_3$, $-CN$, $-NR'SO_2NR'R''$, $-NR'CONR'R''$, $-CONR'COR''$, $-NR'C(=N-CN)NR'R''$, $-C(=N-CN)NR'R''$, $-NR'C(=N-CN)R''$, $-NR'C(=C-NO_2)NR'R''$, $-SO_2NR'COR''$, $-NO_2$, $-CO_2R'$, $-C(C=N-OR')R''$, $-CR'=CR'R''$, $-CCR'$, $-S(C=O)(C=N-R')R''$, $-SF_5$ и $-OCF_3$, каждый из которых необязательно замещен дейтерием, при этом по меньшей мере один W, X, Z, G, R, R², R', R'', Q₁-Q₄ или A представляет собой точку присоединения или модифицирован для ковалентного присоединения к РТМ, химической линкерной группе (L), ULM, CLM или их комбинацию;

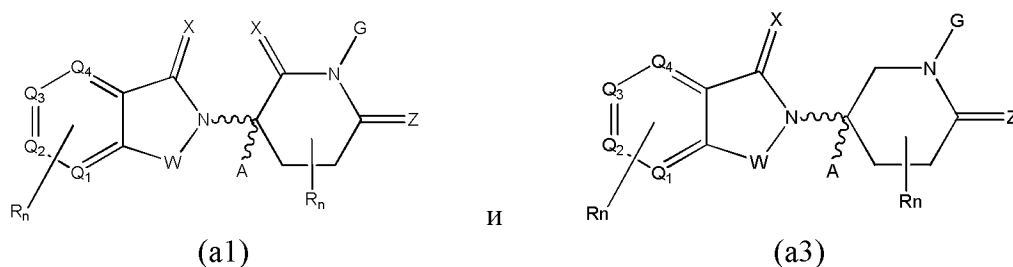
R' и R'' в формулах (a1) и (a3) независимо выбраны из H, необязательно замещенного линейного или разветвленного алкила (например, необязательно замещенного линейного или разветвленного C1-6 алкила), необязательно замещенного циклоалкила (например, необязательно замещенного 3-7-членного циклоалкила), необязательно замещенного арила (например, необязательно замещенного 5-7-членного арила), необязательно замещенного гетероарила (например, необязательно замещенного 5-7-членного гетерарила), необязательно замещенной гетероциклической группы (например, необязательно замещенной 3-7-членной гетероциклической группы), $-C(=O)R$, необязательно замещенного гетероциклила (например, необязательно замещенного 3-7-членного гетероциклила);

R² независимо выбран из группы, состоящей из H и незамещенного или замещенного C₁₋₃ алкила (например, метильной, этильной или изопропильной группы, каждая из которых необязательно дейтерирована);

n' в формулах (a1) и (a3) представляет собой целое число от 1 до 10 (например, 1-4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10); и

~~~~ в формулах (a1) и (a3) представляет собой связь, которая может быть стереоспецифической ((R) или (S)) или нестереоспецифической.

[0071] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, CLM содержит химическую структуру, выбранную из группы, состоящей из:



где:

W в формулах (a1) и (a3) независимо выбран из группы CH<sub>2</sub>, O, CHR, C=O, SO<sub>2</sub>, NH, N, необязательно замещенной циклопропильной группы, необязательно замещенной

циклобутильной группы и N-алкила;

X в формулах (a1) и (a3) независимо выбран из группы O, S и CH<sub>2</sub>;

Z в формулах (a1) и (a3) независимо выбран из группы O и S или CH<sub>2</sub>, за исключением того, что оба X и Z не могут представлять собой CH<sub>2</sub> или отсутствовать;

G в формулах (a1) и (a3) независимо выбран из группы H, необязательно замещенного линейного или разветвленного алкила, OH, R'OCOOR, R'OCONRR'', CH<sub>2</sub>-гетероциклила, необязательно замещенного группой R', и бензила, необязательно замещенного группой R';

Q<sub>1</sub> - Q<sub>4</sub> в формулах (a1) и (a3) представляют собой углерод C или N, замещенный группой, независимо выбранной из H, R, N или N-оксида;

A в формулах (a1) и (a3) независимо выбран из группы H, необязательно замещенного линейного или разветвленного алкила, циклоалкила, -CN, Cl и F;

n в формулах (a1) и (a3) представляет собой целое число от 1 до 10 (например, 1-4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10);

R в формулах (a1) и (a3) включает без ограничения: H, -OR<sup>2</sup> (например, метокси или этокси), -C(=O)R' (например, карбоксигруппу), -CONR'R'' (например, амидную группу), -OR' (например, OH), -NR'R'' (например, аминную группу), -SR', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR'R'', -CR'R'', -CR'NR'R'', (-CR'O)<sub>n</sub>R'', необязательно замещенный арил (например, необязательно замещенный C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> арил), необязательно замещенный алкил-арил (например, алкил-арил, содержащий по меньшей мере один из необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> арила или их комбинации), необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный линейный или разветвленный алкил (например, линейный или разветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, необязательно замещенный одним или более из галогена, дейтерия, циклоалкила (например, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила), или арила (например, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> арила)), необязательно замещенную алкоксильную группу (например, метокси, этокси, бутокси, пропоксид, пентокси, или гексокси; при этом алкоксил может быть замещен одним или более из галогена, дейтерия, алкила, галогеналкила, фторалкила, циклоалкила (например, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила), или арила (например, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> арила)), необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклил, -P(O)(OR')R'', -P(O)R'R'', -OP(O)(OR')R'', -OP(O)R'R'', -Cl, -F, -Br, -I, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NR'SO<sub>2</sub>NR'R'', -NR'CONR'R'', -CONR'COR'', -NR'C(=N-CN)NR'R'', -C(=N-CN)NR'R'', -NR'C(=N-CN)R'', -NR'C(=C-NO<sub>2</sub>)NR'R'', -SO<sub>2</sub>NR'COR'', -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R', -C(C=N-OR')R'', -CR'=CR'R'', -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R'', -SF<sub>5</sub> и -OCF<sub>3</sub>, каждый из которых необязательно замещен дейтерием, при этом по меньшей мере один W, X, Z, G, R, R<sup>2</sup>, R', R'', Q<sub>1</sub>-Q<sub>4</sub> или A представляет собой точку присоединения или ковалентно присоединен (напрямую или опосредованно, например, через функциональную группу или атом, такой как O, S, N) к РТМ, химической линкерной группе (L), ULM, CLM или их комбинации;

R' и R'' в формулах (a1) - (e) независимо выбраны из связи, H, необязательно замещенного линейного или разветвленного алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила,

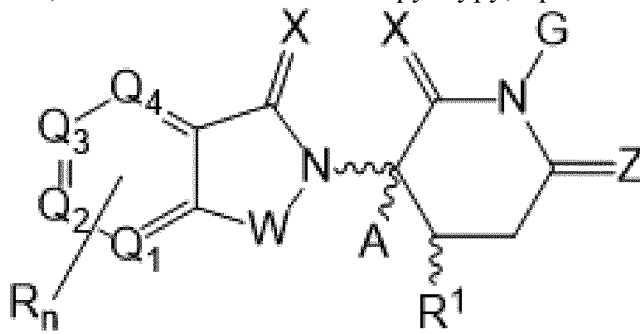
необязательно замещенной гетероциклической группы,  $-C(=O)R$ , необязательно замещенного гетероцикла;

$R^2$  независимо выбран из группы, состоящей из H и незамещенного или замещенного  $C_{1-3}$  алкила (например, метильной, этильной или изопропильной группы, каждая из которых необязательно дейтерирована);

$n'$  в формулах (a1) - (e) представляет собой целое число от 1 до 10 (например, 1-4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10); и

~~~~ в формулах (a1) - (e) представляет собой связь, которая может быть стереоспецифической ((R) или (S)) или нестереоспецифической.

[0072] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, CLM или ULM имеет структуру, представленную формулой:



где:

W выбран из группы, состоящей из CH_2 , O, $C=O$, NH и N-алкила;

каждый X представляет собой O или S;

Z представляет собой O или S;

G представляет собой H, OH или незамещенный линейный или разветвленный C_{1-3} алкил;

Q_1 , Q_2 , Q_3 и Q_4 представляют собой атом N или C, замещенный группой, выбранной из H и R;


A независимо выбран из группы H, незамещенного линейного или разветвленного C_{1-3} алкила, циклоалкила, $-CN$, Cl и F;

n представляет собой целое число от 1 до 4 (например, 1, 2, 3 или 4);

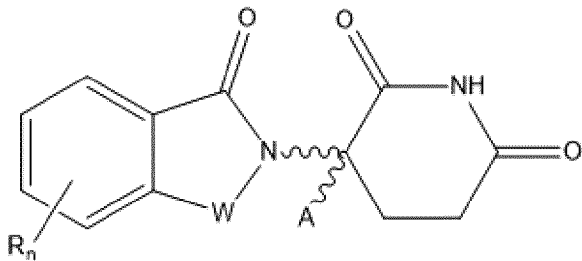
каждый R выбран из группы, состоящей из H, незамещенного или замещенного линейного или разветвленного C_{1-4} алкила, $-OR'$, OR^2 (например, метокси или этокси), $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CF_3$, $-CN$ и $-NO_2$, при этом одна или две группы R представляют собой точку присоединения или модифицированы для ковалентного присоединения к химической линкерной группе (L);

R' независимо выбран из группы, состоящей из H и незамещенного или замещенного C_{1-3} алкила (например, метильной, этильной или изопропильной группы, каждая из которых необязательно дейтерирована), каждый из которых необязательно замещен дейтерием;

R^2 независимо выбран из группы, состоящей из H и незамещенного или замещенного C_{1-3} алкила (например, метильной, этильной или изопропильной группы, каждая из которых

необязательно дейтерирована), каждый из которых необязательно замещен дейтерием; и  представляет собой связь, которая может быть стереоспецифической ((R) или (S)) или нестереоспецифической.

[0073] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, CLM или ULM выбран из структуры формулы (g):



Формула (g),


где:

W в формуле (g) независимо выбран из группы CH₂, O, C=O, NH и N-алкила;

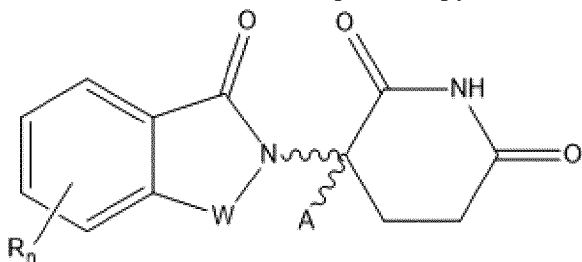
A в формуле (g) выбран из H, метила, CN или необязательно замещенного линейного или разветвленного алкила;

n представляет собой целое число от 1 до 4;

R в формуле (g) независимо выбран из H, O, OH, N, NH, NH₂, Cl, -F, -Br, -I, метила, необязательно замещенного линейного или разветвленного алкила (например, необязательно замещенного линейного или разветвленного C1-C6 алкила), необязательно замещенного линейного или разветвленного алкокси (например, необязательно замещенного линейного или разветвленного C1-C6 алкокси), -алкил-арила (например, -алкил-арила, содержащего по меньшей мере один из C1-C6 алкила, C4-C7 арила или их комбинацию), арила (например, C5-C7 арила), амина, амида, или карбокси, при этом по меньшей мере один R или W представляет собой точку присоединения или модифицирован для ковалентного присоединения к РТМ, химической линкерной группе (L), ULM, CLM или их комбинации; и

 в формуле (g) представляет собой связь, которая может быть стереоспецифической ((R) или (S)) или нестереоспецифической.

[0074] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, CLM или ULM выбран из группы, состоящей из:



где:

W независимо выбран из группы CH₂ и C=O;

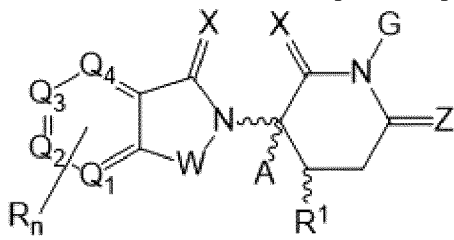
A выбран из H, -CN или метила, предпочтительно H;

n равен 1 или 2;

Каждый R независимо выбран из H, O, OH, N, NH, NH₂, Cl, -F, -Br, -I, метила, необязательно замещенного линейного или разветвленного C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного линейного или разветвленного C₁₋₃ алкокси, при этом R представляет собой точку присоединения или модифицирован для ковалентного присоединения к химической линкерной группе (L); и

~~~~~ представляет собой связь, которая может быть стереоспецифической ((R) или (S)) или нестереоспецифической.

[0075] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, CLM или ULM выбран из группы, состоящей из:



где:

W выбран из группы, состоящей из CH<sub>2</sub>, O, C=O, циклопропана, NH и N-алкила;

каждый X представляет собой O или S;

Z представляет собой O или S;

G представляет собой H, OH или незамещенный линейный или разветвленный C<sub>1-3</sub> алкил;

каждый Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub> и Q<sub>4</sub> представляет собой атом N или C, замещенный группой, выбранной из H и R;

A независимо выбран из группы H, незамещенного линейного или разветвленного C<sub>1-3</sub> алкила (например, метила), -CN, Cl и F;

n представляет собой целое число от 1 до 4 (например, 1, 2, 3 или 4);

каждый R выбран из группы, состоящей из H, OH, NH<sub>2</sub>, незамещенного или замещенного линейного или разветвленного C<sub>1-4</sub> алкила (например, метила или этила), -OR<sup>2</sup> (например, метокси или этокси), -Cl, -F, -Br, -CF<sub>3</sub>, -CN и -NO<sub>2</sub>, каждый из которых необязательно замещен дейтерием;

R<sup>1</sup> представляет собой H или незамещенный или замещенный C<sub>1-3</sub> алкил (например, метил);

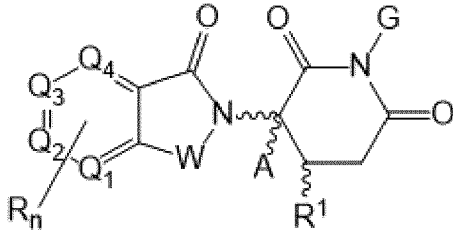
R<sup>2</sup> независимо выбран из группы, состоящей из H и незамещенного или замещенного C<sub>1-3</sub> алкила (например, метильной, этильной или изопропильной группы, каждая из которых необязательно дейтерирована); и

~~~~~ представляет собой связь, которая может быть стереоспецифической ((R) или (S)) или нестереоспецифической,

при этом одна или две группы R представляют собой точку присоединения или

модифицированы для ковалентного присоединения к химической линкерной группе (L).

[0076] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, CLM или ULM выбран из группы, состоящей из:



где:

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

G представляет собой H, OH или незамещенный линейный или разветвленный C₁₋₃ алкил;

каждый Q₁, Q₂, Q₃ и Q₄ представляет собой атом N или C, замещенный группой, выбранной из H и R;

A независимо выбран из группы H, незамещенного линейного или разветвленного C₁₋₃ алкила (например, метила), -CN, Cl и F;

n представляет собой целое число от 1 до 4 (например, 1, 2, 3 или 4);

каждый R выбран из группы, состоящей из H, OH, NH₂, незамещенного или замещенного линейного или разветвленного C₁₋₄ алкила (например, метила или этила), -OR² (например, метокси или этокси), -Cl, -F, -Br, -CF₃ и -CN, каждый из которых необязательно замещен дейтерием;

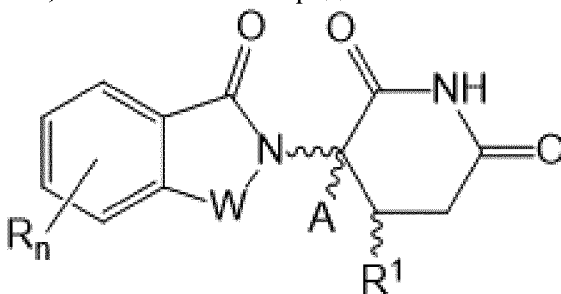
R¹ представляет собой H или незамещенный или замещенный C₁₋₃ алкил (например, метил);

R² независимо выбран из группы, состоящей из H и незамещенного или замещенного C₁₋₃ алкила (например, метильной, этильной или изопропильной группы, каждая из которых необязательно дейтерирована); и

~~~~~ представляет собой связь, которая может быть стереоспецифической ((R) или (S)) или нестереоспецифической,

при этом одна или две группы R представляют собой точку присоединения или модифицированы для ковалентного присоединения к химической линкерной группе (L).

[0077] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, CLM или ULM представляет собой:



где:

W независимо выбран из группы  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}=\text{O}$  и циклопропана;

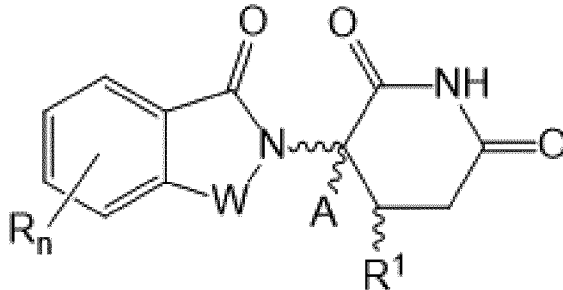
A выбран из H, F, -CN или метила;

n равен 1 или 2;

каждый R независимо выбран из H, O,  $\text{NH}_2$ , -Cl, -F, -Br, метила, необязательно замещенного линейного или разветвленного  $\text{C}_{1-3}$  алкила (например, метила или этила), необязательно замещенного линейного или разветвленного  $\text{C}_{1-3}$  алкокси (например, метокси, этокси или  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ );

при этом одна или две группы R представляют собой точку присоединения или модифицированы для ковалентного присоединения к химической линкерной группе (L); и  $\sim$  представляет собой связь, которая может быть стереоспецифической ((R) или (S)) или нестереоспецифической.

[0078] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, CLM или ULM представляет собой:



где:

W независимо выбран из группы  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}=\text{O}$  и циклопропана;

A выбран из H, F, -CN или метила;

$\text{R}^1$  представляет собой H или метил;

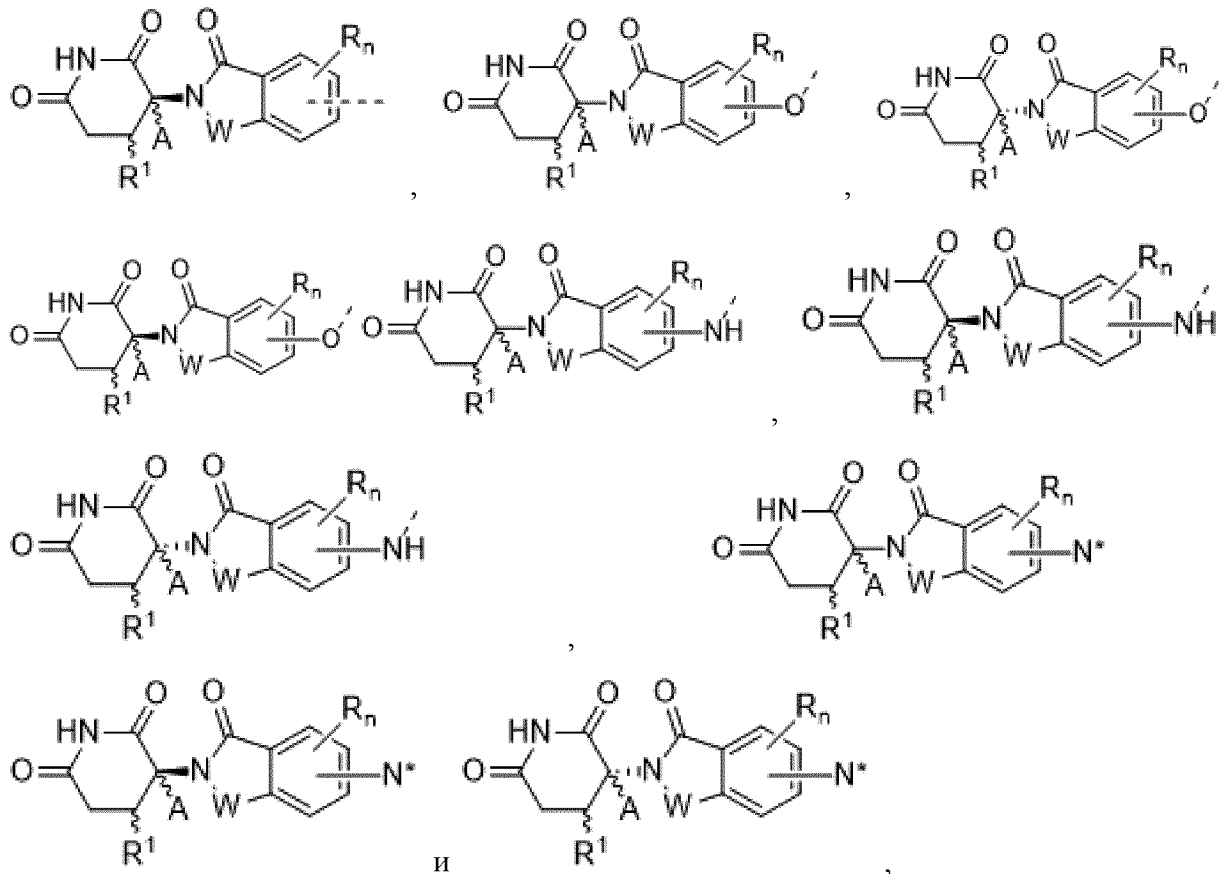
n равен 1 или 2;

каждый R независимо выбран из H, -Cl, -F, -Br, необязательно замещенного линейного или разветвленного  $\text{C}_{1-3}$  алкила (например, метила или этила), необязательно замещенного линейного или разветвленного  $\text{C}_{1-3}$  алкокси (например, метокси, этокси или  $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ );

при этом одна или две группы R представляют собой точку присоединения или модифицированы для ковалентного присоединения к химической линкерной группе (L); и  $\sim$  представляет собой связь, которая может быть стереоспецифической ((R) или (S)) или нестереоспецифической.

[0079] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, CLM или ULM выбран из группы, состоящей из:





где:

--- в CLM означает точку присоединения к химической линкерной группе;

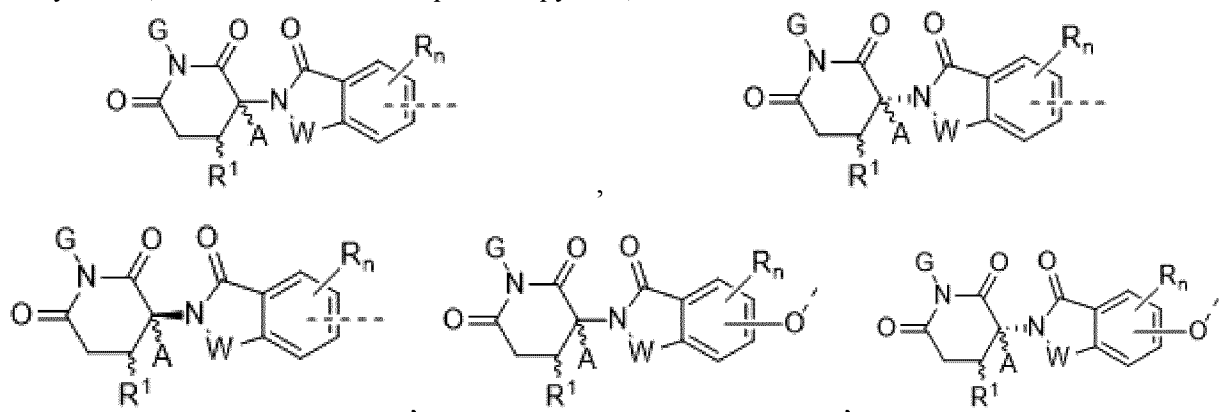
N\* представляет собой атом азота, который является общим с химической линкерной группой;

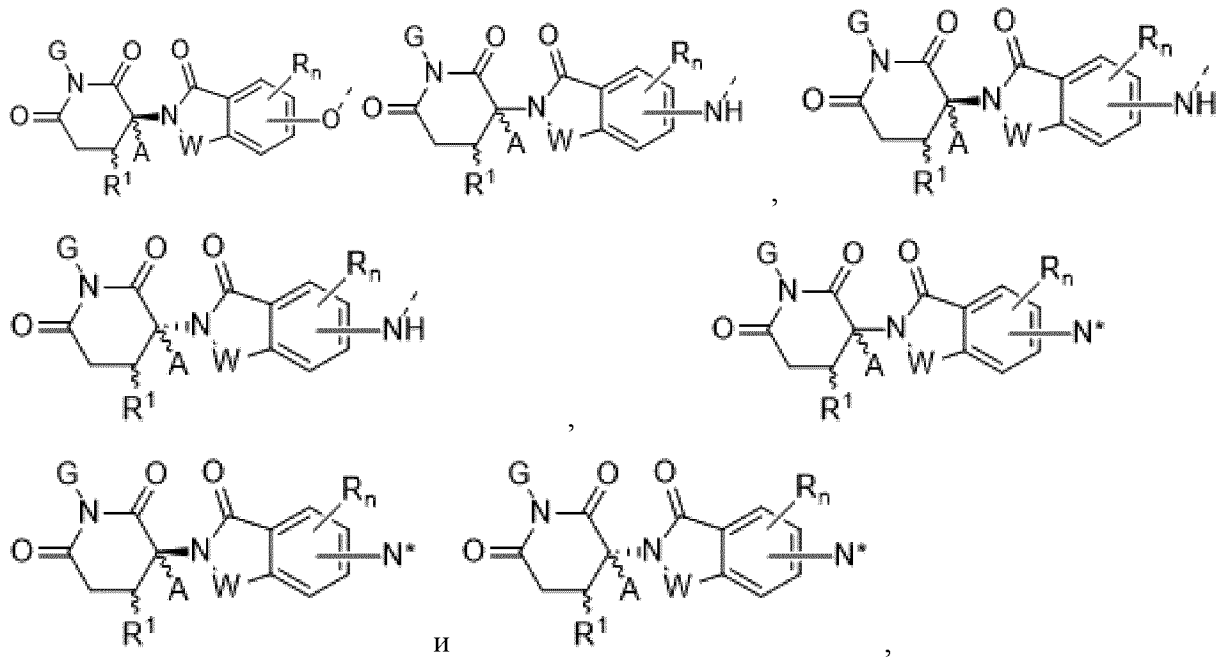
n равен 1 или 2; и

остальные переменные имеют значение, определенное в любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе,

при этом R может представлять собой точку присоединения или может быть модифицирован для ковалентного присоединения к химической линкерной группе (L).

[0080] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, CLM или ULM выбран из группы, состоящей из:





где:

W выбран из группы, состоящей из  $\text{CH}_2$ , O,  $\text{C}=\text{O}$ , циклопропана, NH и N-алкила;

G представляет собой H, OH или метил;

каждый  $Q_1$ ,  $Q_2$ ,  $Q_3$  и  $Q_4$  представляет собой атом N или C, замещенный группой, выбранной из H и R;

A независимо выбран из группы H, незамещенного линейного или разветвленного  $\text{C}_{1-3}$  алкила (например, метила),  $-\text{CN}$ , Cl и F;

n равен 1 или 2;

каждый R выбран из группы, состоящей из H, OH,  $\text{NH}_2$ , незамещенного или замещенного линейного или разветвленного  $\text{C}_{1-4}$  алкила (например, метила или этила),  $-\text{OR}^2$  (например, метокси или этокси),  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$  и  $-\text{NO}_2$ , каждый из которых необязательно замещен дейтерием;

$\text{R}^1$  представляет собой H или незамещенный или замещенный  $\text{C}_{1-3}$  алкил (например, метил);

$\text{R}^2$  независимо выбран из группы, состоящей из H и незамещенного или замещенного  $\text{C}_{1-3}$  алкила (например, метильной, этильной или изопропильной группы, каждая из которых необязательно дейтерирована); и

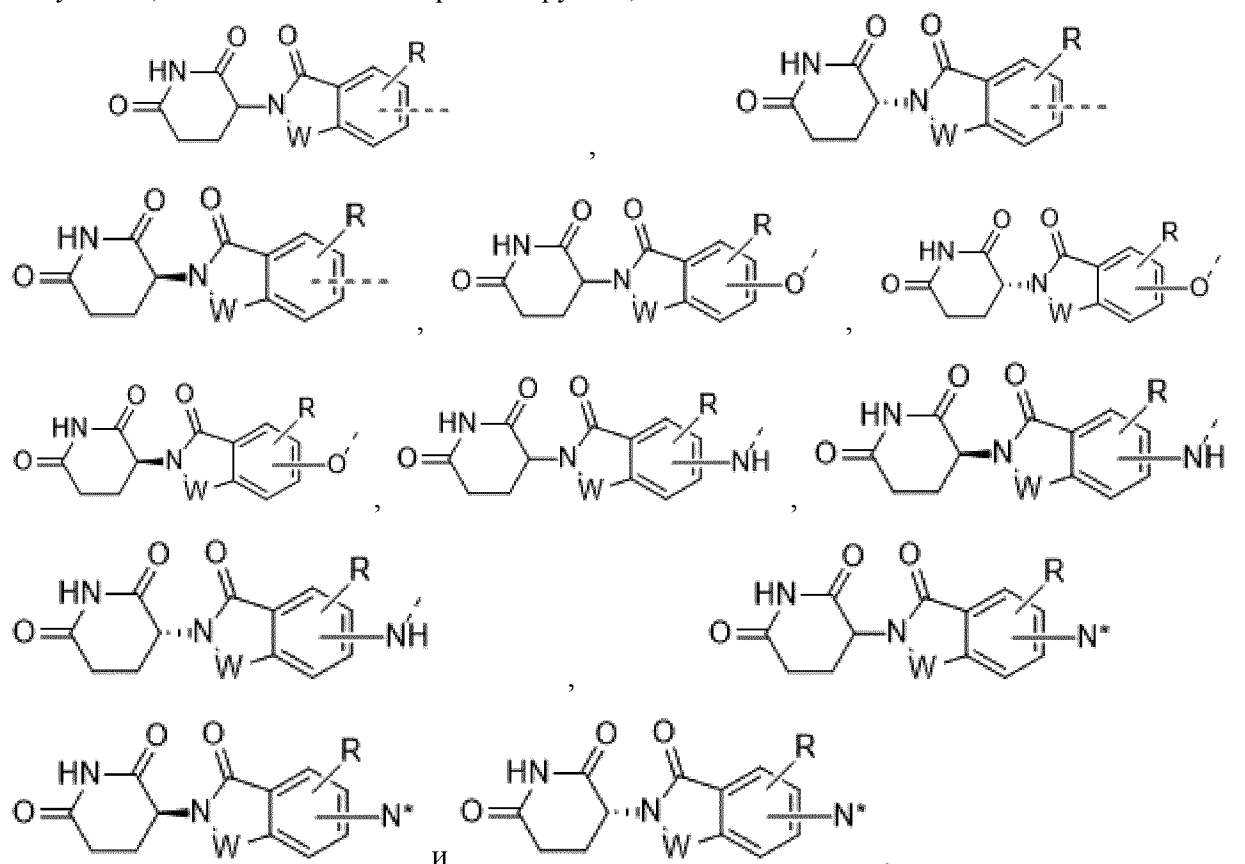
$\sim$  представляет собой связь, которая может быть стереоспецифической ((R) или (S)) или нестереоспецифической,

$\text{---}$  в CLM означает точку присоединения к химической линкерной группе; и

$\text{N}^*$  представляет собой атом азота, который является общим с химической линкерной группой,

при этом R может представлять собой точку присоединения или может быть модифицирован для ковалентного присоединения к химической линкерной группе (L).

[0081] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, CLM или ULM выбран из группы, состоящей из:



где:

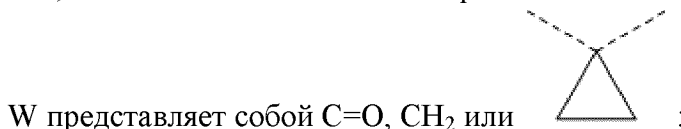
--- в CLM означает точку присоединения к химической линкерной группе;

N\* представляет собой атом азота, который является общим с химической линкерной группой; и

остальные переменные имеют значение, определенное в любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе,

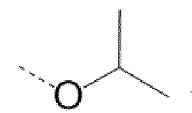
при этом R может представлять собой точку присоединения или может быть модифицирован для ковалентного присоединения к химической линкерной группе (L).

[0082] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, выполняется по меньшей мере одно из:



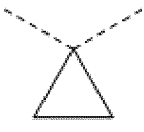
A представляет собой H, галоген (например, F), метил или -CN;

R представляет собой H, C1-C3 алкил (например, метил или этил), необязательно

замещенный дейтерием, C1-C3 алкокси (например, метокси, этокси или ) необязательно замещенный дейтерием (например, -CD<sub>3</sub>) или галогеном (например, F); и

$R^1$  представляет собой H.

[0083] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, выполняется по меньшей мере одно из:

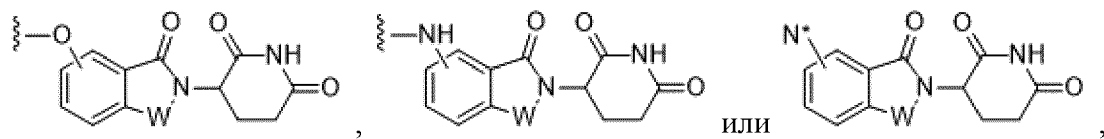
W представляет собой C=O, CH<sub>2</sub> или  ;

A представляет собой H, F, метил или -CN;

R представляет собой H, метил, этил, метокси, этокси или -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, каждый из которых необязательно замещен дейтерием (например, -CD<sub>3</sub>) или F; и

$R^1$  представляет собой H.

[0084] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, CLM или ULM выбран из группы, состоящей из:



где:

W представляет собой C=O или CH<sub>2</sub>;

N\* представляет собой атом азота, который является общим с химической линкерной группой; и

 означает точку присоединения CLM или ULM к линкеру (L) или PTM.

[0085] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, R выбран из: H, O, OH, N, NH, NH<sub>2</sub>, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси, -алкил-арила (например, -алкил-арила, содержащего по меньшей мере один из C1-C6 алкила, C4-C7 арила или их комбинацию), арила (например, C5-C7 арила), амина, амида, или карбокси, каждый из которых необязательно замещен дейтерием.

[0086] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, по меньшей мере один R (например, группа R, выбранная из H, O, OH, N, NH, NH<sub>2</sub>, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси, -алкил-арила (например, -алкил-арила, содержащего по меньшей мере один из C1-C6 алкила, C4-C7 арила или их комбинацию), арила (например, C5-C7 арила), амина, амида, или карбокси, каждый из которых необязательно замещен дейтерием) или W представляет собой точку присоединения или модифицирован для ковалентного присоединения к PTM, химической линкерной группе (L), ULM, CLM или их комбинации.

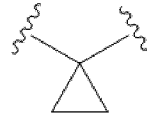
[0087] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, W, X, Z, G, R, R<sup>2</sup>, R', R'', Q1-Q4 и A в формулах (a) - (g) могут быть независимо ковалентно связаны с линкером и/или линкером, к которому присоединены одна или более групп PTM, ULM или CLM.

[0088] В любом из аспектов или вариантов реализации, описанных в настоящем документе, n представляет собой целое число от 1 до 4, и каждый R представляет собой



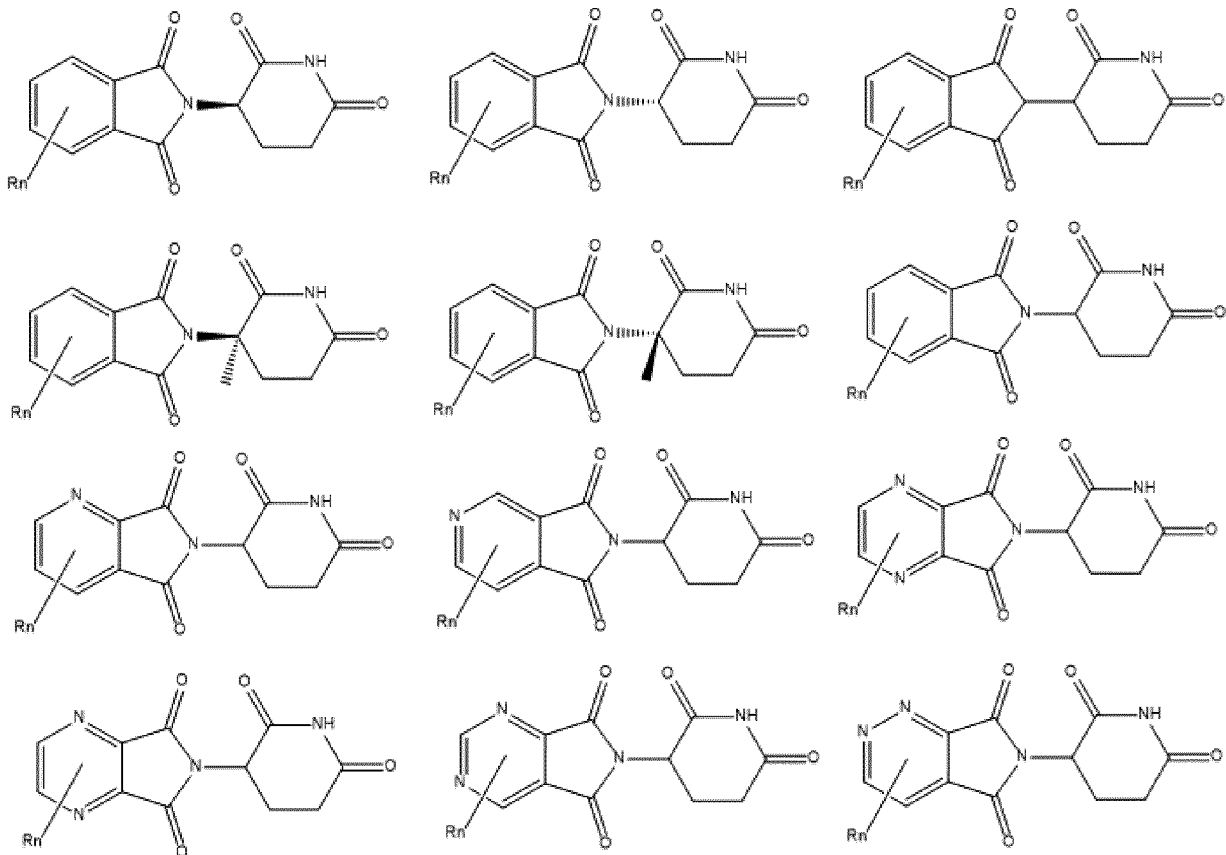
независимо выбранные функциональные группы или атомы, например, O, OH, N, -Cl, -F, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, -алкил-арил (например, -алкил-арил, содержащий по меньшей мере один из C1-C6 алкила, C4-C7 арила или их комбинацию), арил (например, C5-C7 арил), амин, амид или карбокси, находящиеся в ариле или гетероариле фрагмента CLM, каждый из которых необязательно замещен дейтерием, и необязательно один из которых представляет собой точку присоединения или модифицирован для ковалентного присоединения к РТМ, химической линкерной группе (L), ULM, CLM или их комбинации.

[0089] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем

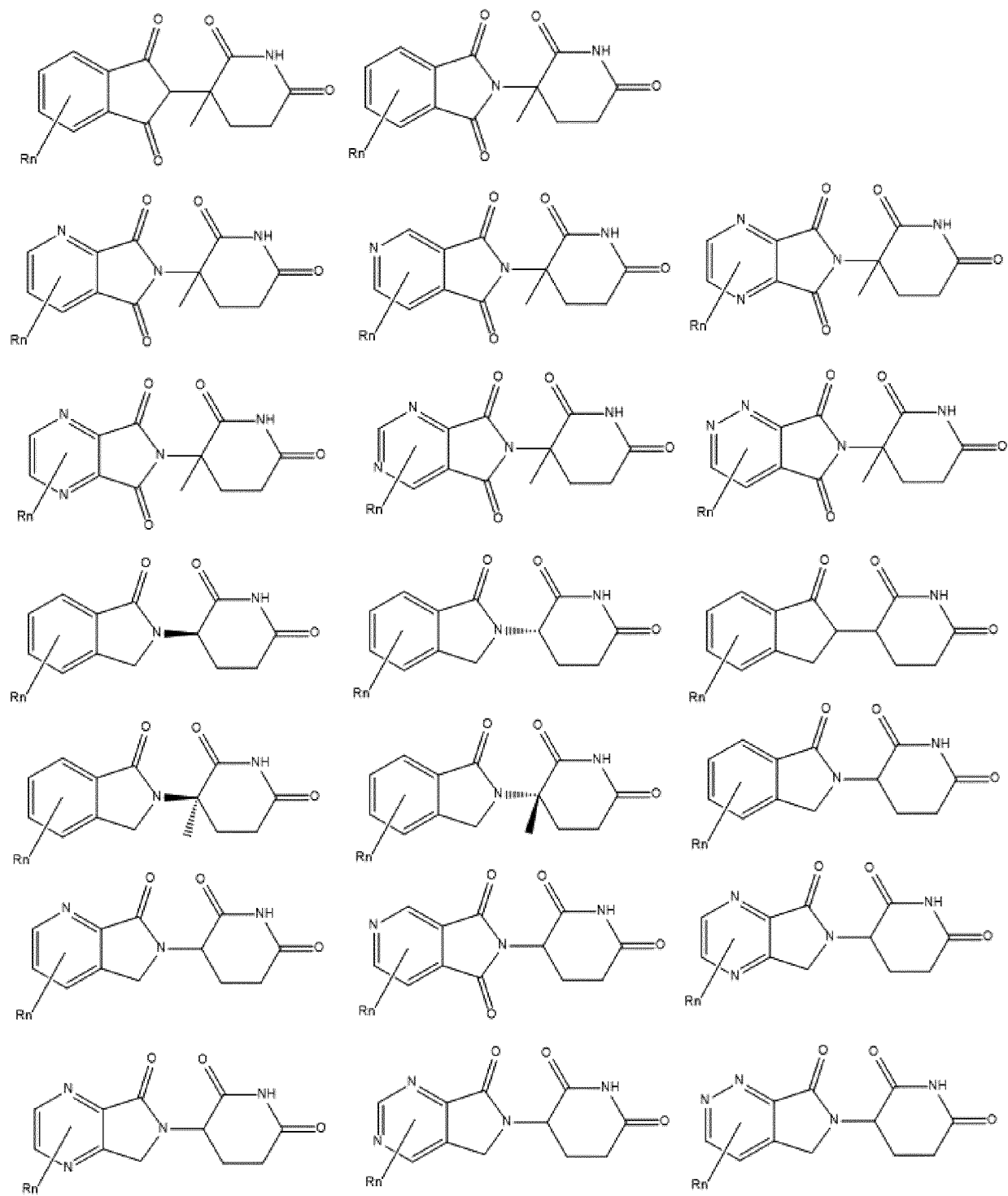


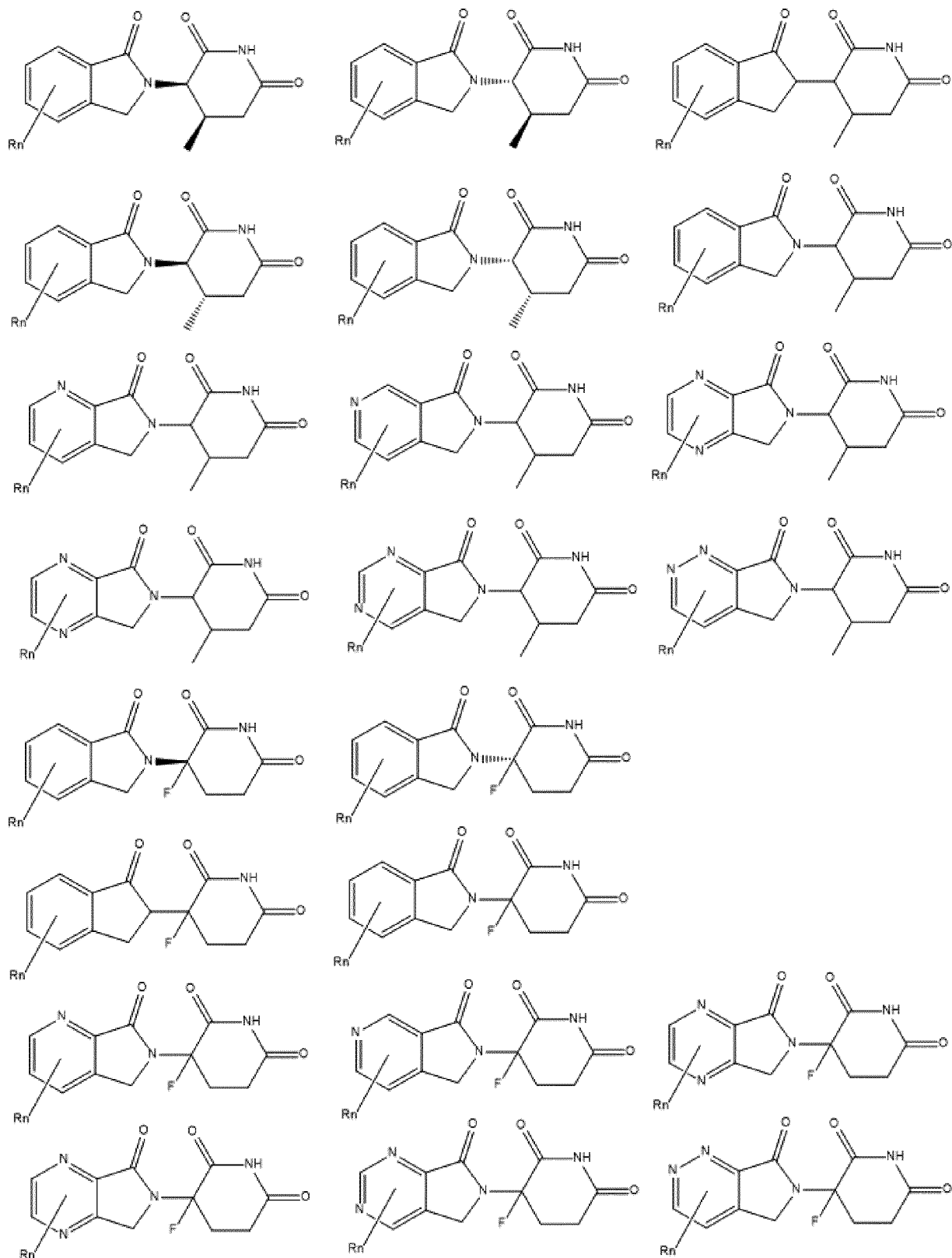
документе, W в CLM или ULM представляет собой

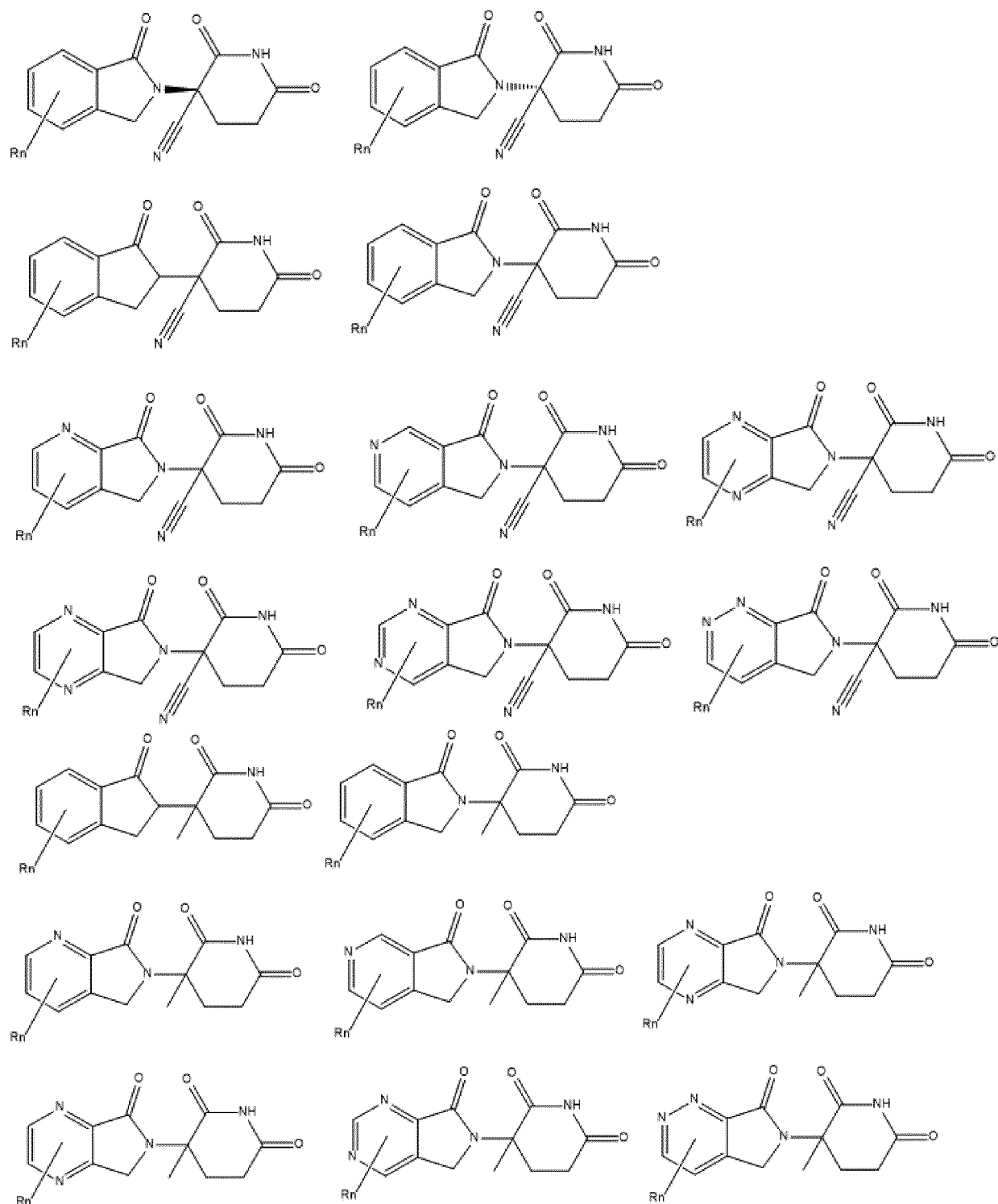
[0090] Более конкретно, неограничивающие примеры CLM включают фрагменты, показанные ниже, а также «гибридные» молекулы, которые возникают из комбинации одного или более различных признаков, представленных в следующих молекулах, при этом по меньшей мере один R представляет собой точку присоединения или модифицирован для ковалентного присоединения к РТМ, химической линкерной группе (L), ULM, CLM или их комбинации.











[0091] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, CLM ковалентно связан с PTM или химической линкерной группой (L) через группу R (такую как R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R' или R''), W, X или группу Q (такую как Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>, Q<sub>4</sub>).

[0092] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, CLM ковалентно связан с PTM или химической линкерной группой (L) через W, X, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R', R'', Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub> и Q<sub>4</sub>.

[0093] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, W, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R', R'', Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub> и Q<sub>4</sub> могут быть независимо ковалентно связаны

с линкером и/или линкером, к которому присоединены одна или более групп РТМ, ULM, CLM.

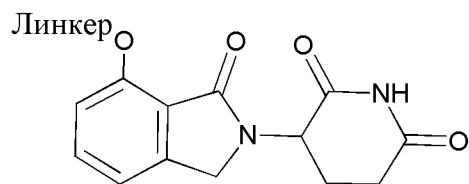
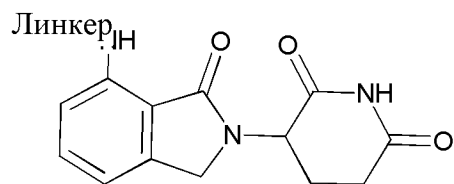
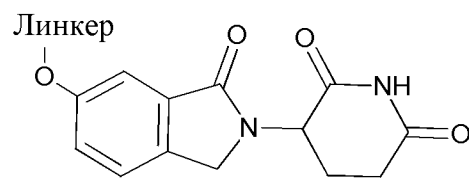
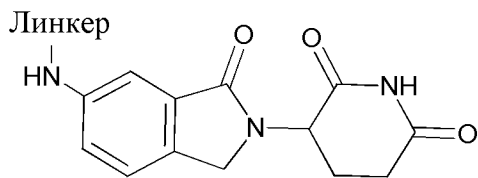
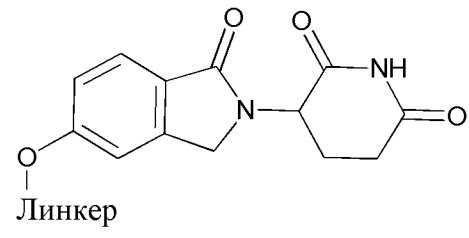
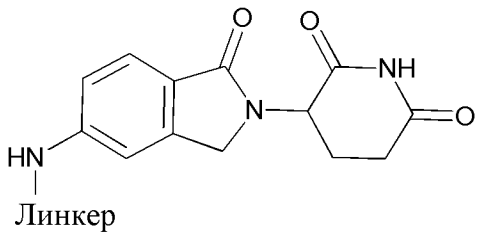
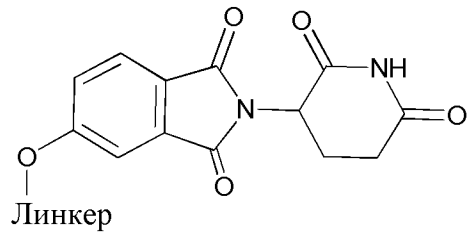
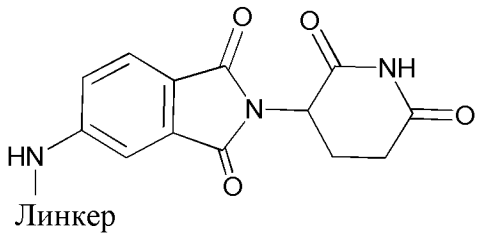
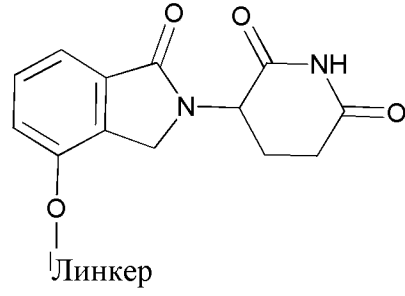
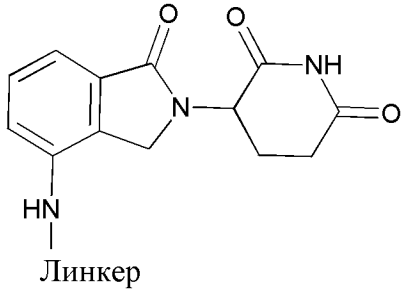
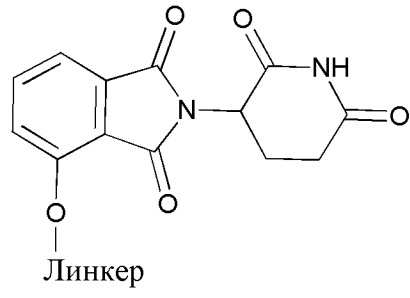
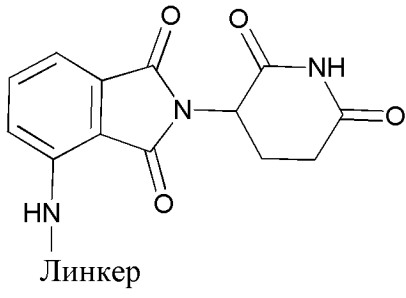
[0094] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, W, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>, Q<sub>4</sub>, R, R' и R'' могут быть независимо ковалентно связаны с линкером и/или линкером, к которому присоединены одна или более групп РТМ.

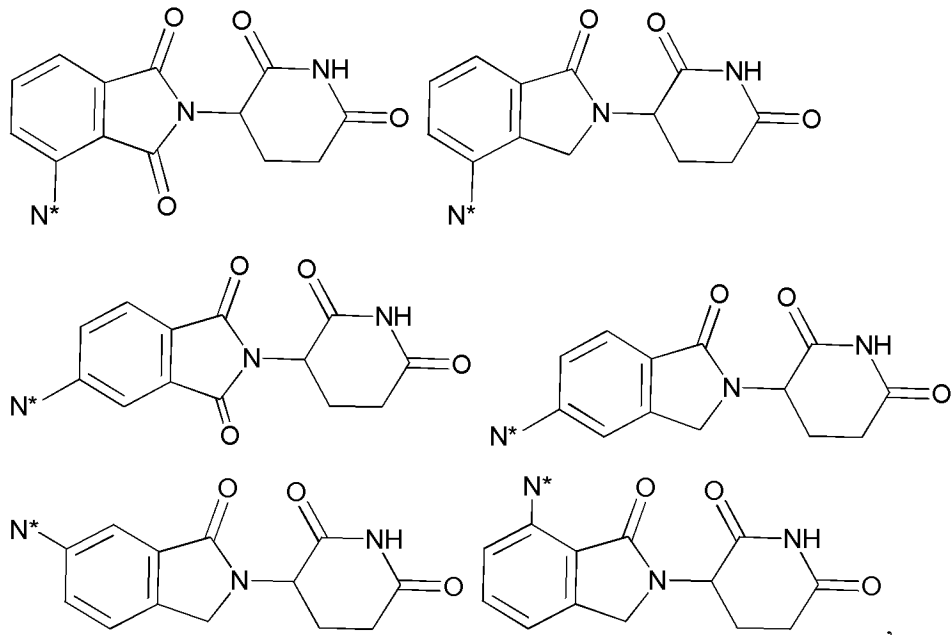
[0095] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>, Q<sub>4</sub>, R, R' и R'' могут быть независимо ковалентно связаны с линкером и/или линкером, к которому присоединены одна или более групп РТМ.

[0096] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>, Q<sub>4</sub>, R, R' и R'' могут быть независимо ковалентно связаны с линкером и/или линкером, к которому присоединены одна или более групп РТМ.

[0097] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, R модифицирован для ковалентного присоединения к линкерной группе (L) или РТМ, или их комбинации.

[0098] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, «CLM» может представлять собой имид, который связывается с цереблон-лигазой E3. В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, точки присоединения имидов и линкера могут быть без ограничения одной из следующих структур (например, для любой химической структуры CLM, описанной в данном документе, можно использовать любую из следующих точек присоединения):





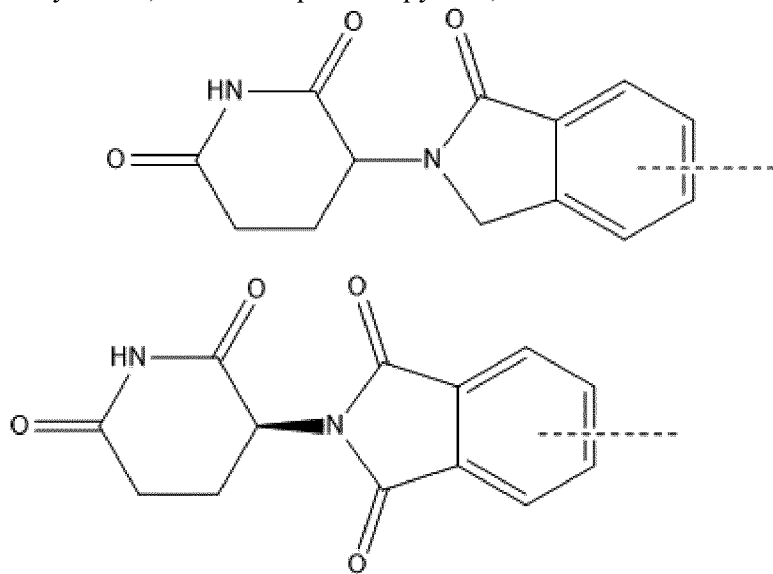
где:

— в ULM означает точку присоединения с помощью линкерной группы или РТМ;

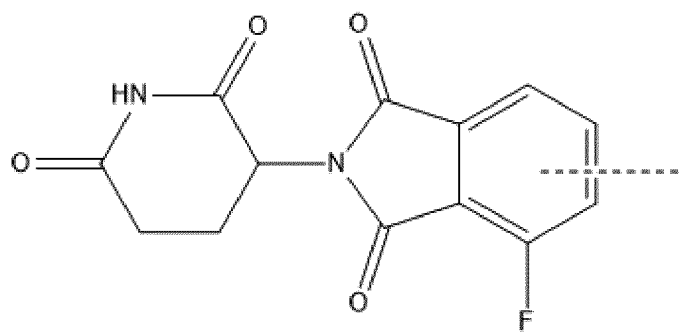
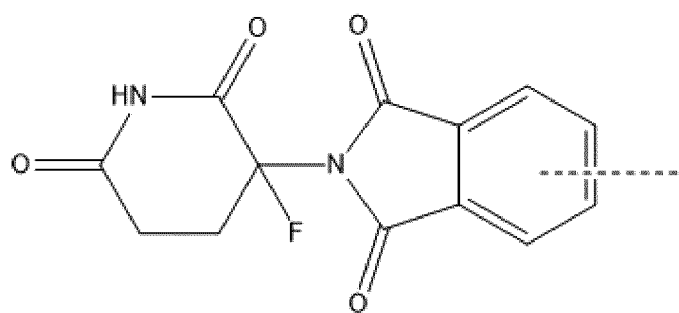
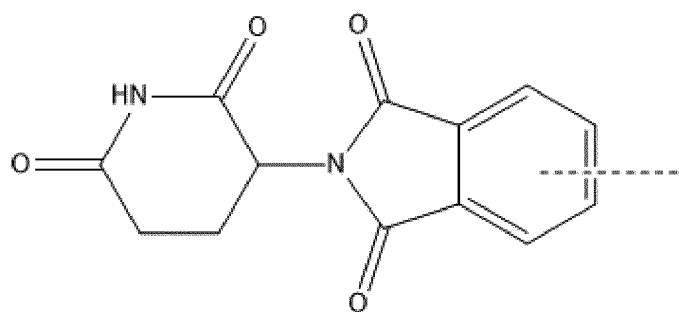
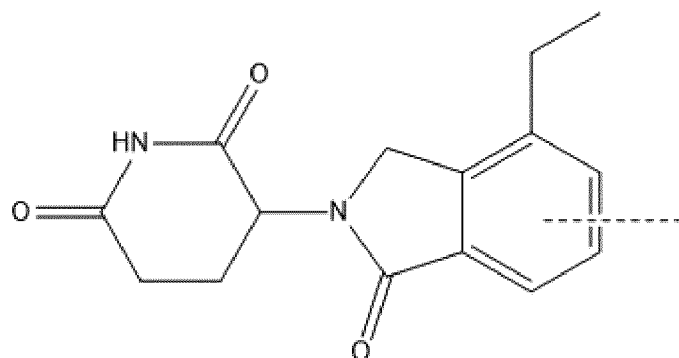
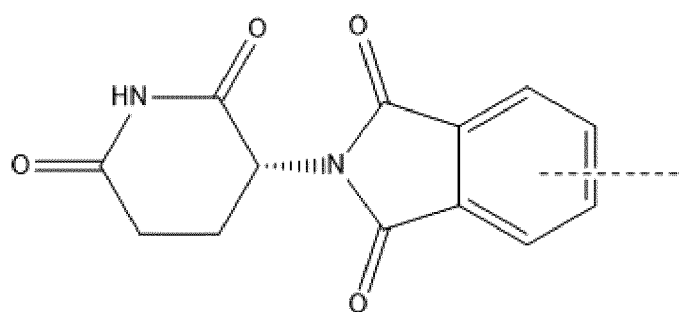
и

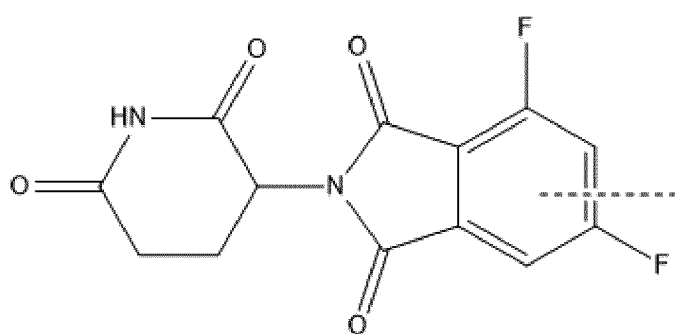
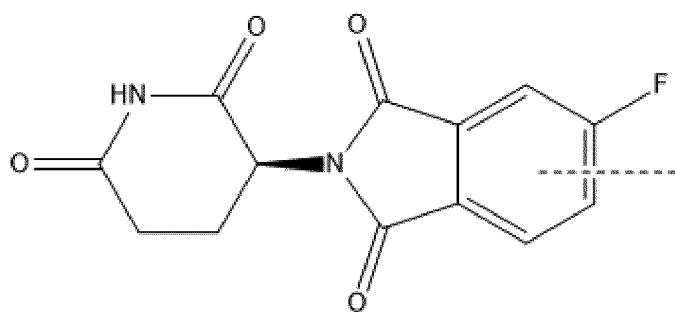
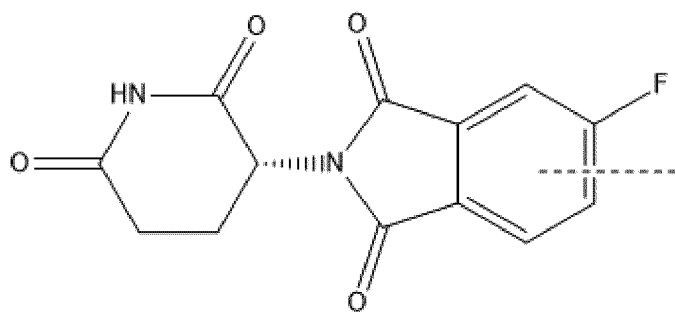
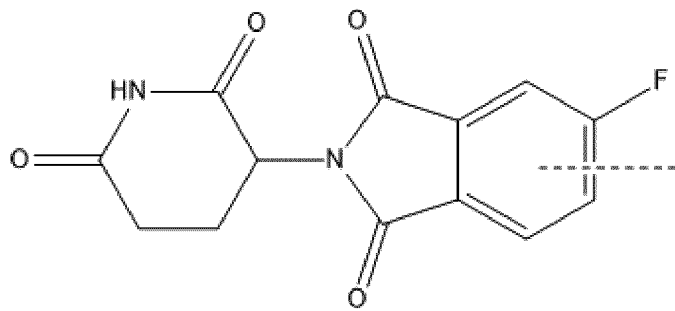
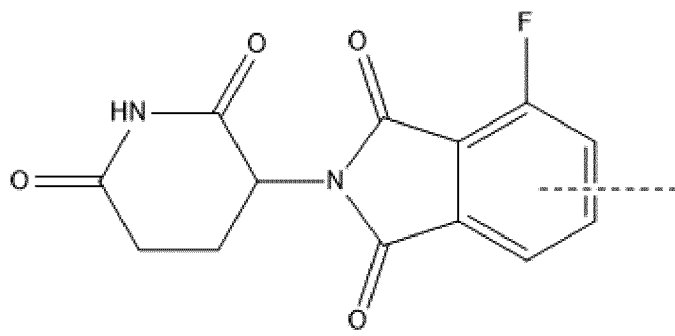
N\* представляет собой атом азота, который является общим с химической линкерной группой или РТМ.

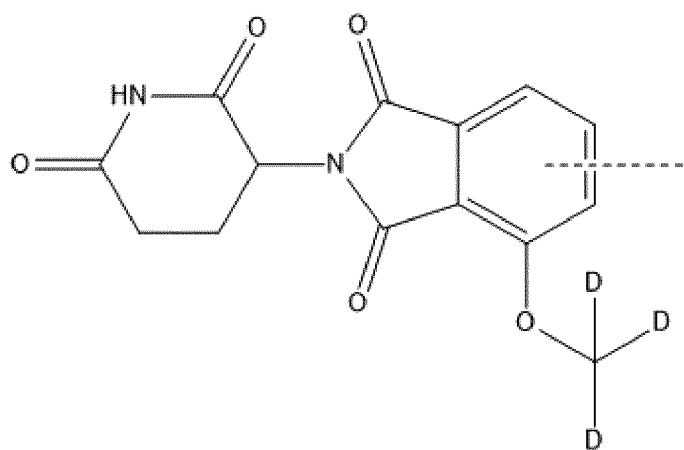
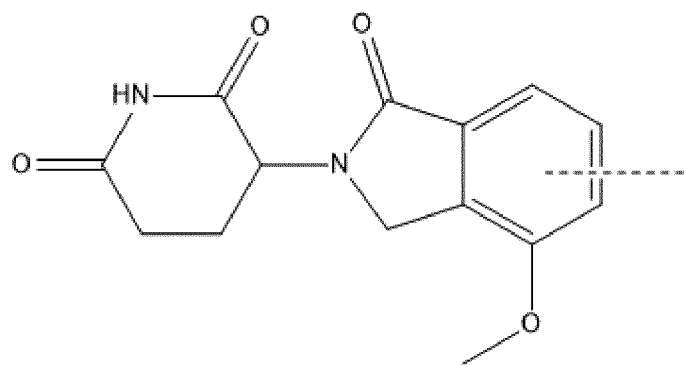
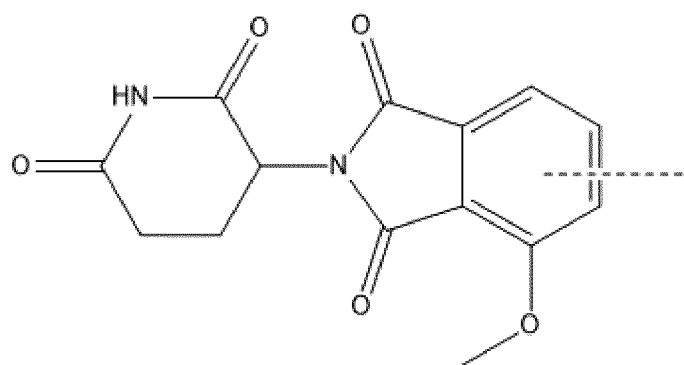
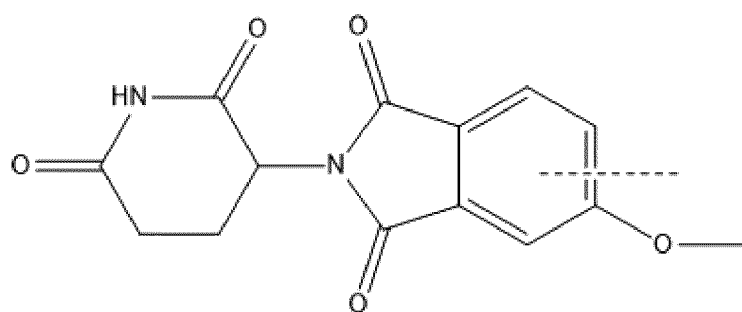
[0099] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, ULM выбран из группы, состоящей из:

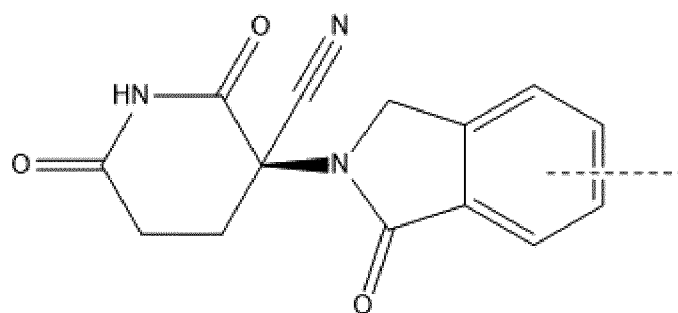
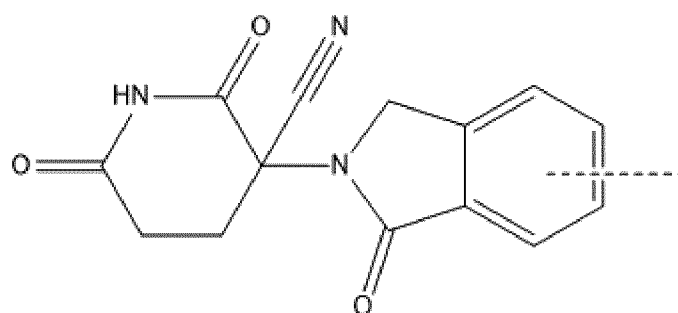
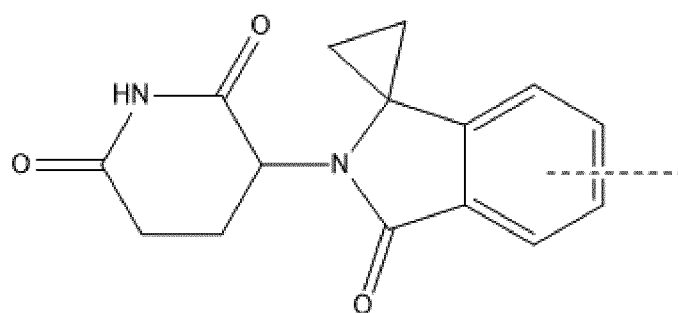
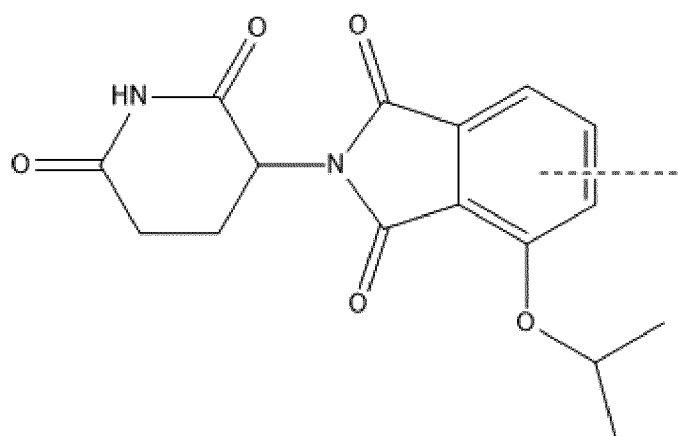
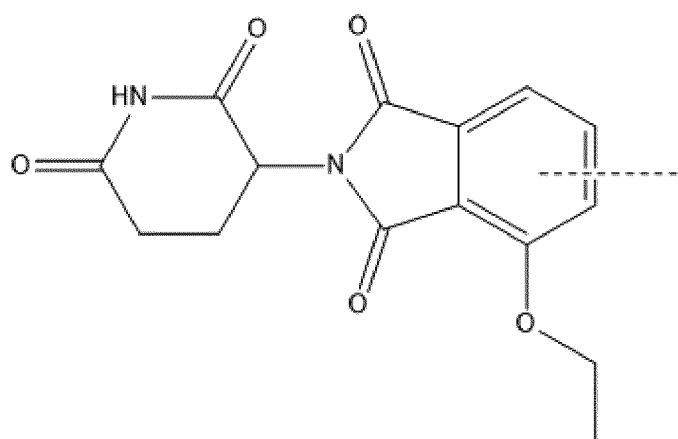


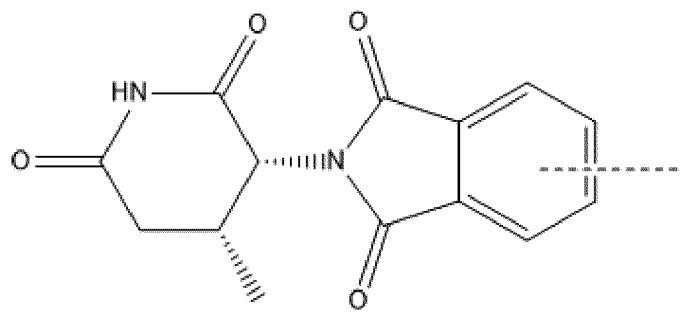
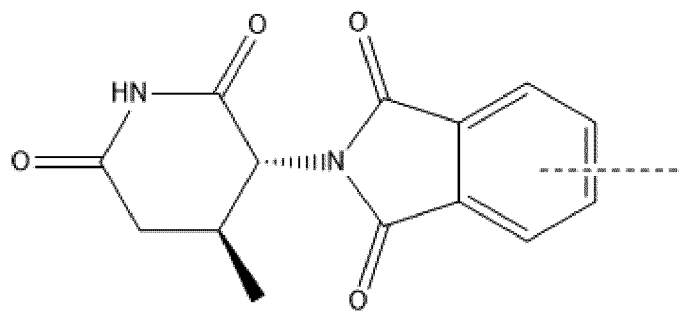
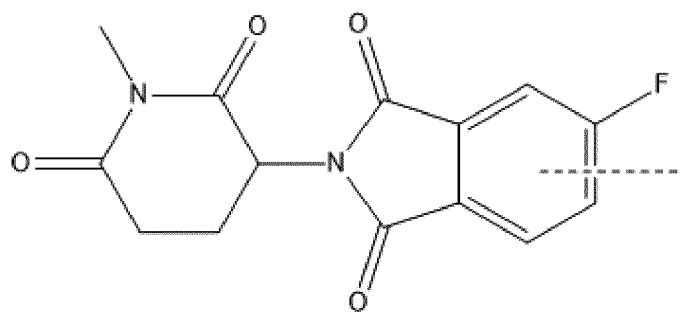
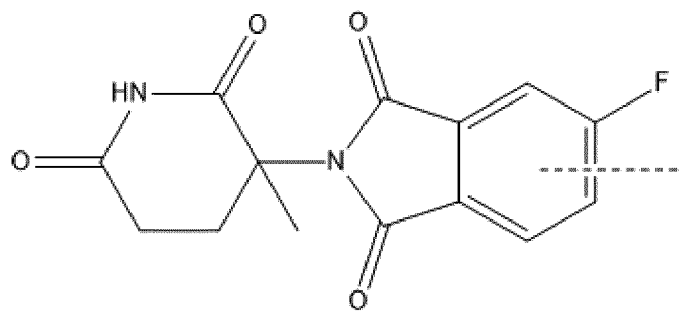
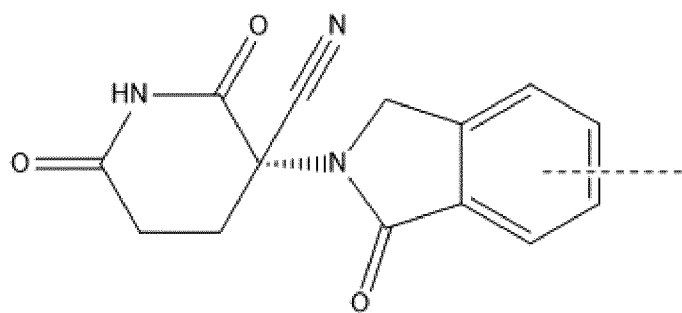


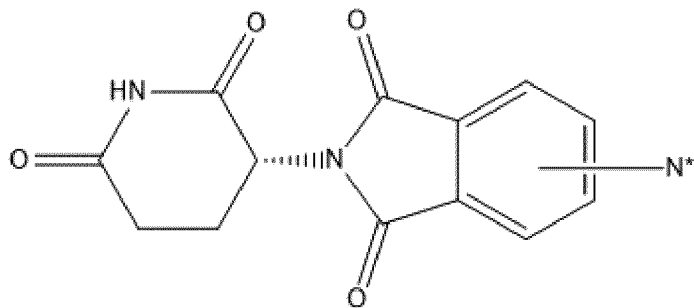
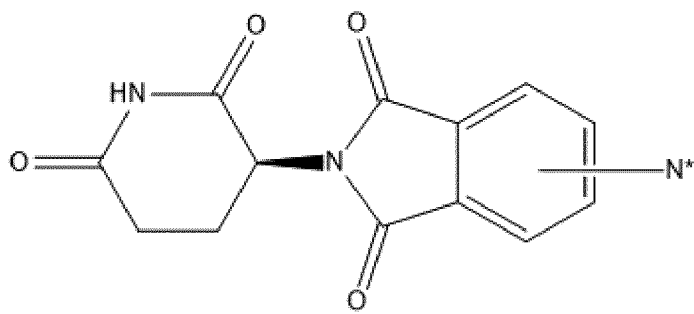
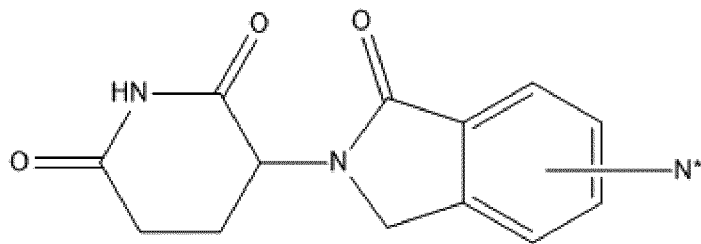
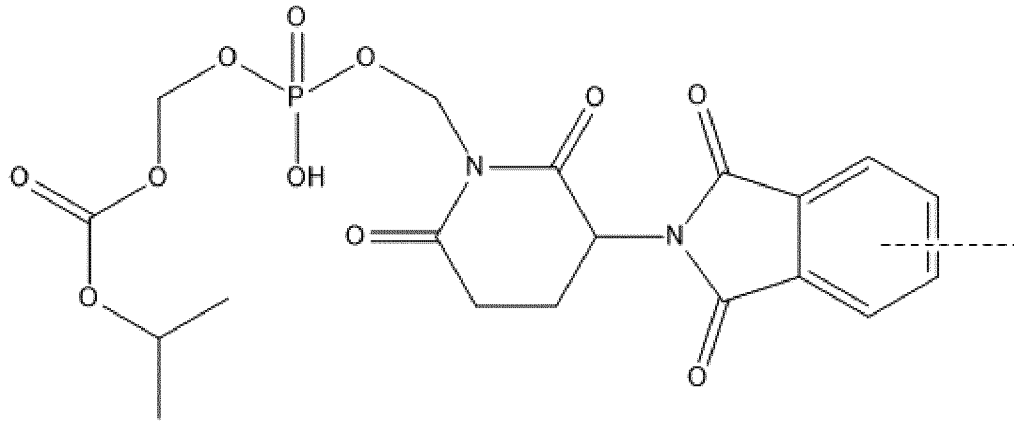
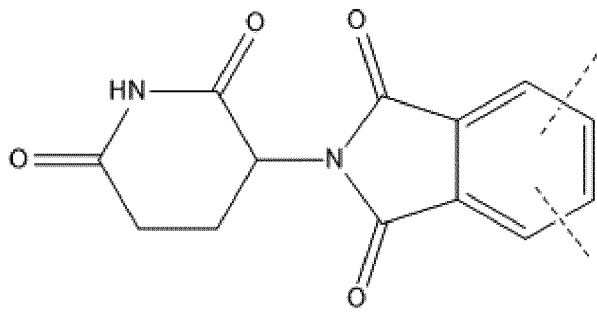


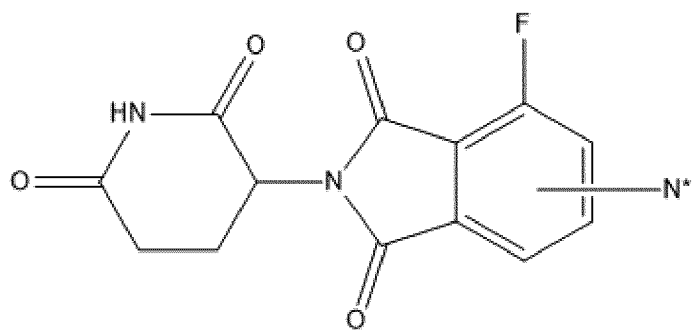
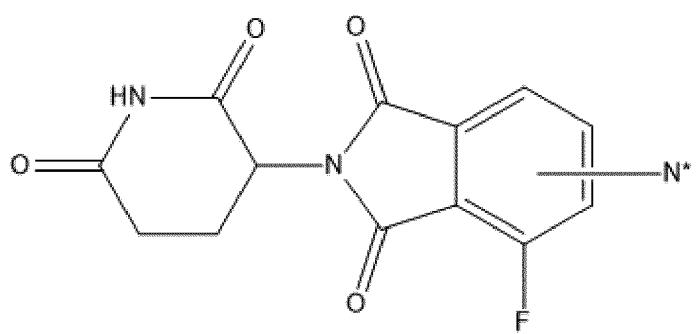
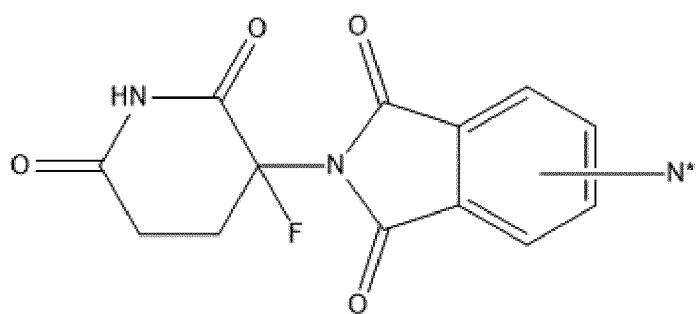
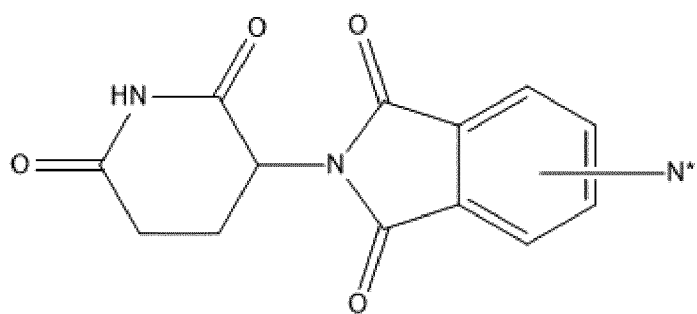
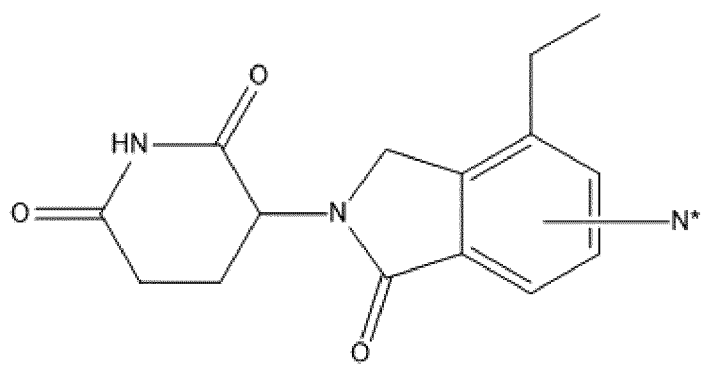


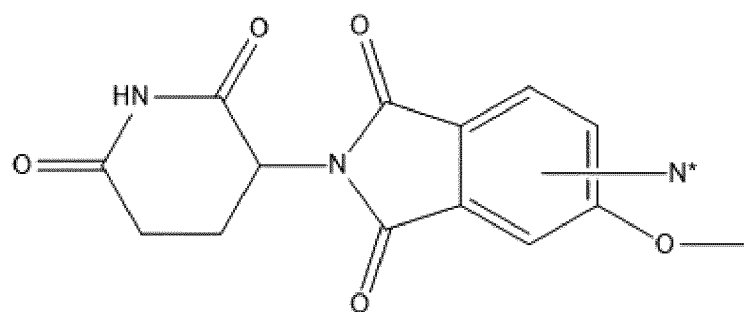
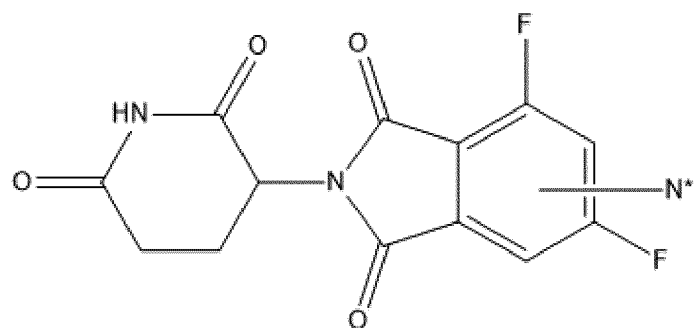
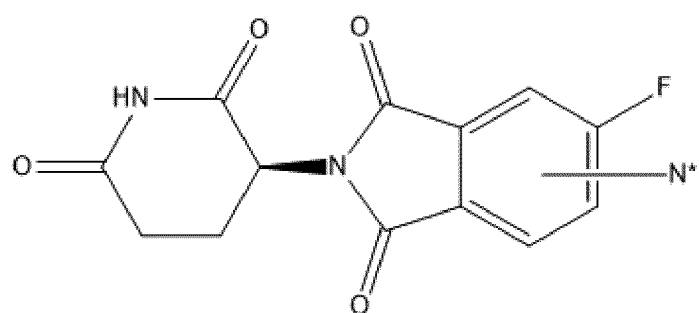
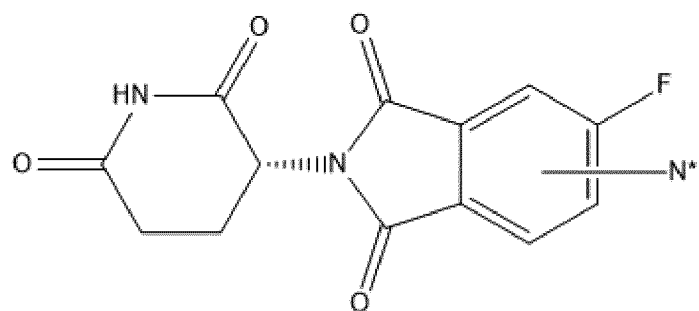
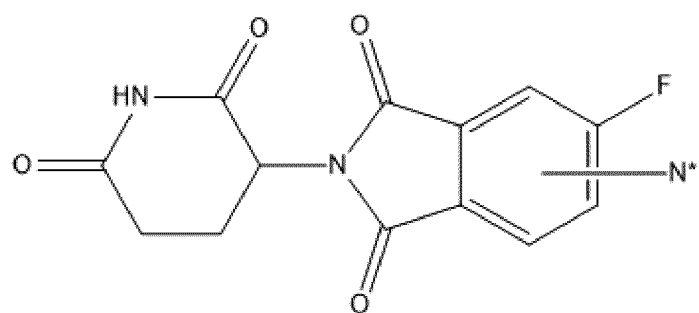




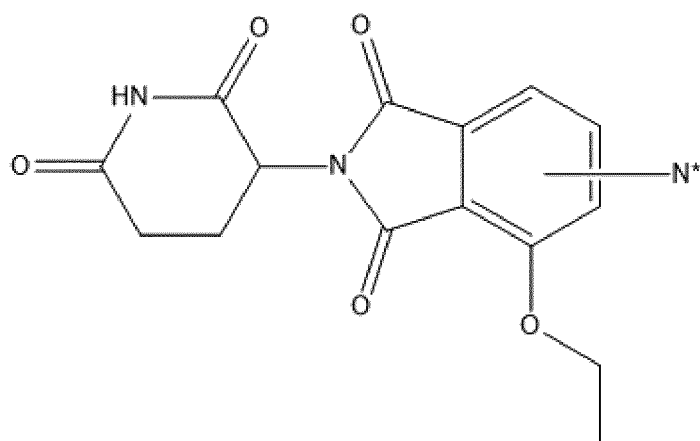
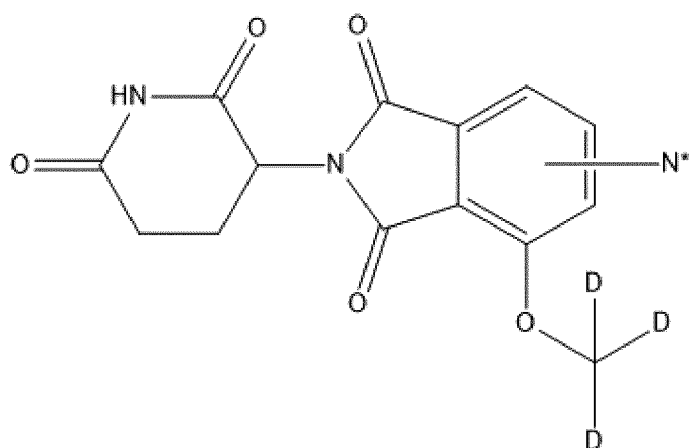
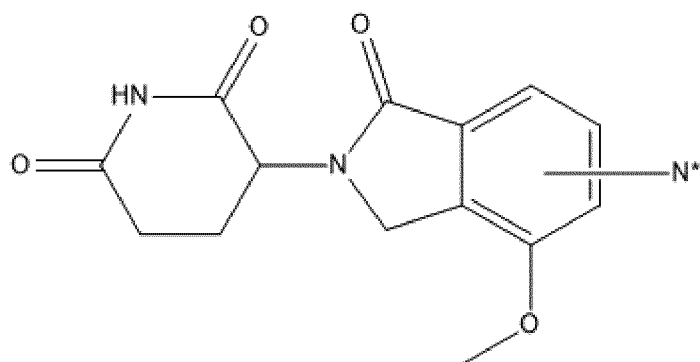
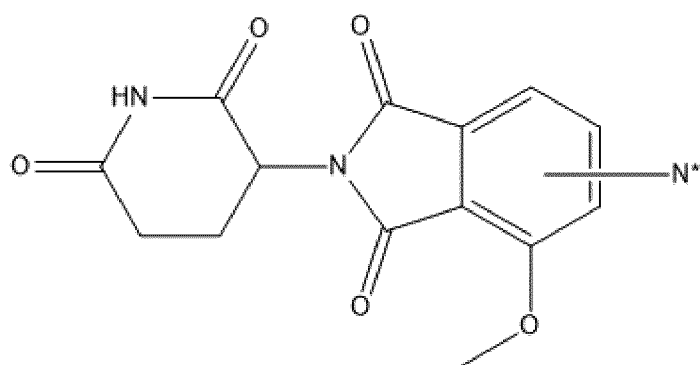


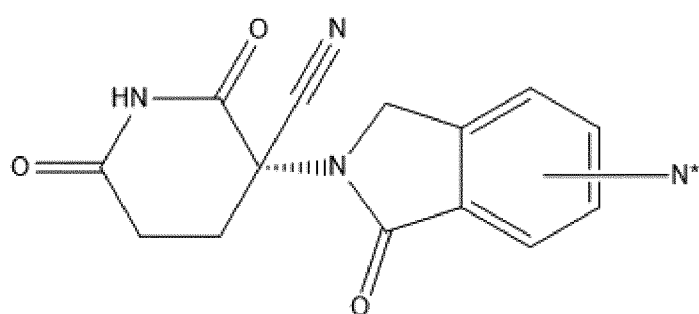
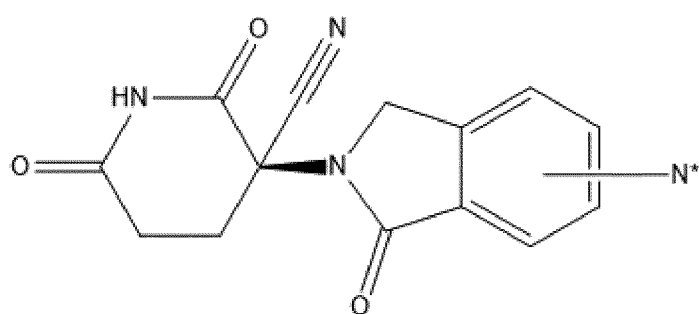
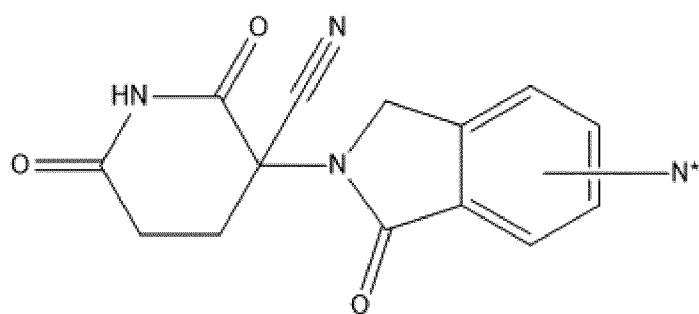
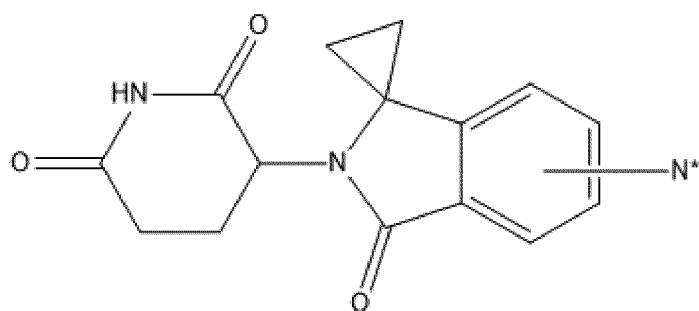
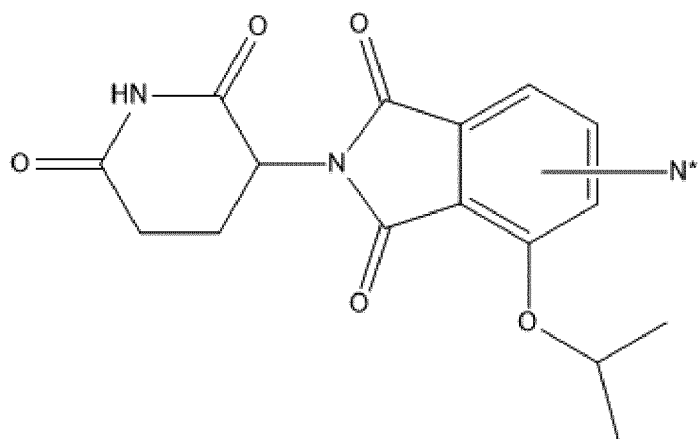


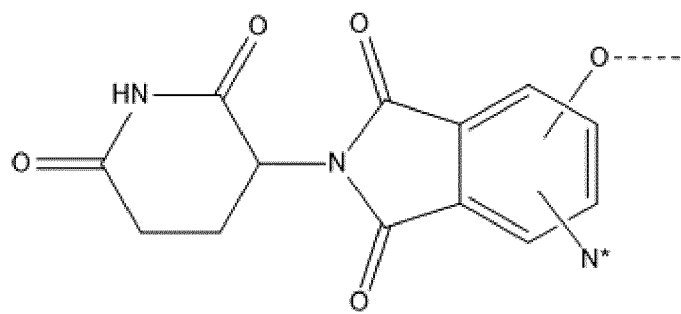
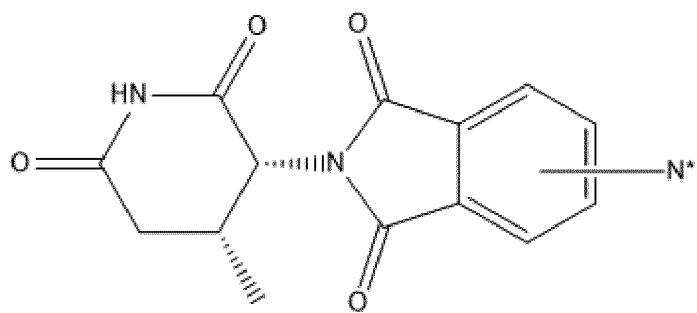
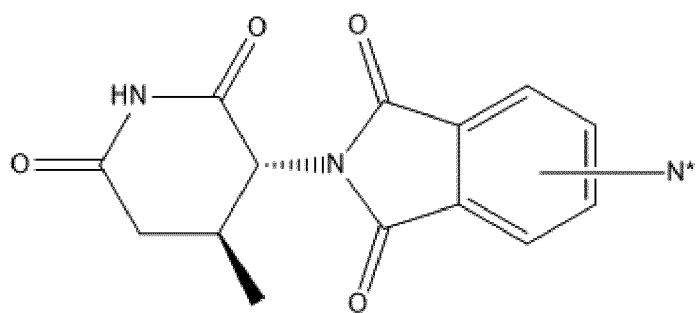
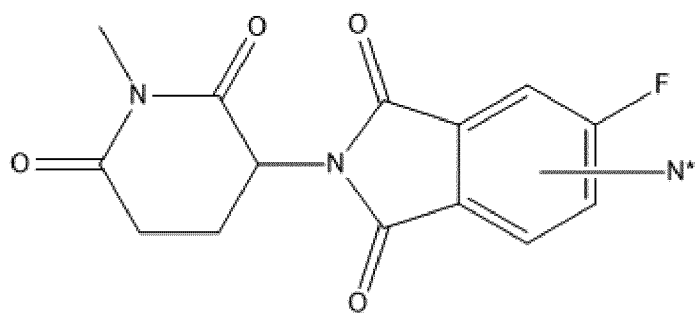
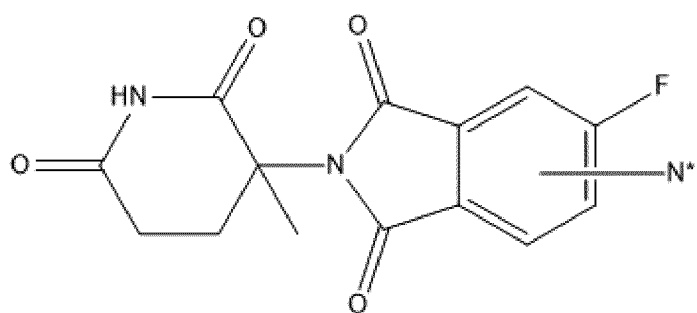


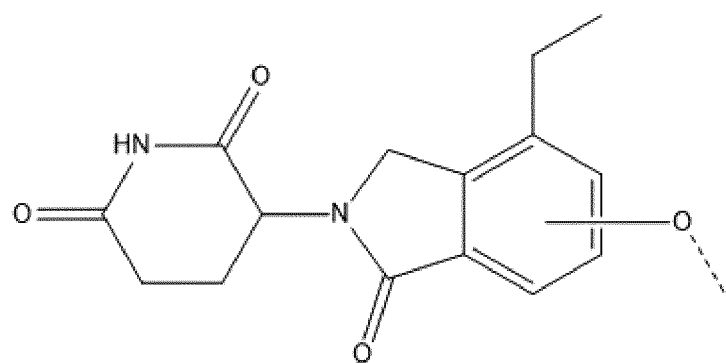
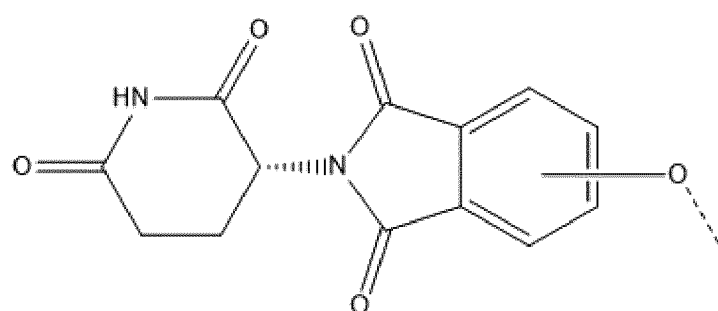
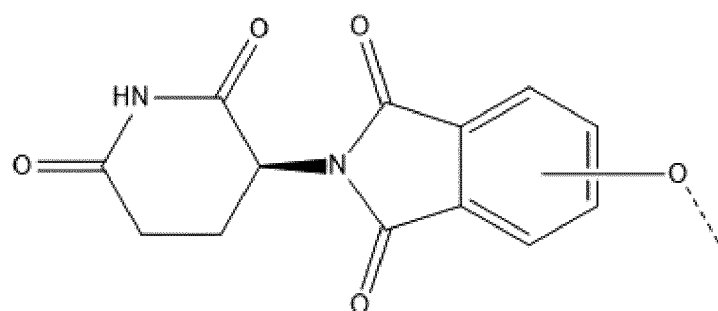
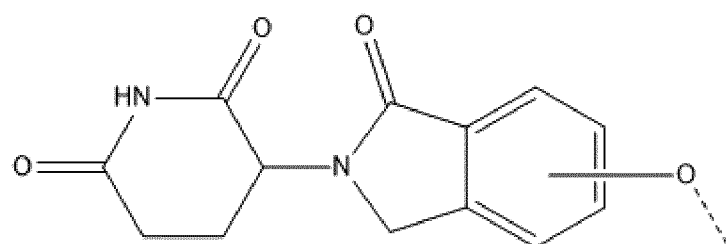
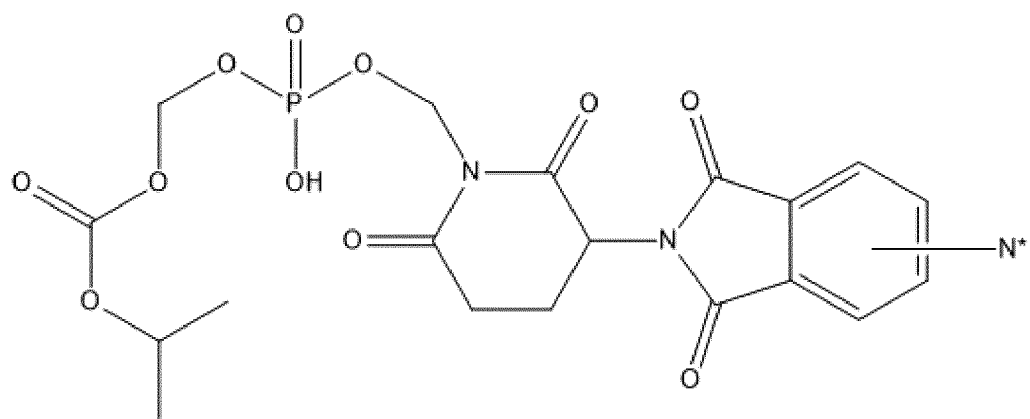


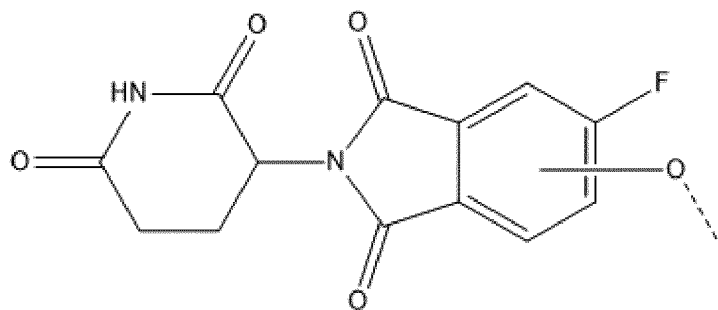
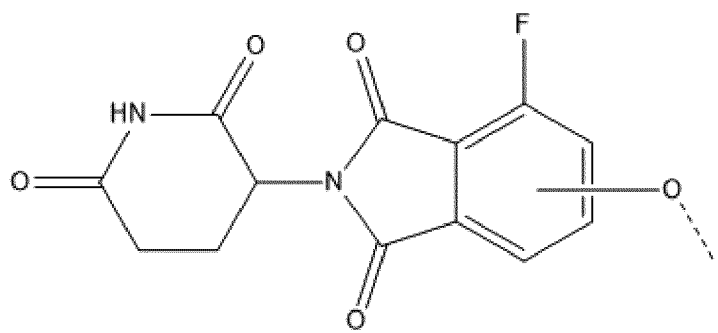
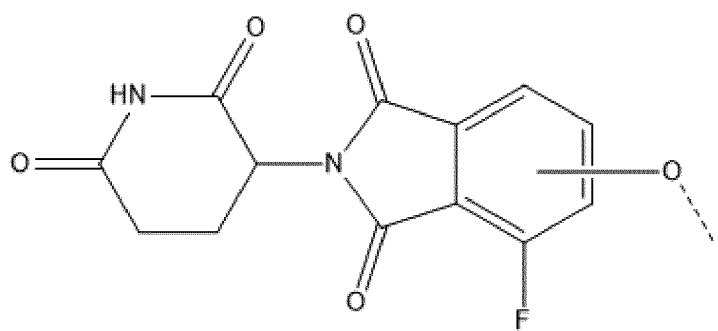
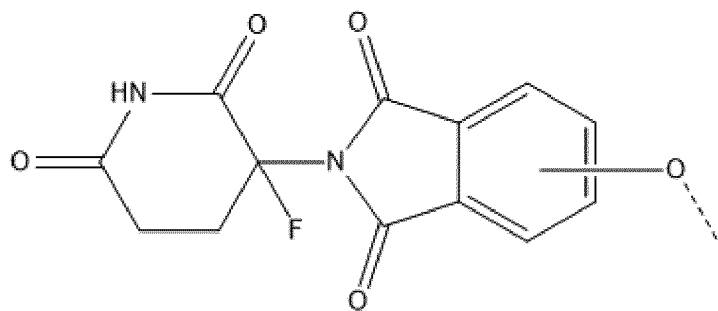
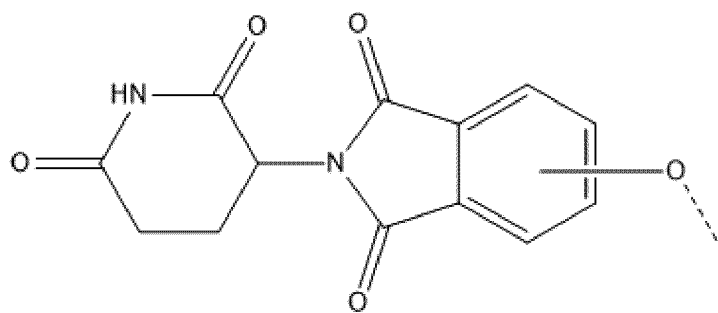


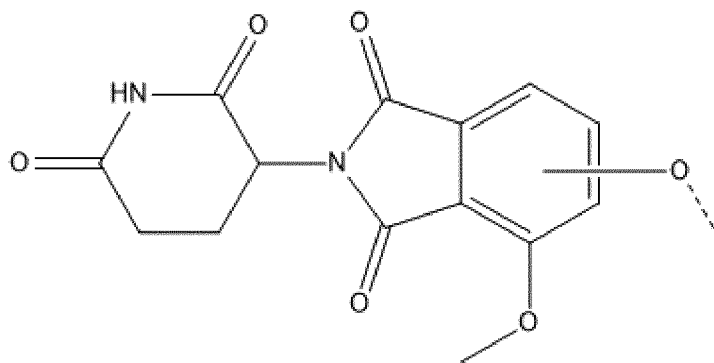
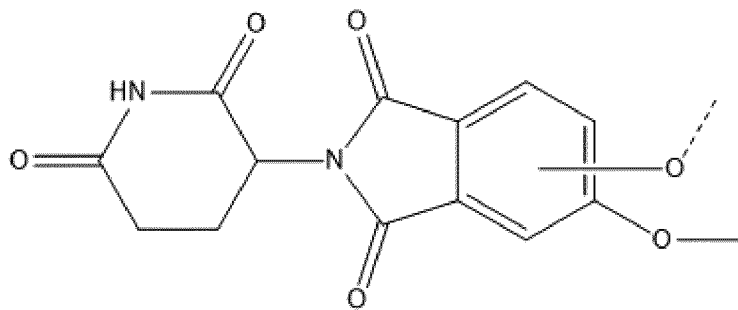
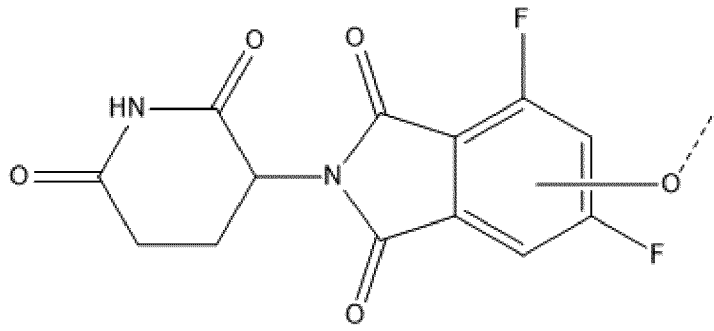
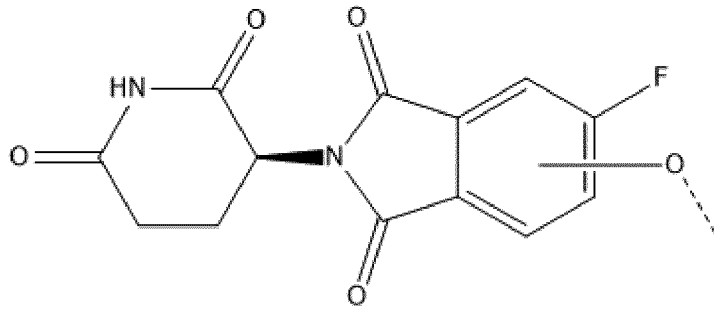
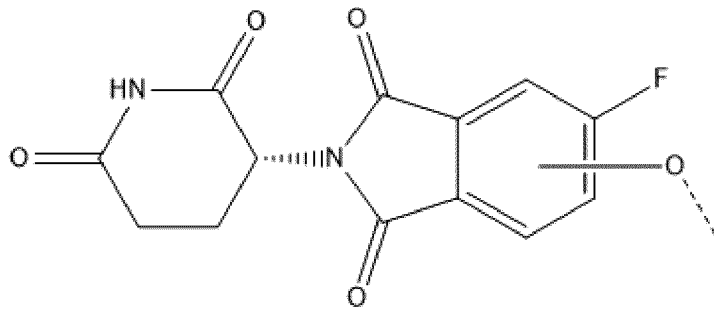


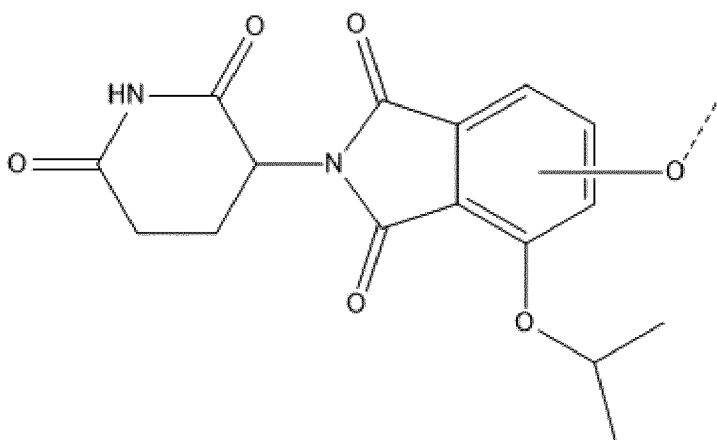
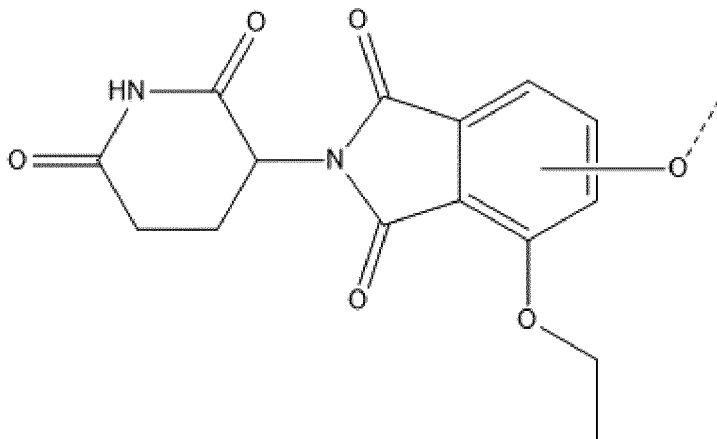
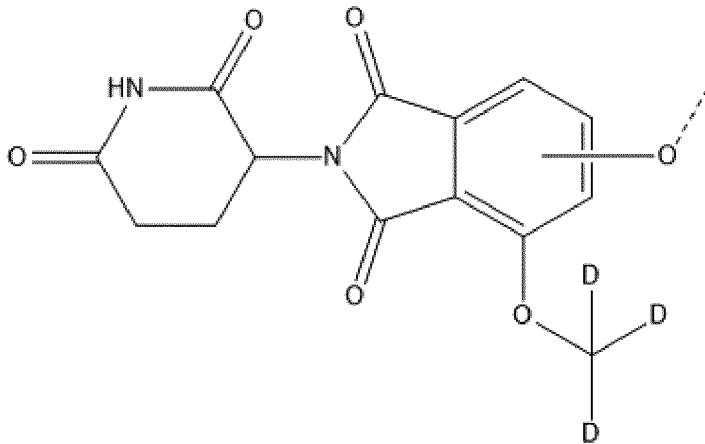
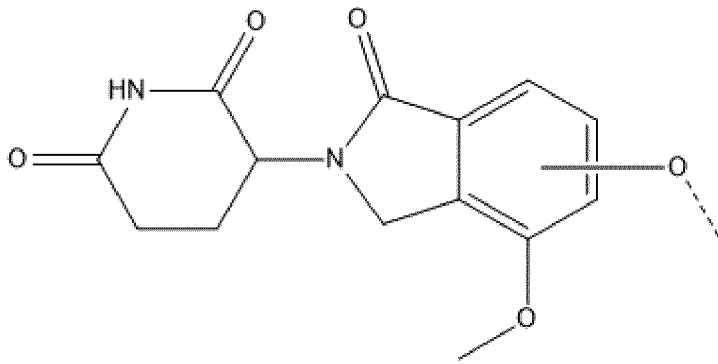


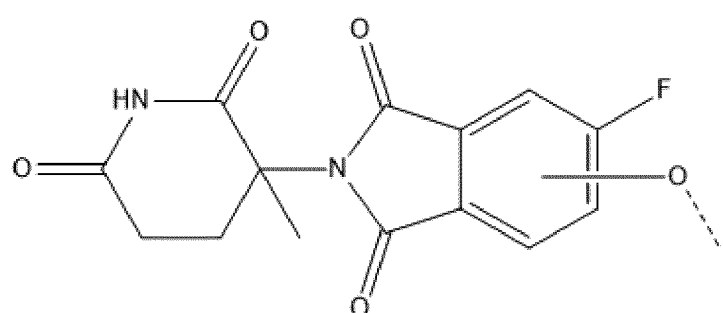
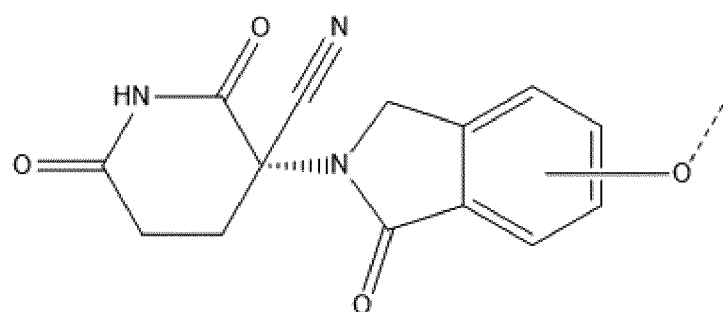
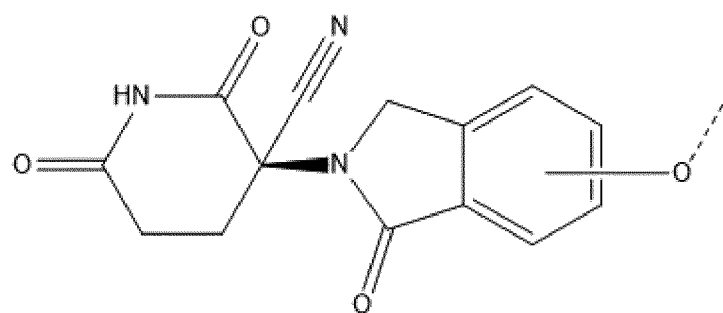
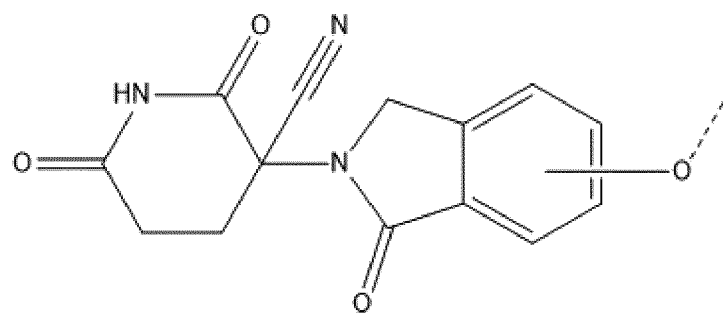
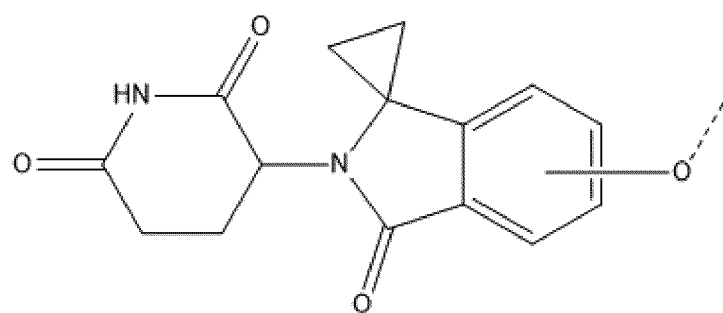




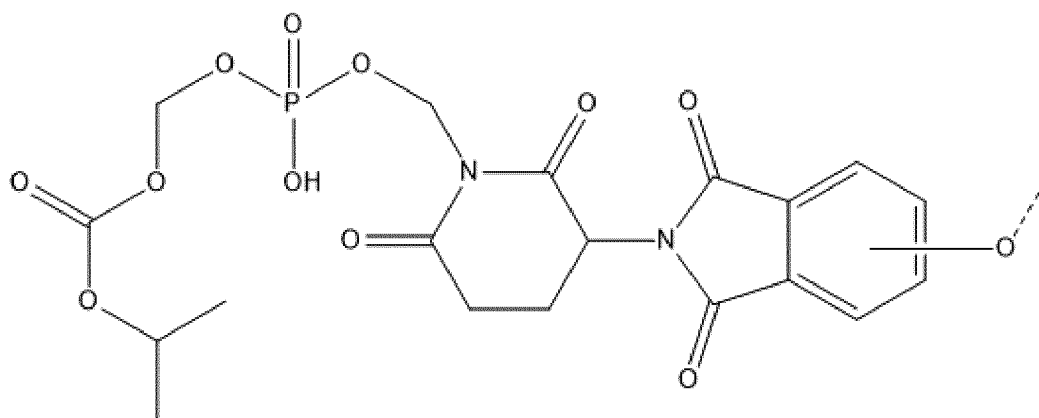
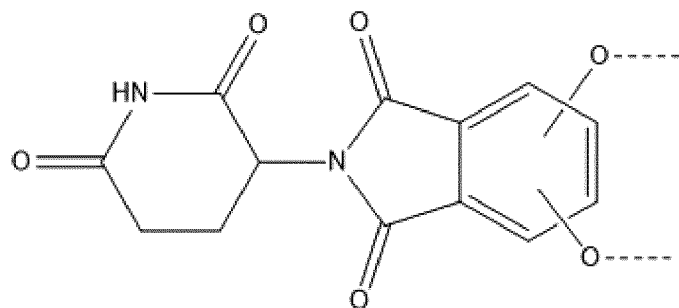
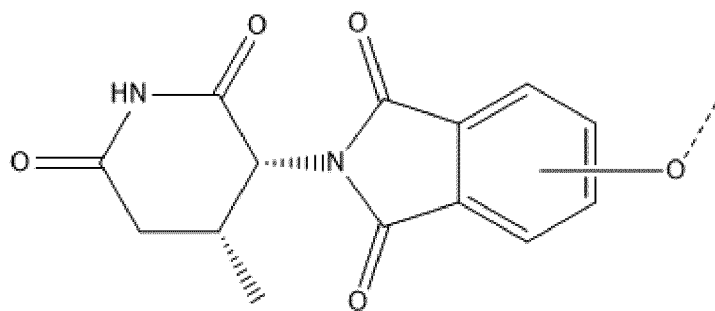
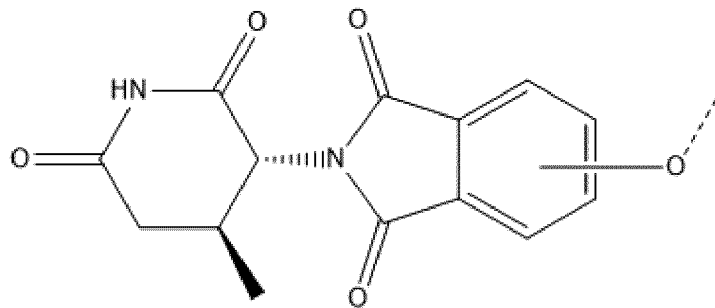
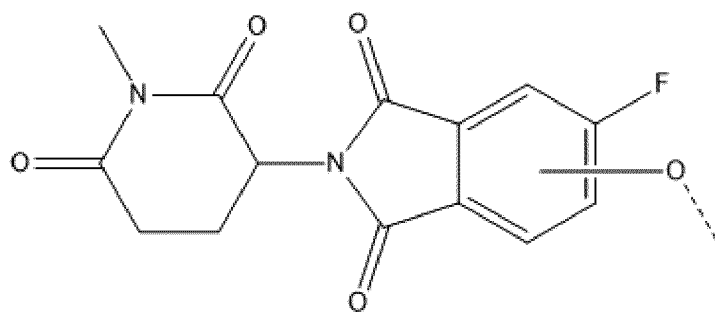












где:

--- в ULM означает точку присоединения с помощью линкерной группы или РТМ;

и

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

[00100] **Иллюстративные линкеры**

[00101] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, соединения, описанные в данном документе, включают РТМ, химически связанный с ULM (например, CLM), посредством химического линкера (L). В некоторых вариантах реализации линкерная группа L содержит одно или более ковалентно связанных структурных звеньев (например,  $-A^{L_1} \dots (A^L)_q-$  или  $-(A^L)_q-$ ), где  $A^{L_1}$  представляет собой группу, связанную с РТМ, и  $(A^L)_q$  представляет собой группу, связанную с ULM.

[00102] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, связь линкера (L) с ULM (например, CLM) представляет собой устойчивую связь L-ULM. Например, в любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, если линкер (L) и ULM соединены посредством гетероатома (например, N, O, S), то любой последующий гетероатом, если он присутствует, отделен по меньшей мере одним атомом углерода (например,  $-CH_2-$ ), например, посредством ацетальной или аминальной группы. В качестве дополнительного примера, в некоторых вариантах реализации, описанных в настоящем документе, если линкер (L) и ULM соединены посредством гетероатома, то гетероатом не является частью сложного эфира.

[00103] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, линкерная группа L представляет собой связь или химическую линкерную группу, представленную формулой  $-(A^L)_q-$ , где A представляет собой химический фрагмент, и q представляет собой целое число от 1 до 100 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 или 80), и при этом L ковалентно связан как с РТМ, так и с ULM и обеспечивает связывание РТМ с белковой мишенью и ULM с убиквитинлигазой E3 для обеспечения убиквитинирования белка-мишени.

[00104] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, линкерная группа L представляет собой связь или химическую линкерную группу, представленную формулой  $-(A^L)_q-$ , где A представляет собой химический фрагмент, и q представляет собой целое число от 6 до 30 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25), и при этом L ковалентно связан как с РТМ, так и с ULM и обеспечивает связывание РТМ с белковой мишенью и ULM с убиквитинлигазой E3, которая находится достаточно близко для обеспечения убиквитинирования белка-мишени.

[00105] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, линкерная группа L представляет собой  $-(A^L)_q-$ , где:

$(A^L)_q$  представляет собой группу, которая соединяет ULM (например, CLM) с РТМ;

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

каждый  $A^L$  независимо выбран из группы, состоящей из связи,  $CR^L R^L$ , O, S, SO,

$\text{SO}_2$ ,  $\text{NR}^{\text{L}3}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{L}3}$ ,  $\text{SONR}^{\text{L}3}$ ,  $\text{CONR}^{\text{L}3}$ ,  $\text{NR}^{\text{L}3}\text{CONR}^{\text{L}4}$ ,  $\text{NR}^{\text{L}3}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{L}4}$ ,  $\text{CO}$ ,  $\text{CR}^{\text{L}1}=\text{CR}^{\text{L}2}$ ,  $\text{C}\equiv\text{C}$ ,  $\text{SiR}^{\text{L}1}\text{R}^{\text{L}2}$ ,  $\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{L}1}$ ,  $\text{P}(\text{O})\text{OR}^{\text{L}1}$ ,  $\text{NR}^{\text{L}3}\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^{\text{L}4}$ ,  $\text{NR}^{\text{L}3}\text{C}(=\text{NCN})$ ,  $\text{NR}^{\text{L}3}\text{C}(=\text{CNO}_2)\text{NR}^{\text{L}4}$ ,  $\text{C}_{3-11}$  циклоалкила, необязательно замещенного 1-6 группами  $\text{R}^{\text{L}1}$  и/или  $\text{R}^{\text{L}2}$ ,  $\text{C}_{5-13}$  спироциклоалкила, необязательно замещенного 1-9 группами  $\text{R}^{\text{L}1}$  и/или  $\text{R}^{\text{L}2}$ ,  $\text{C}_{3-11}$  гетероциклила, необязательно замещенного 1-6 группами  $\text{R}^{\text{L}1}$  и/или  $\text{R}^{\text{L}2}$ ,  $\text{C}_{5-13}$  спирогетероциклила, необязательно замещенного 1-8 группами  $\text{R}^{\text{L}1}$  и/или  $\text{R}^{\text{L}2}$ , арила, необязательно замещенного 1-6 группами  $\text{R}^{\text{L}1}$  и/или  $\text{R}^{\text{L}2}$ , гетероарила, необязательно замещенного 1-6 группами  $\text{R}^{\text{L}1}$  и/или  $\text{R}^{\text{L}2}$ , где каждый  $\text{R}^{\text{L}1}$  или  $\text{R}^{\text{L}2}$  независимо необязательно связан с другими группами с образованием циклоалкильного и/или гетероциклильного фрагмента, необязательно замещенного 1-4 группами  $\text{R}^{\text{L}5}$ ; и

каждый  $\text{R}^{\text{L}1}$ ,  $\text{R}^{\text{L}2}$ ,  $\text{R}^{\text{L}3}$ ,  $\text{R}^{\text{L}4}$  и  $\text{R}^{\text{L}5}$  независимо представляет собой H, галоген,  $\text{C}_{1-8}$  алкил,  $\text{OC}_{1-8}$  алкил,  $\text{SC}_{1-8}$  алкил,  $\text{NHC}_{1-8}$  алкил,  $\text{N}(\text{C}_{1-8} \text{ алкил})_2$ ,  $\text{C}_{3-11}$  циклоалкил, арил, гетероарил,  $\text{C}_{3-11}$  гетероциклил,  $\text{OC}_{3-8}$  циклоалкил,  $\text{SC}_{3-8}$  циклоалкил,  $\text{NHC}_{3-8}$  циклоалкил,  $\text{N}(\text{C}_{3-8} \text{ циклоалкил})_2$ ,  $\text{N}(\text{C}_{3-8} \text{ циклоалкил})(\text{C}_{1-8} \text{ алкил})$ , OH,  $\text{NH}_2$ , SH,  $\text{SO}_2\text{C}_{1-8}$  алкил,  $\text{P}(\text{O})(\text{OC}_{1-8} \text{ алкил})(\text{C}_{1-8} \text{ алкил})$ ,  $\text{P}(\text{O})(\text{OC}_{1-8} \text{ алкил})_2$ ,  $\text{CC}-\text{C}_{1-8}$  алкил, CCH,  $\text{CH}=\text{CH}(\text{C}_{1-8} \text{ алкил})$ ,  $\text{C}(\text{C}_{1-8} \text{ алкил})=\text{CH}(\text{C}_{1-8} \text{ алкил})$ ,  $\text{C}(\text{C}_{1-8} \text{ алкил})=\text{C}(\text{C}_{1-8} \text{ алкил})_2$ ,  $\text{Si}(\text{OH})_3$ ,  $\text{Si}(\text{C}_{1-8} \text{ алкил})_3$ ,  $\text{Si}(\text{OH})(\text{C}_{1-8} \text{ алкил})_2$ ,  $\text{COC}_{1-8}$  алкил,  $\text{CO}_2\text{H}$ , галоген, CN,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SF}_5$ ,  $\text{SO}_2\text{NHC}_{1-8}$  алкил,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-8} \text{ алкил})_2$ ,  $\text{SONHC}_{1-8}$  алкил,  $\text{SON}(\text{C}_{1-8} \text{ алкил})_2$ ,  $\text{CONHC}_{1-8}$  алкил,  $\text{CON}(\text{C}_{1-8} \text{ алкил})_2$ ,  $\text{N}(\text{C}_{1-8} \text{ алкил})\text{CONH}(\text{C}_{1-8} \text{ алкил})$ ,  $\text{N}(\text{C}_{1-8} \text{ алкил})\text{CON}(\text{C}_{1-8} \text{ алкил})_2$ ,  $\text{NHCONH}(\text{C}_{1-8} \text{ алкил})$ ,  $\text{NHCON}(\text{C}_{1-8} \text{ алкил})_2$ ,  $\text{NHCONH}_2$ ,  $\text{N}(\text{C}_{1-8} \text{ алкил})\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-8} \text{ алкил})$ ,  $\text{N}(\text{C}_{1-8} \text{ алкил})\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-8} \text{ алкил})_2$ ,  $\text{NH SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-8} \text{ алкил})$ ,  $\text{NH SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-8} \text{ алкил})_2$ ,  $\text{NH SO}_2\text{NH}_2$ .

[00106] В некоторых вариантах реализации q представляет собой целое число, которое равно 1 или больше.

[00107] В некоторых вариантах реализации, например, если q в линкере равен более 2,  $(\text{A}^{\text{L}})_q$  представляет собой группу, которая соединена с  $\text{A}^{\text{L}1}$  и  $(\text{A}^{\text{L}})_q$ , при этом указанный линкер связывает PTM с ULM.

[00108] В некоторых вариантах реализации, например, если q в линкере равен 2,  $\text{A}^{\text{L}2}$  представляет собой группу, которая соединена с  $\text{A}^{\text{L}1}$  и с ULM.

[00109] В некоторых вариантах реализации, например, если q в линкере равен 1, структура линкерной группы L представляет собой  $-\text{A}^{\text{L}1}-$ , и  $\text{A}^{\text{L}1}$  представляет собой группу, которая связывает фрагмент ULM с фрагментом PTM.

[00110] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, звено  $\text{A}^{\text{L}}$  линкера (L) содержит группу, представленную общей структурой, выбранной из группы, состоящей из:

$-\text{NR}(\text{CH}_2)_n-(\text{низший алкил})-$ ,  $-\text{NR}(\text{CH}_2)_n-(\text{низший алкоксил})-$ ,  $-\text{NR}(\text{CH}_2)_n-(\text{низший алкоксил})-\text{OCH}_2-$ ,  $-\text{NR}(\text{CH}_2)_n-(\text{низший алкоксил})-(\text{низший алкил})-\text{OCH}_2-$ ,  $-\text{NR}(\text{CH}_2)_n-(\text{циклоалкил})-(\text{низший алкил})-\text{OCH}_2-$ ,  $-\text{NR}(\text{CH}_2)_n-(\text{гетероциклоалкил})-$ ,  $-\text{NR}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{низший алкил})-\text{O}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NR}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{гетероциклоалкил})-\text{O}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NR}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{арил}-\text{O}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NR}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{гетероарил})-\text{O}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NR}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{циклоалкил})-\text{O}-(\text{гетероарил})-\text{O}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NR}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{циклоалкил})-\text{O}-\text{арил}-\text{O}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NR}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$

(низший алкил)-NH-арил-O-CH<sub>2</sub>-, -NR(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-(низший алкил)-O-арил-CH<sub>2</sub>-, -NR(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-циклоалкил-O-арил-, -NR(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-циклоалкил-O-(гетероарил)-, -NR(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(циклоалкил)-O-(гетероциклил)-CH<sub>2</sub>-, -NR(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(гетероциклил)-(гетероциклил)-CH<sub>2</sub>-, -N(R1R2)-(гетероциклил)-CH<sub>2</sub>; где

n в линкере может быть равен от 0 до 10;

R в линкере может представлять собой H или низший алкил; и

R1 и R2 в линкере могут образовывать кольцо с соединяющим атомом N.

[00111] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в данном документе, линкер (L) включает необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub> алкил (например, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub>, C<sub>15</sub>, C<sub>16</sub>, C<sub>17</sub>, C<sub>18</sub>, C<sub>19</sub>, C<sub>20</sub>, C<sub>21</sub>, C<sub>22</sub>, C<sub>23</sub>, C<sub>24</sub>, C<sub>25</sub>, C<sub>26</sub>, C<sub>27</sub>, C<sub>28</sub>, C<sub>29</sub>, C<sub>30</sub>, C<sub>31</sub>, C<sub>32</sub>, C<sub>33</sub>, C<sub>34</sub>, C<sub>35</sub>, C<sub>36</sub>, C<sub>37</sub>, C<sub>38</sub>, C<sub>39</sub>, C<sub>40</sub>, C<sub>41</sub>, C<sub>42</sub>, C<sub>43</sub>, C<sub>44</sub>, C<sub>45</sub>, C<sub>46</sub>, C<sub>47</sub>, C<sub>48</sub>, C<sub>49</sub>, или C<sub>50</sub> алкил, и включая все подразумеваемые поддиапазоны, например, C1-C10, C1-C20; C2-C10, C2-20; C10-C20, C10-C50 и т.д.), где каждый атом углерода необязательно независимо замещен или заменен (1) гетероатомом, выбранным из атомов N или O, который содержит соответствующее количество атомов водорода, замещений или и того и другого для заполнения валентности, (2) необязательно замещенный циклоалкил или бициклический циклоалкил, (3) необязательно замещенный гетероциклоалкил или бициклический гетероциклоалкил, (4) необязательно замещенный арил или бициклический арил, или (5) необязательно замещенный гетероарил или бициклический гетероарил. В любом аспекте или варианте реализации, описанном в данном документе, линкер (L) не содержит связь гетероатом-гетероатом (например, никакие из гетероатомов не связаны друг с другом ковалентно или не расположены рядом).

[00112] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в данном документе, линкер (L) включает необязательно замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub> алкил (например, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub>, C<sub>15</sub>, C<sub>16</sub>, C<sub>17</sub>, C<sub>18</sub>, C<sub>19</sub>, C<sub>20</sub>, C<sub>21</sub>, C<sub>22</sub>, C<sub>23</sub>, C<sub>24</sub>, C<sub>25</sub>, C<sub>26</sub>, C<sub>27</sub>, C<sub>28</sub>, C<sub>29</sub>, C<sub>30</sub>, C<sub>31</sub>, C<sub>32</sub>, C<sub>33</sub>, C<sub>34</sub>, C<sub>35</sub>, C<sub>36</sub>, C<sub>37</sub>, C<sub>38</sub>, C<sub>39</sub>, C<sub>40</sub>, C<sub>41</sub>, C<sub>42</sub>, C<sub>43</sub>, C<sub>44</sub>, C<sub>45</sub>, C<sub>46</sub>, C<sub>47</sub>, C<sub>48</sub>, C<sub>49</sub>, или C<sub>50</sub> алкил), где:

каждый атом углерода необязательно независимо замещен или заменен группой CR<sup>L1</sup>R<sup>L2</sup>, O, NR<sup>L3</sup>, CONR<sup>L3</sup>, CO, CR<sup>L1</sup>=CR<sup>L2</sup>, C≡C, C<sub>3-11</sub> циклоалкилом, необязательно замещенным 1-6 группами R<sup>L1</sup> и/или R<sup>L2</sup>, C<sub>5-13</sub> спироциклоалкилом, необязательно замещенным 1-9 группами R<sup>L1</sup> и/или R<sup>L2</sup>, C<sub>3-11</sub> гетероциклилом, необязательно замещенным 1-6 группами R<sup>L1</sup> и/или R<sup>L2</sup>, C<sub>5-13</sub> спирогетероциклилом, необязательно замещенным 1-8 группами R<sup>L1</sup> и/или R<sup>L2</sup>, арилом, необязательно замещенным 1-6 группами R<sup>L1</sup> и/или R<sup>L2</sup>, и гетероарилом, необязательно замещенным 1-6 группами R<sup>L1</sup> и/или R<sup>L2</sup>, где R<sup>L1</sup> или R<sup>L2</sup>, каждый независимо, необязательно связаны с другими группами с образованием циклоалкильного и/или гетероциклильного фрагмента, необязательно замещенного 1-4 группами R<sup>L5</sup>; и

R<sup>L1</sup>, R<sup>L2</sup>, R<sup>L3</sup>, R<sup>L4</sup> и R<sup>L5</sup>, каждый независимо, представляют собой H, галоген, C<sub>1-8</sub> алкил, OC<sub>1-8</sub> алкил, NHC<sub>1-8</sub> алкил, N(C<sub>1-8</sub> алкил)<sub>2</sub>, C<sub>3-11</sub> циклоалкил, арил, гетероарил, C<sub>3-11</sub> гетероциклил, OC<sub>3-8</sub> циклоалкил, NHC<sub>3-8</sub> циклоалкил, NN(C<sub>3-8</sub> циклоалкил)(C<sub>1-8</sub> алкил), OH,

$\text{NH}_2$ ,  $\text{CC-C}_{1-8}$  алкил,  $\text{CCH}$ ,  $\text{CH=CH}(\text{C}_{1-8}$  алкил),  $\text{C}(\text{C}_{1-8}$  алкил) $=\text{CH}(\text{C}_{1-8}$  алкил),  $\text{C}(\text{C}_{1-8}$  алкил) $=\text{C}(\text{C}_{1-8}$  алкил) $_2$ ,  $\text{COC}_{1-8}$  алкил,  $\text{CO}_2\text{H}$ , галоген,  $\text{CN}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$  или  $\text{NO}_2$ .

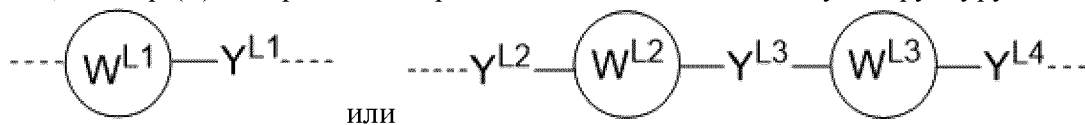
[00113] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в данном документе, линкерная группа является необязательно замещенной и представляет собой необязательно замещенный  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{50}$  алкил (например,  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$ ,  $\text{C}_6$ ,  $\text{C}_7$ ,  $\text{C}_8$ ,  $\text{C}_9$ ,  $\text{C}_{10}$ ,  $\text{C}_{11}$ ,  $\text{C}_{12}$ ,  $\text{C}_{13}$ ,  $\text{C}_{14}$ ,  $\text{C}_{15}$ ,  $\text{C}_{16}$ ,  $\text{C}_{17}$ ,  $\text{C}_{18}$ ,  $\text{C}_{19}$ ,  $\text{C}_{20}$ ,  $\text{C}_{21}$ ,  $\text{C}_{22}$ ,  $\text{C}_{23}$ ,  $\text{C}_{24}$ ,  $\text{C}_{25}$ ,  $\text{C}_{26}$ ,  $\text{C}_{27}$ ,  $\text{C}_{28}$ ,  $\text{C}_{29}$ ,  $\text{C}_{30}$ ,  $\text{C}_{31}$ ,  $\text{C}_{32}$ ,  $\text{C}_{33}$ ,  $\text{C}_{34}$ ,  $\text{C}_{35}$ ,  $\text{C}_{36}$ ,  $\text{C}_{37}$ ,  $\text{C}_{38}$ ,  $\text{C}_{39}$ ,  $\text{C}_{40}$ ,  $\text{C}_{41}$ ,  $\text{C}_{42}$ ,  $\text{C}_{43}$ ,  $\text{C}_{44}$ ,  $\text{C}_{45}$ ,  $\text{C}_{46}$ ,  $\text{C}_{47}$ ,  $\text{C}_{48}$ ,  $\text{C}_{49}$ , или  $\text{C}_{50}$  алкил, и включая все подразумеваемые поддиапазоны, например,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{20}$ ;  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ ,  $\text{C}_2$ - $20$ ;  $\text{C}_{10}$ - $\text{C}_{20}$ ,  $\text{C}_{10}$ - $\text{C}_{50}$  и т.д.), где каждый атом углерода необязательно независимо замещен или заменен: атомом  $\text{O}$  или  $\text{N}$ , который имеет соответствующее количество атомов водорода, замещений (например,  $\text{OH}$ , галоген, алкил, метил, этил, галогеналкил, гидроксипалкил, алкокси, метокси и т.д.) или и того и другого для заполнения валентности; необязательно замещенный  $\text{C}_5$  или  $\text{C}_6$  арил или  $\text{C}_5$ - $\text{C}_{20}$  бициклический арил; необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил или 5-20-членный бициклический гетероарил (например, необязательно замещенный гетероарил или бициклический гетероарил, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из  $\text{N}$  и  $\text{O}$ , которые имеют соответствующее количество атомов водорода, замещений (например,  $\text{OH}$ , галоген, алкил, метил, этил, галогеналкил, гидроксипалкил, алкокси, метокси и т.д.) или и того и другого для заполнения валентности); необязательно замещенный  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкил; необязательно замещенный  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкенил; необязательно замещенный  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкинил; необязательно замещенный  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$  циклоалкил или  $\text{C}_5$ - $\text{C}_{20}$  бициклический циклоалкил; или необязательно замещенный 3-7-членный гетероциклоалкил или 5-20-членный бициклический гетероалкил (например, необязательно замещенный гетероциклоалкил или бициклический гетероциклоалкил, содержащий один или более гетероатомов, выбранных из атомов  $\text{N}$  и  $\text{O}$ , которые имеют соответствующее количество атомов водорода, замещений (например,  $\text{OH}$ , галоген, алкил, метил, этил, галогеналкил, гидроксипалкил, алкокси, метокси и т.д.) или и того и другого для заполнения валентности). В любом аспекте или варианте реализации, описанном в данном документе, необязательно замещенный алкильный линкер необязательно замещен одним или более  $\text{OH}$ , галогенами, линейными или разветвленными  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкилами (такими как метил или этил), линейными или разветвленными  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  галогеналкилами, линейными или разветвленными  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  гидроксипалкилами или линейным или разветвленным  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкокси (например, метокси).

[00114] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в данном документе, линкер ( $\text{L}$ ) не содержит связь гетероатом-гетероатом (например, никакие из гетероатомов не связаны друг с другом ковалентно или не расположены рядом).

[00115] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в данном документе, линкер ( $\text{L}$ ) содержит от примерно 1 до примерно 50 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50) алкиленгликолевых звеньев, которые необязательно замещены, при этом атом углерода или кислорода может быть замещен

гетероатомом, выбранным из атомов N, S, P или Si, с подходящим количеством атомов водорода для заполнения валентности.

[00116] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, линкер (L) содержит или представляет собой химическую структуру:



где:

$W^{L1}$  представляет собой 5- или 6-членное кольцо (например, 5- или 6-членный циклоалкил или 5- или 6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил) с 0-3 гетероатомами (например, 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из O и N) или  $C_{8-11}$ -спирогетероциклоалкил с 0-3 гетероатомами (например, 0, 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из O и N), каждый из которых необязательно замещен галогеном (например, F, Cl, Br) или метилом;

$Y^{L1}$  представляет собой связь, незамещенный или замещенный линейный или разветвленный  $C_{1-5}$  алкил ( $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$  или  $C_5$  алкил), где один или более атомов C необязательно заменены на O (например, незамещенный или замещенный линейный или разветвленный  $C_{1-5}$  алкил-O ( $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$  или  $C_5$  алкил)), и каждый атом углерода необязательно замещен галогеном (например, F, Cl, Br), метилом или этилом);

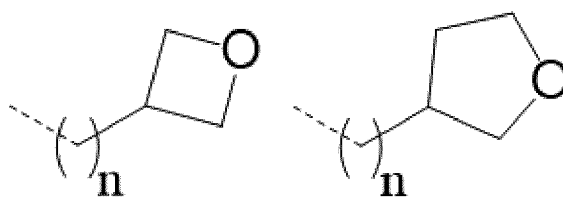
$Y^{L2}$  представляет собой связь, O или незамещенный или замещенный линейный или разветвленный  $C_{1-3}$  алкил ( $C_1$ ,  $C_2$  или  $C_3$  алкил), где каждый атом углерода необязательно замещен галогеном (например, F, Cl, Br), метилом или этилом);

$W^{L2}$  представляет собой 3-7-членное кольцо (например, 4-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил) с 0-3 гетероатомами (например, 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из O и N),  $C_{5-11}$  спирогетероциклоалкил (например,  $C_{5-8}$  или  $C_{6-7}$  спирогетероциклоалкил), 6-10-членный конденсированный бициклический циклоалкил или 6-10-членный конденсированный бициклический гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен галогеном (например, F, Cl, Br), дейтерием или метилом;

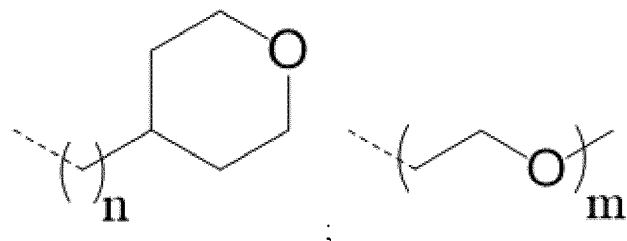
$Y^{L3}$  представляет собой связь или C1-C4 алкил ( $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  или  $C_4$  алкил), где один или более атомов C (например, один атом углерода) необязательно замещены группой O или  $NR^L$ , и при этом каждый атом углерода необязательно замещен галогеном (например, F, Cl, Br) или линейным или разветвленным C1-C4 алкилом;

$R^L$  представляет собой: H; линейный или разветвленный C1-4 алкил, который необязательно замещен одним или более галогенами (например, F), дейтерием или C=O (например, метил, этил, изопропильная группа,  $-CH_2-CF_3$ ,  $-CH_2-CHF_2$  или  $-(C=O)CH_3$ ); линейный или разветвленный C1-3 гидроксиалкил (например, C2 гидроксиалкил);  $(CH_2)_n$ -4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома (например, 1 или 2

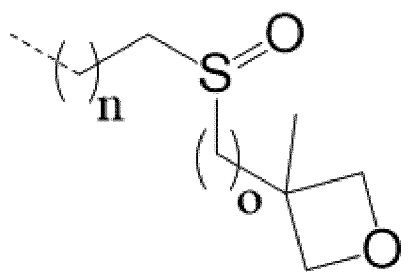
гетероатома, выбранных из O и N), такой как



или



, который необязательно замещен галогеном



(например, F, Cl или Br), метилом или дейтерием;

$m$  представляет собой целое число от 1 до 6 (например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6);

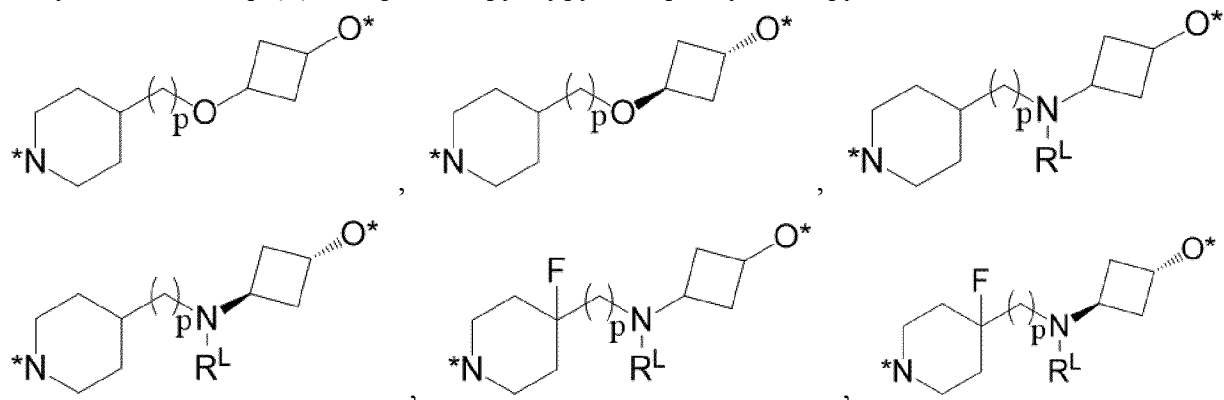
$n$  представляет собой целое число от 0 до 3 (например, 0, 1, 2 или 3);

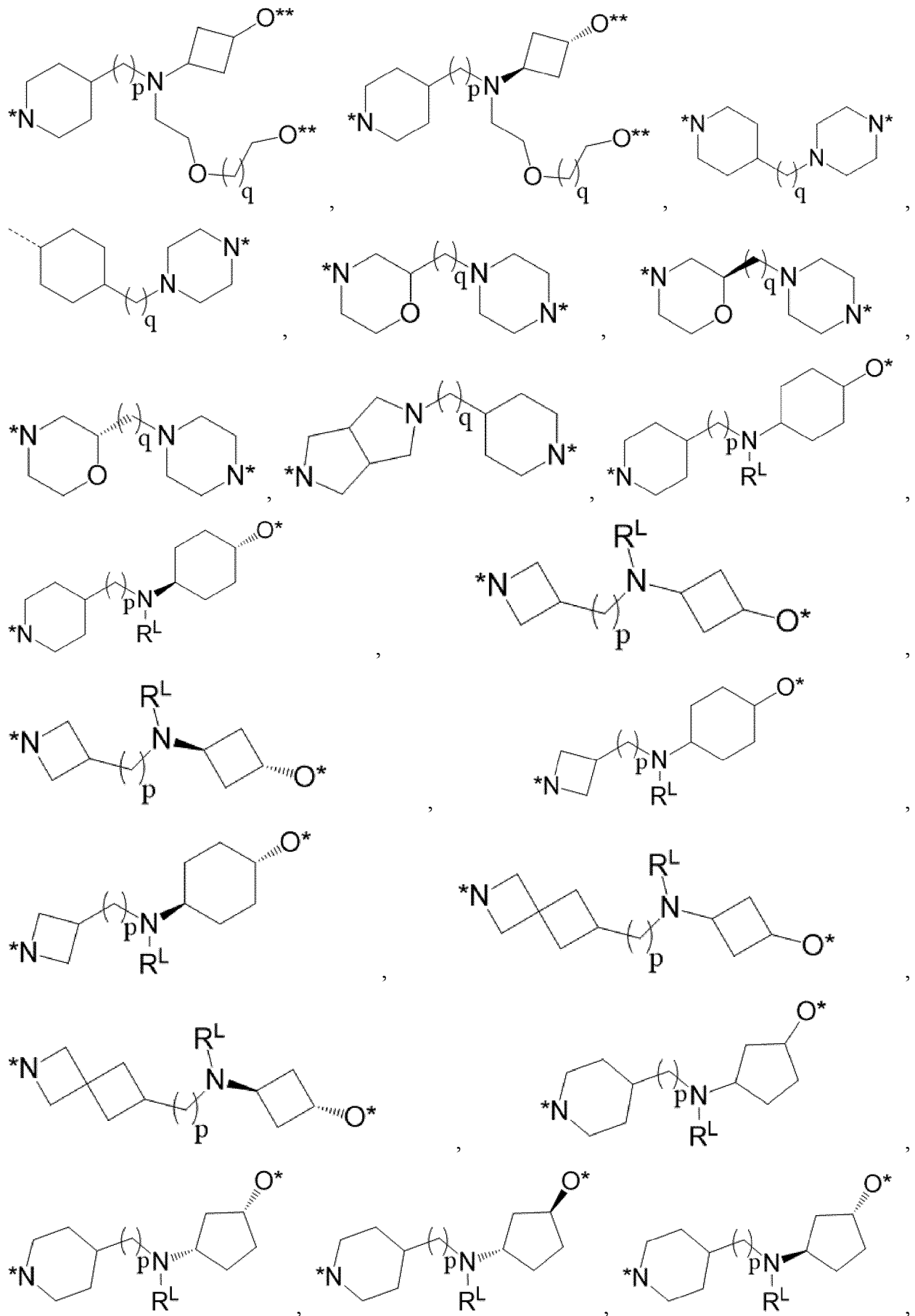
$o$  представляет собой целое число от 1 до 3 (например, 1, 2 или 3);

$W^{L3}$  представляет собой 3-7-членное кольцо (например, 4-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил), каждое с 0-3 гетероатомами (например, 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из O и N) и необязательно замещенное галогеном (например, F, Cl, Br) или метилом; и

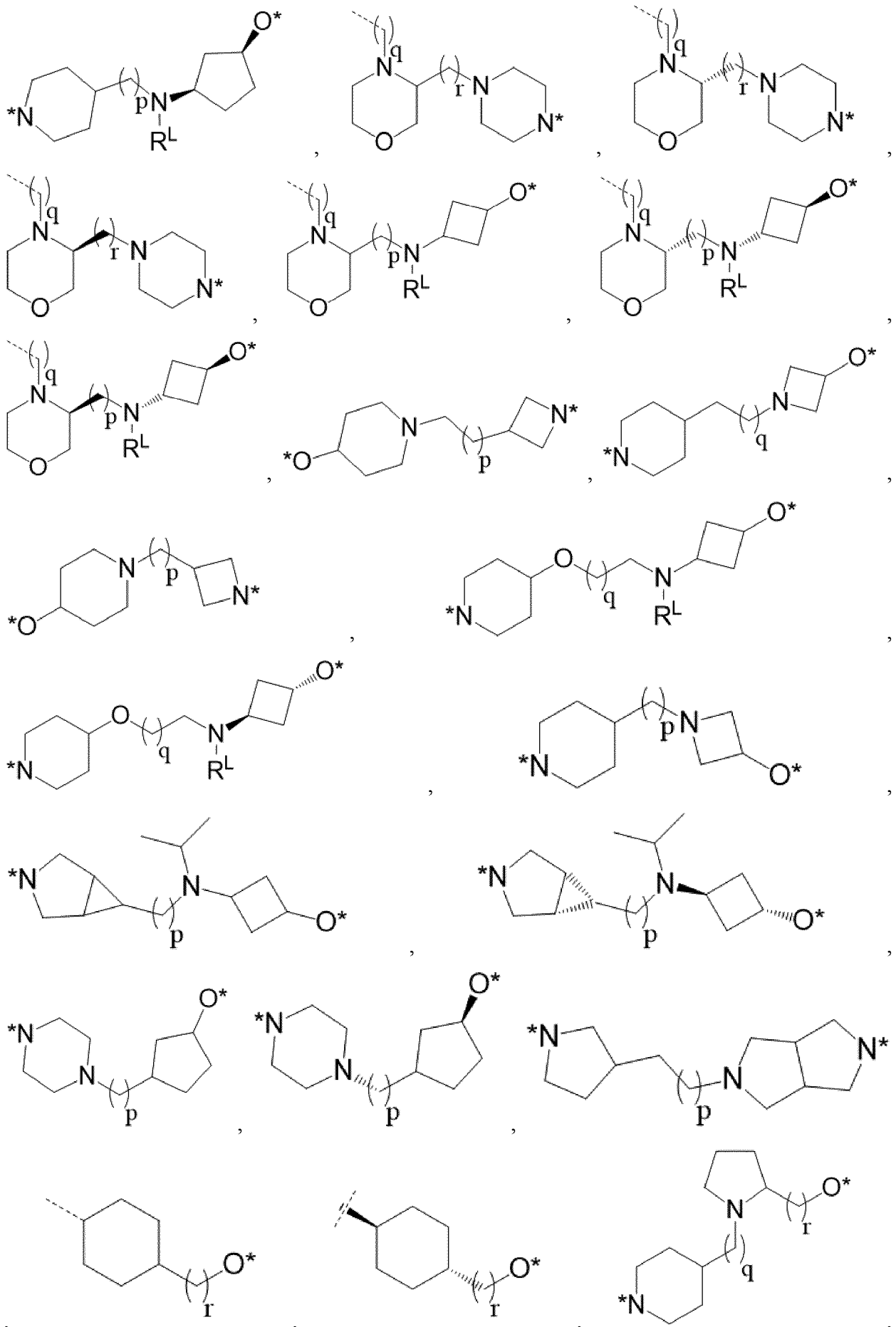
$Y^{L4}$  представляет собой связь, O или  $(CH_2)_o-O$ , необязательно замещенный галогеном (например, F, Cl, Br) или метилом.

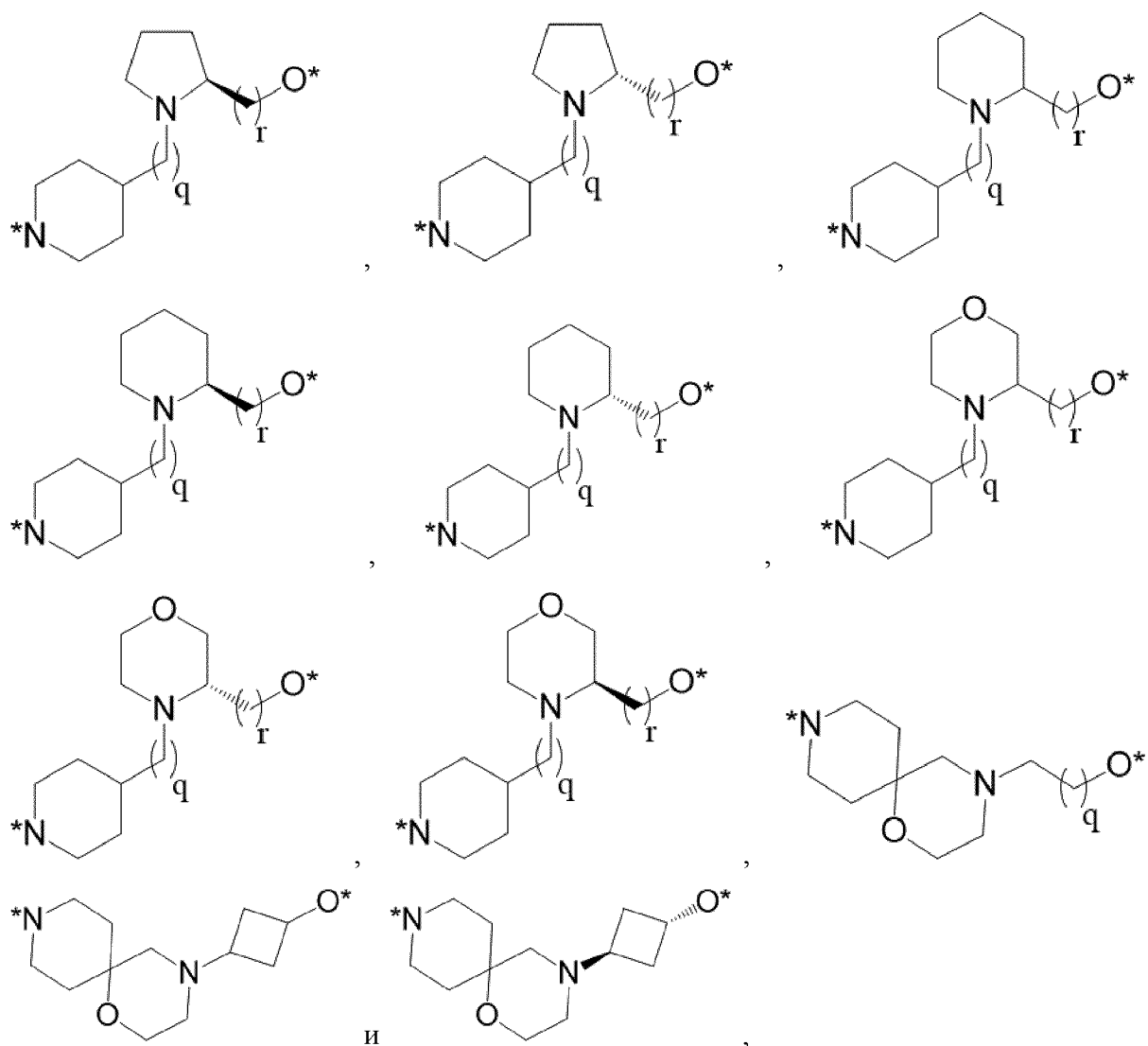
[00117] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, линкер (L) содержит структуру, выбранную из группы, состоящей из:







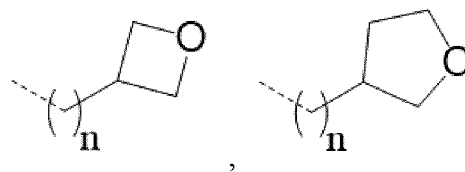




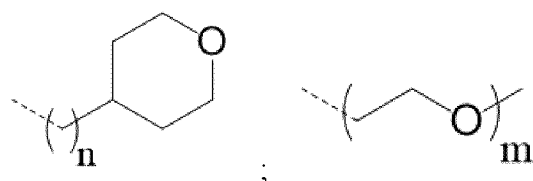
где:

$R^L$  представляет собой: H; линейный или разветвленный C1-4 алкил, который необязательно замещен одним или более галогенами (например, F), дейтерием или C=O (например, метил, этил, изопропильная группа,  $-\text{CH}_2\text{-CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CHF}_2$  или  $-(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ ); линейный или разветвленный C1-3 гидроксипропанол (например, C2 гидроксипропанол);  $(\text{CH}_2)_n$ -4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома (например, 1 или 2

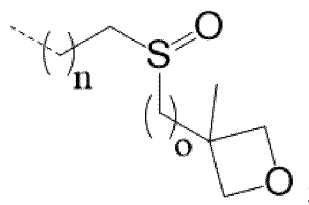
гетероатома, выбранных из O и N), такой как



или



, который необязательно замещен галогеном



(например, F, Cl или Br), метилом или дейтерием;

p представляет собой целое число от 0 до 3 (например, 0, 1, 2 или 3);

q представляет собой целое число от 1 до 3 (например, 1, 2 или 3);

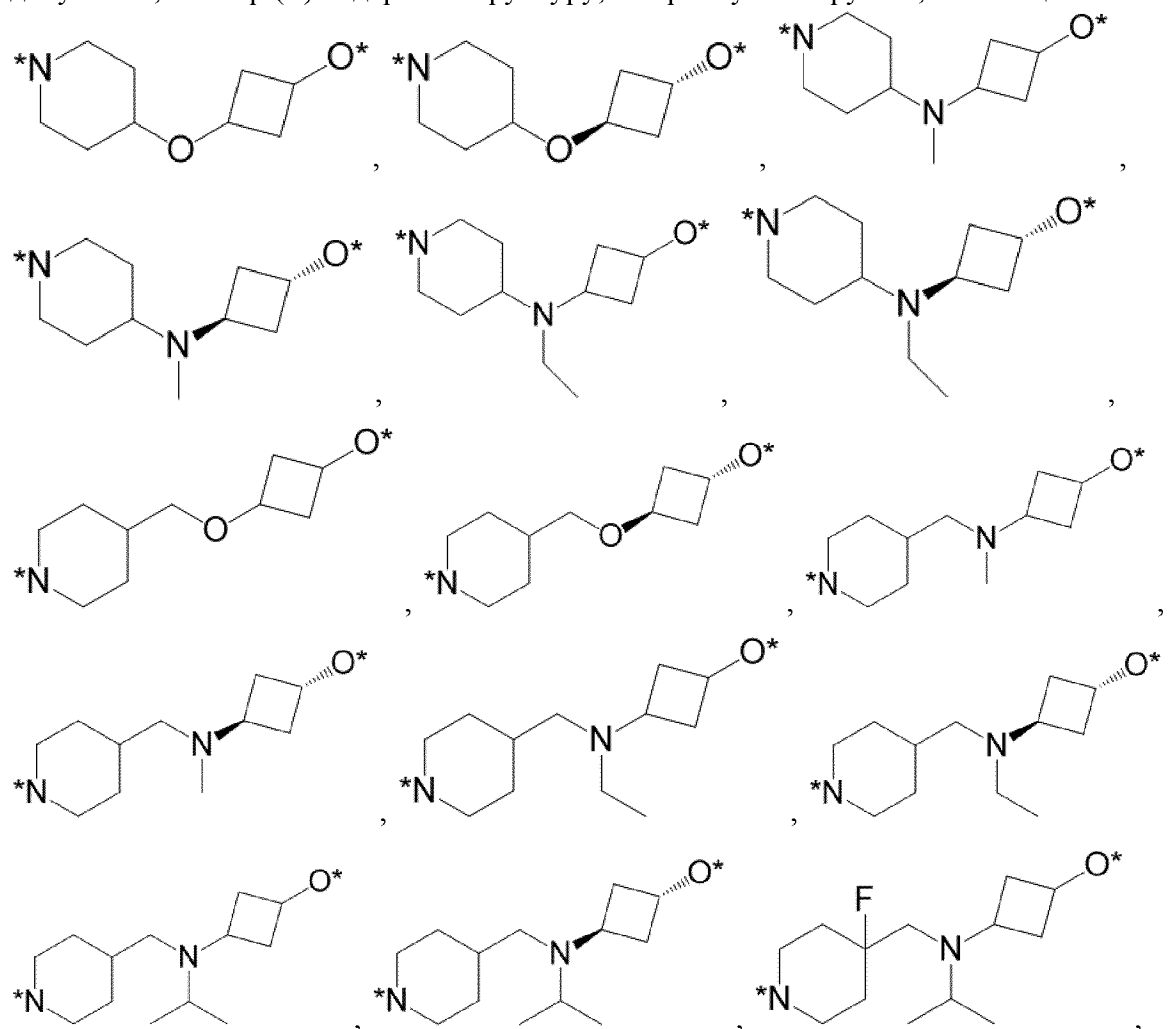
r представляет собой целое число от 1 до 3 (например, 1, 2 или 3);

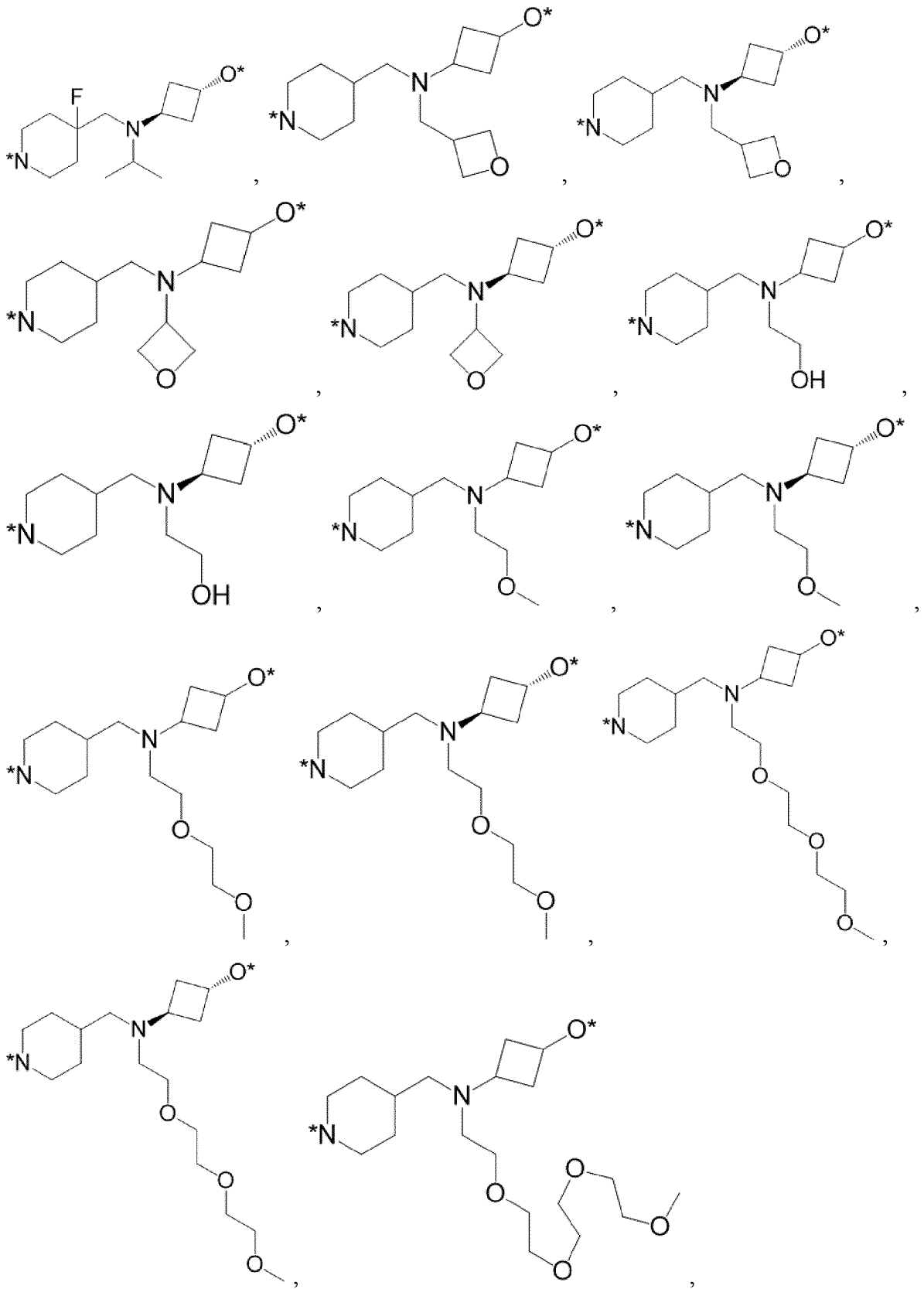
s представляет собой целое число от 0 до 4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4);

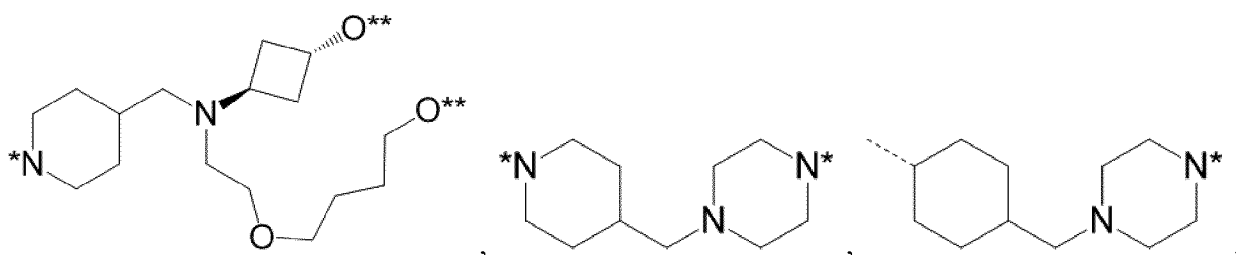
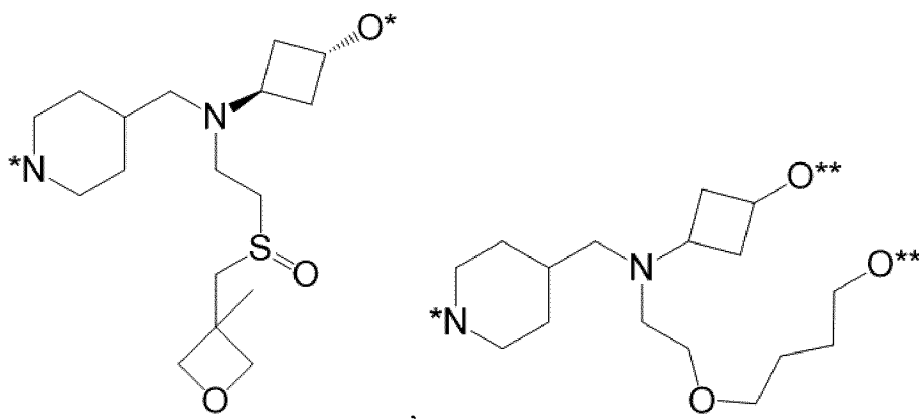
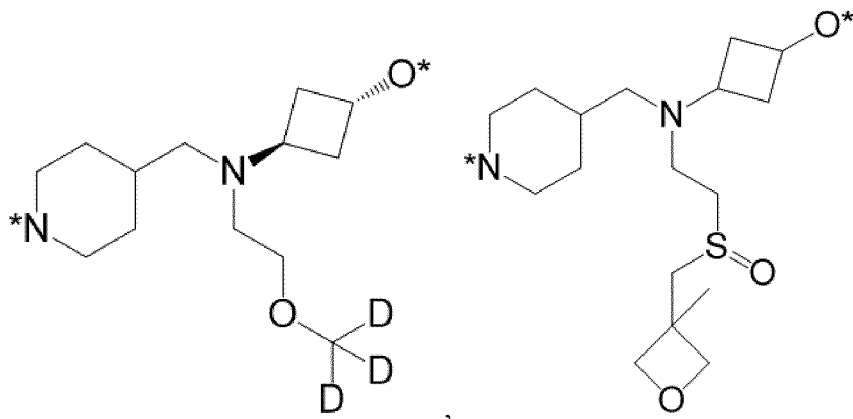
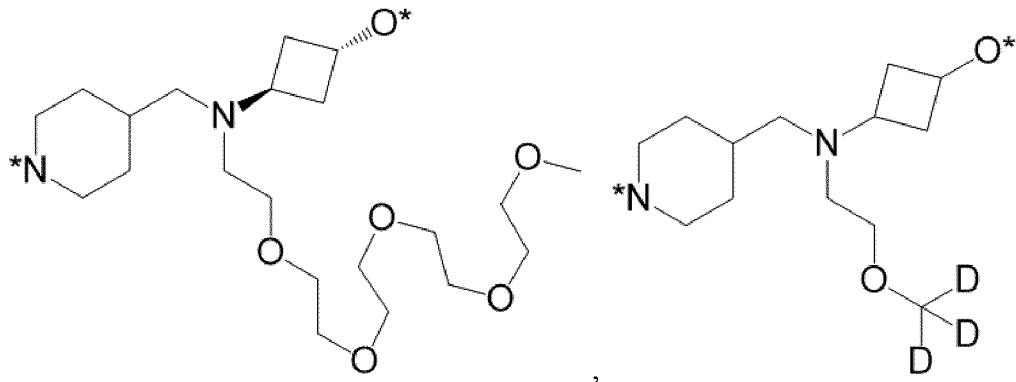
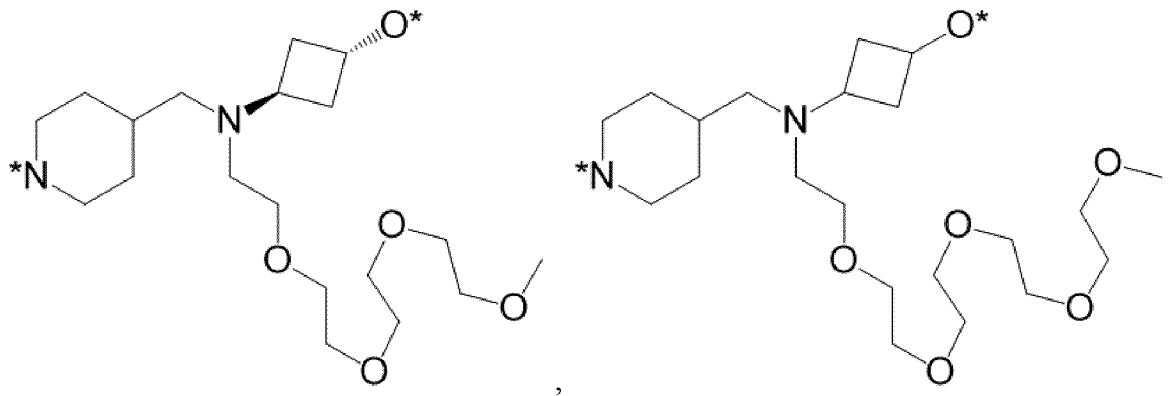
--- обозначает положение ковалентного связывания с CLM или PTM; и

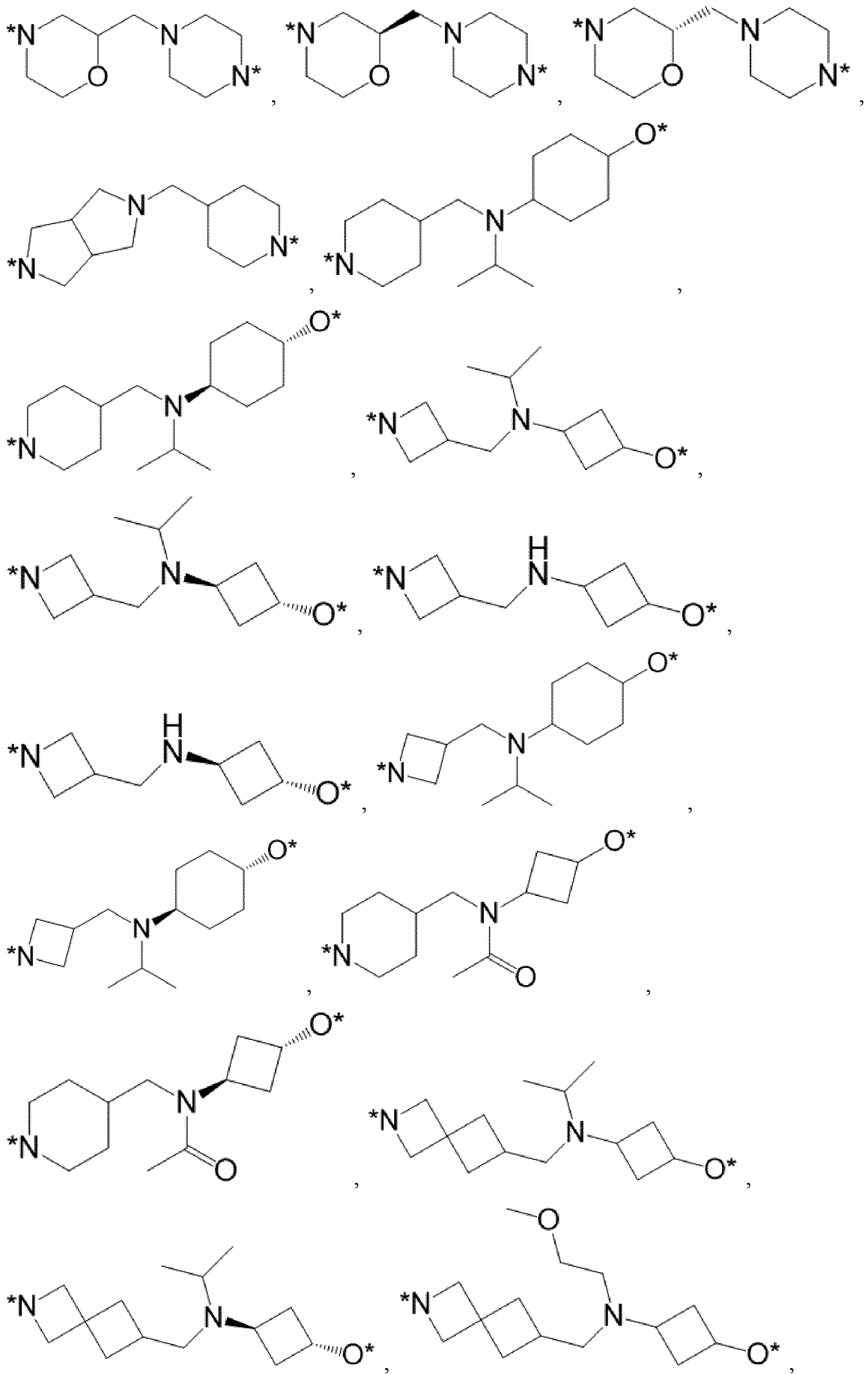
\* обозначает положение, ковалентно связанное с CLM или PTM, или представляет собой атом, который является общим с CLM или PTM.

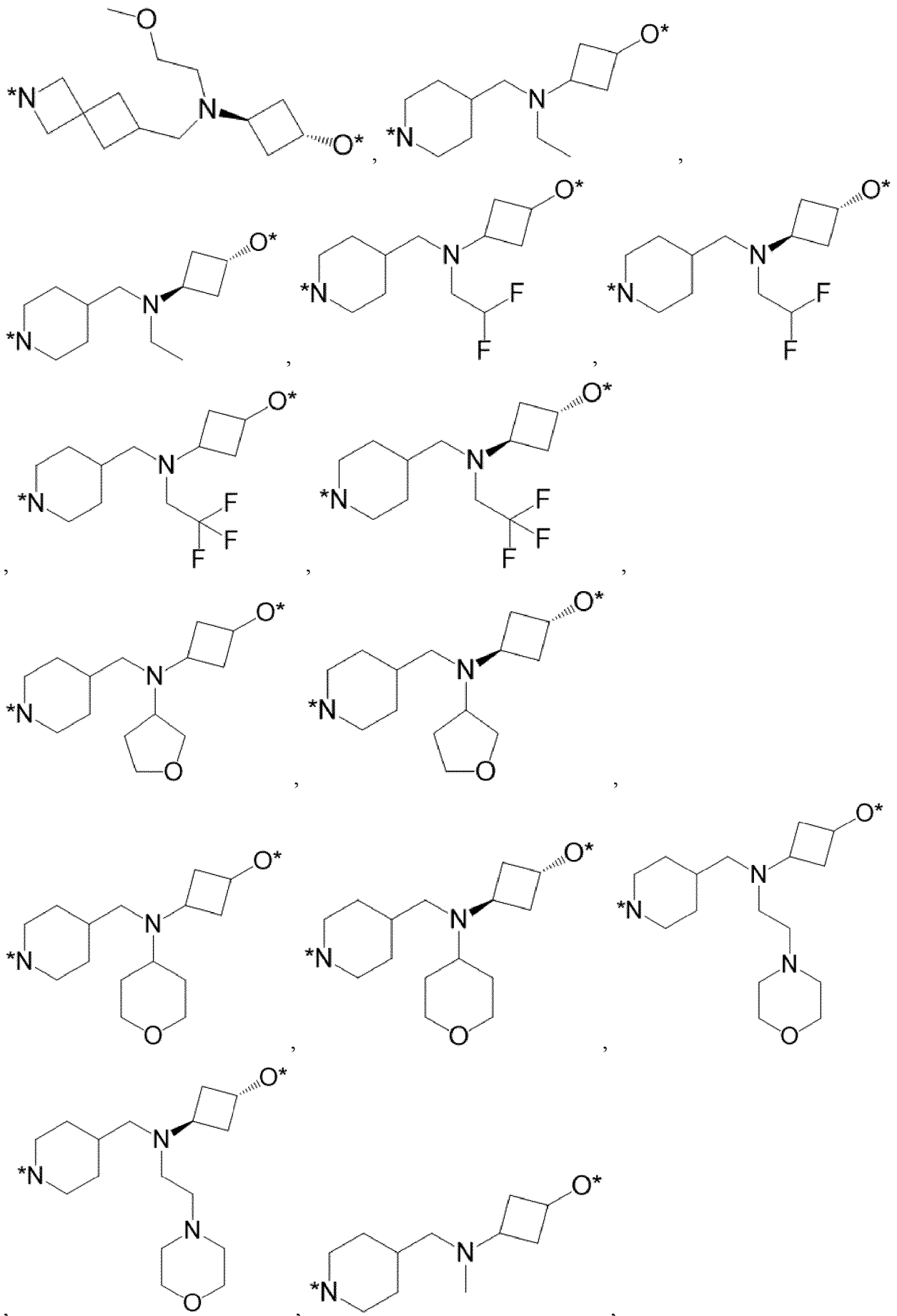
[00118] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, линкер (L) содержит структуру, выбранную из группы, состоящей из:

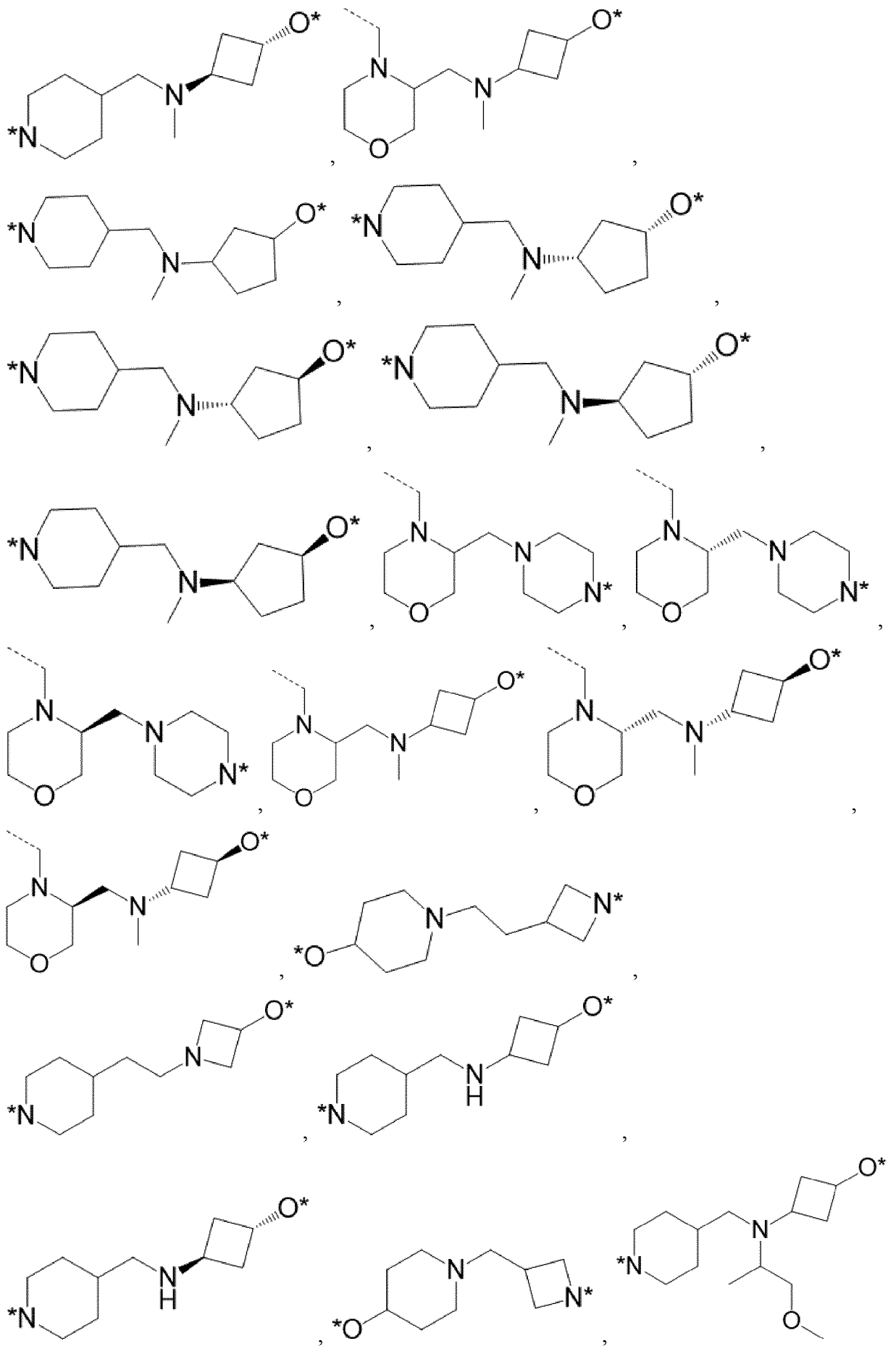




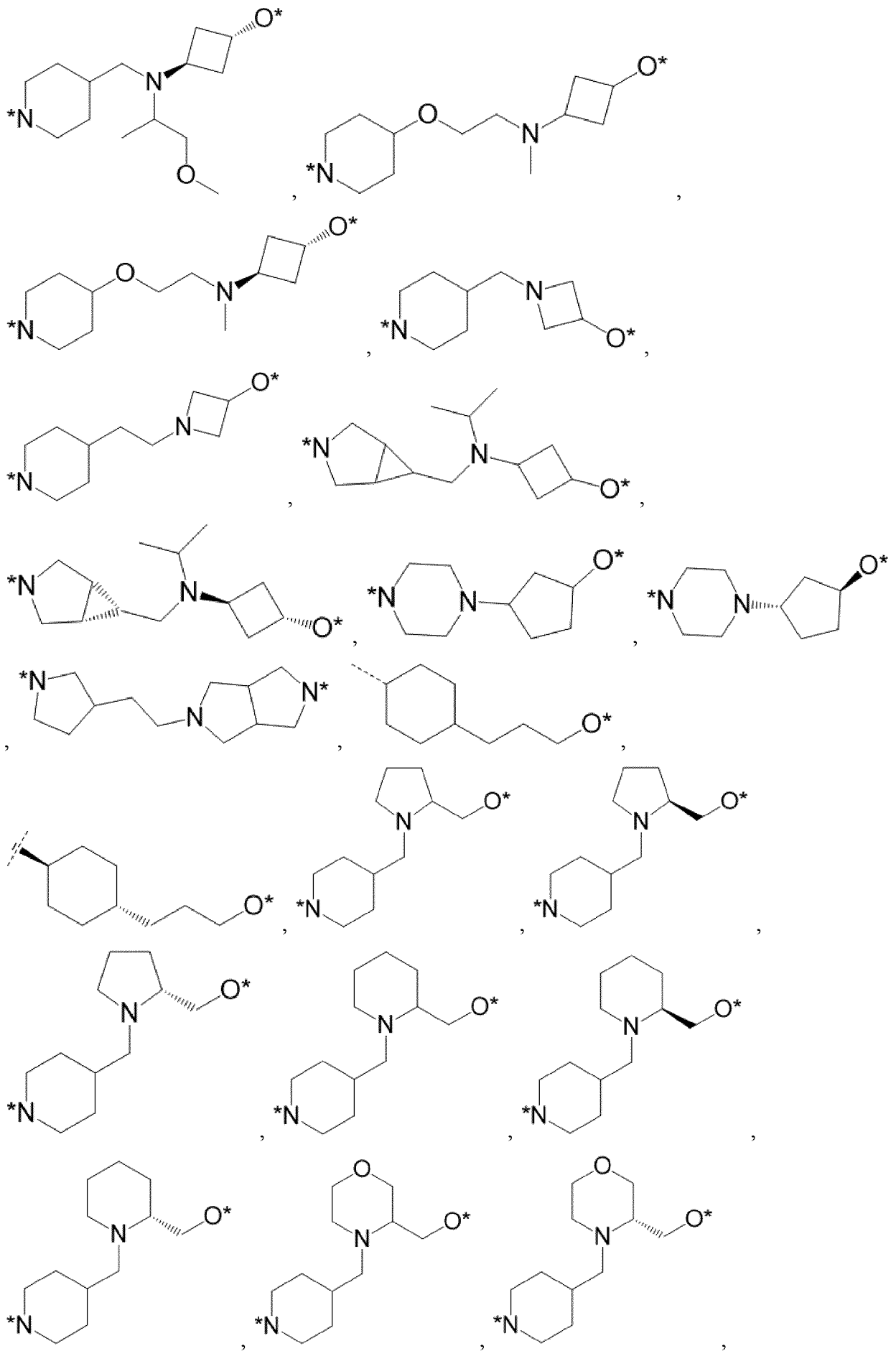


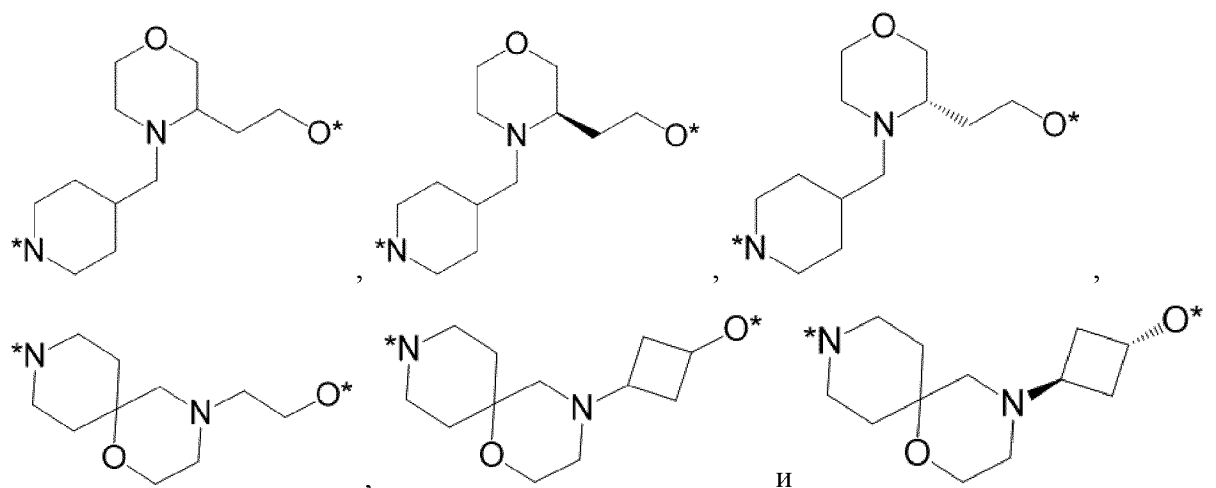












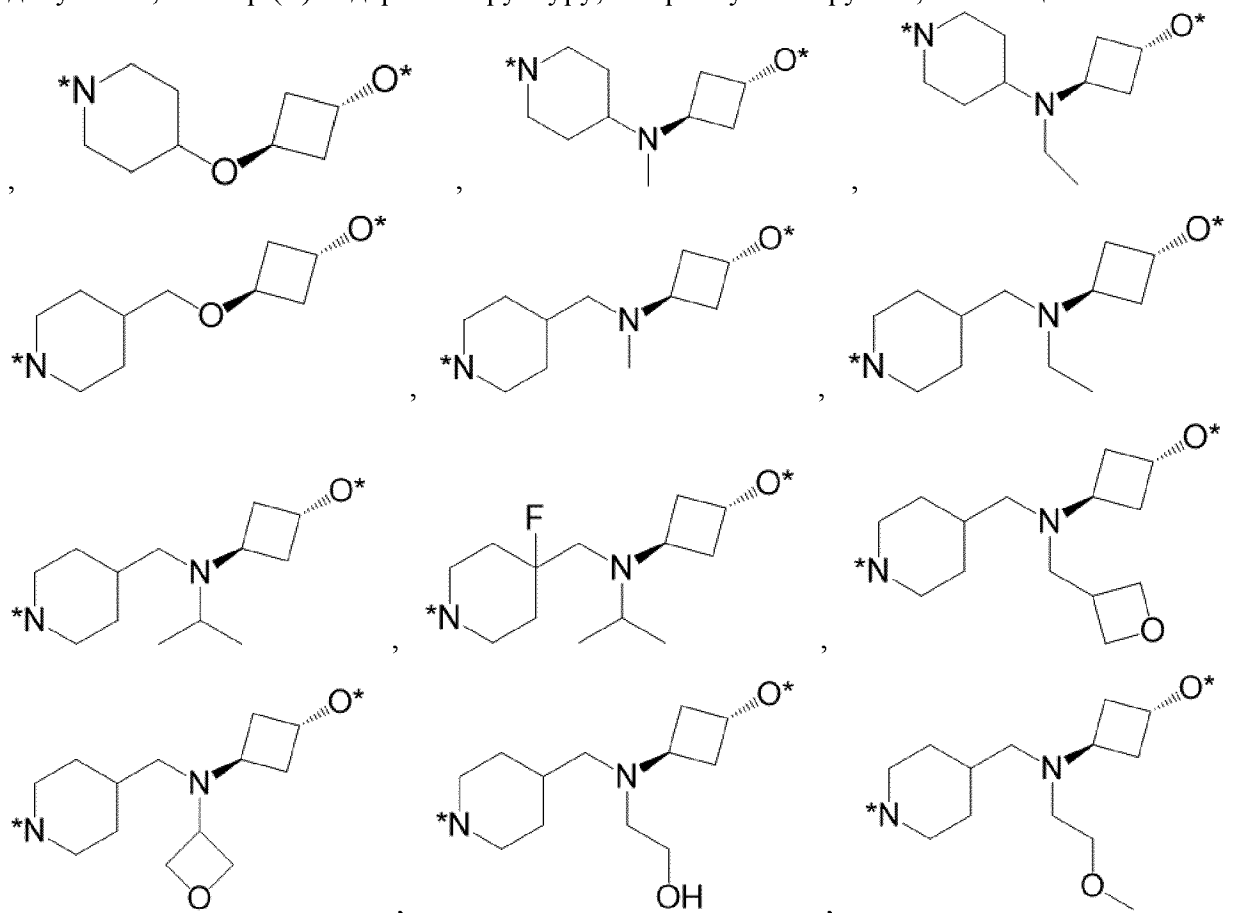
где:

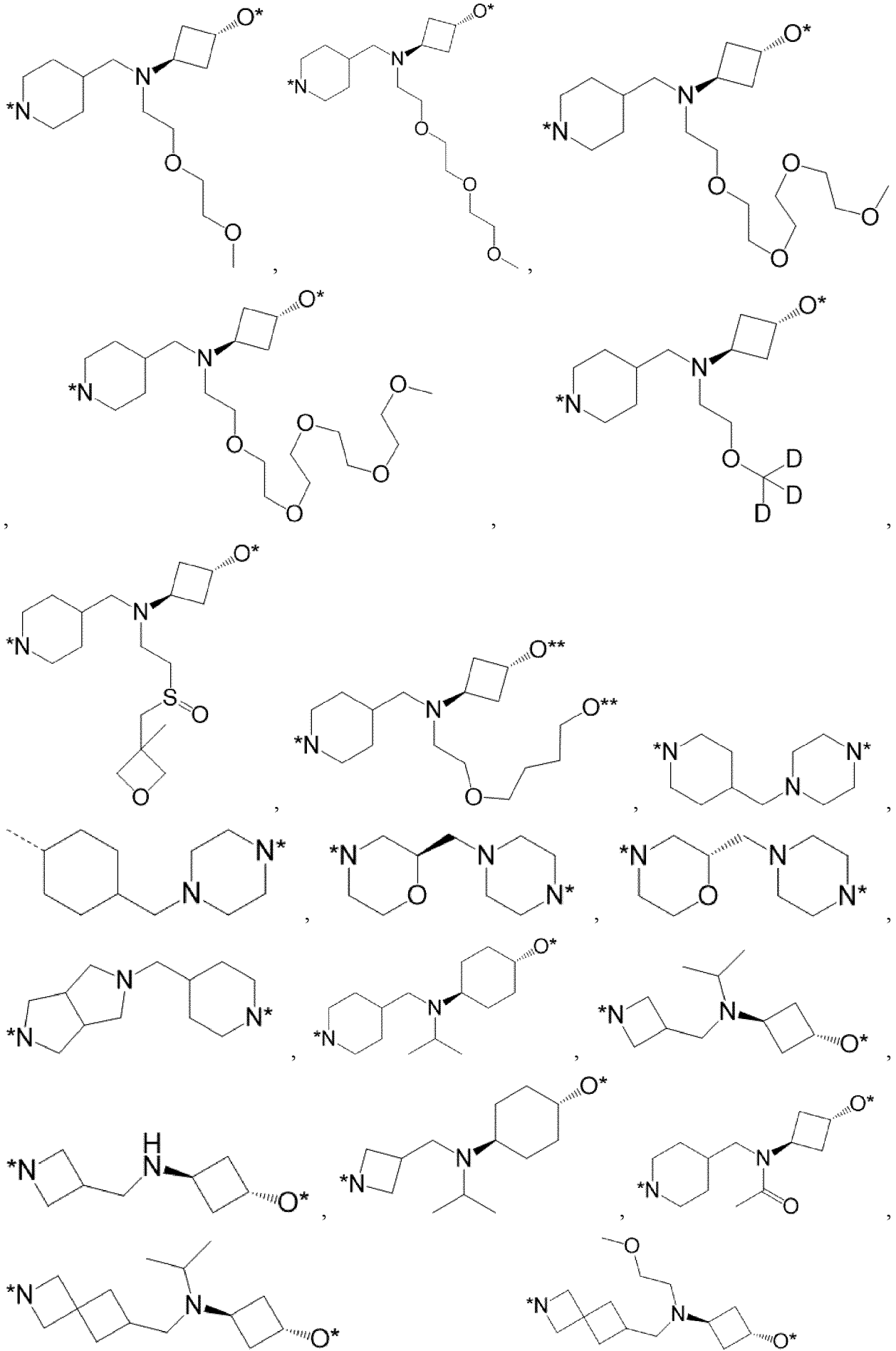
— обозначает положение, ковалентно связанное с ULM или PTM;

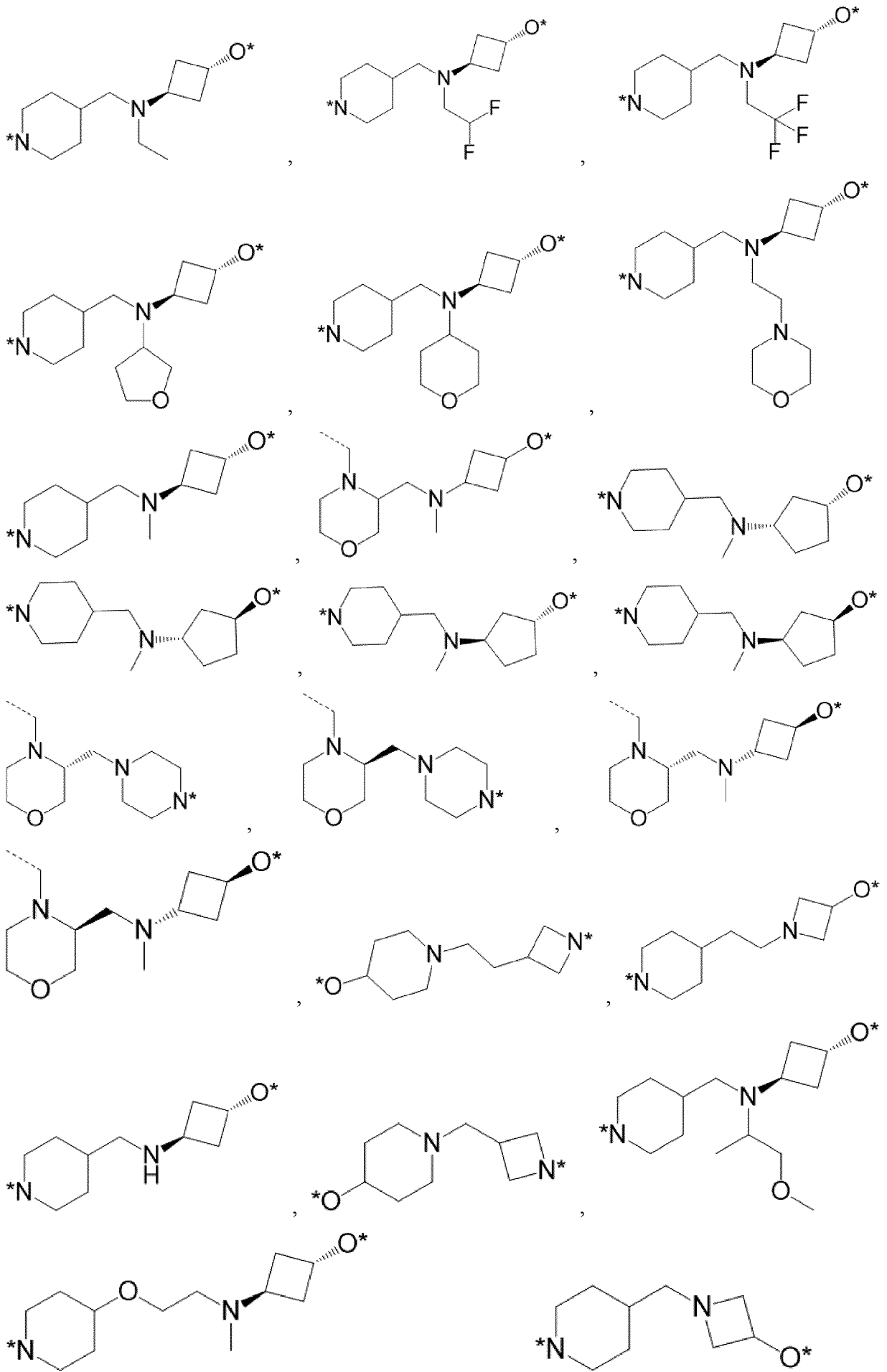
— обозначает положение, ковалентно связанное с ULM или PTM, или представляет собой атом, который является общим с ULM или PTM; и

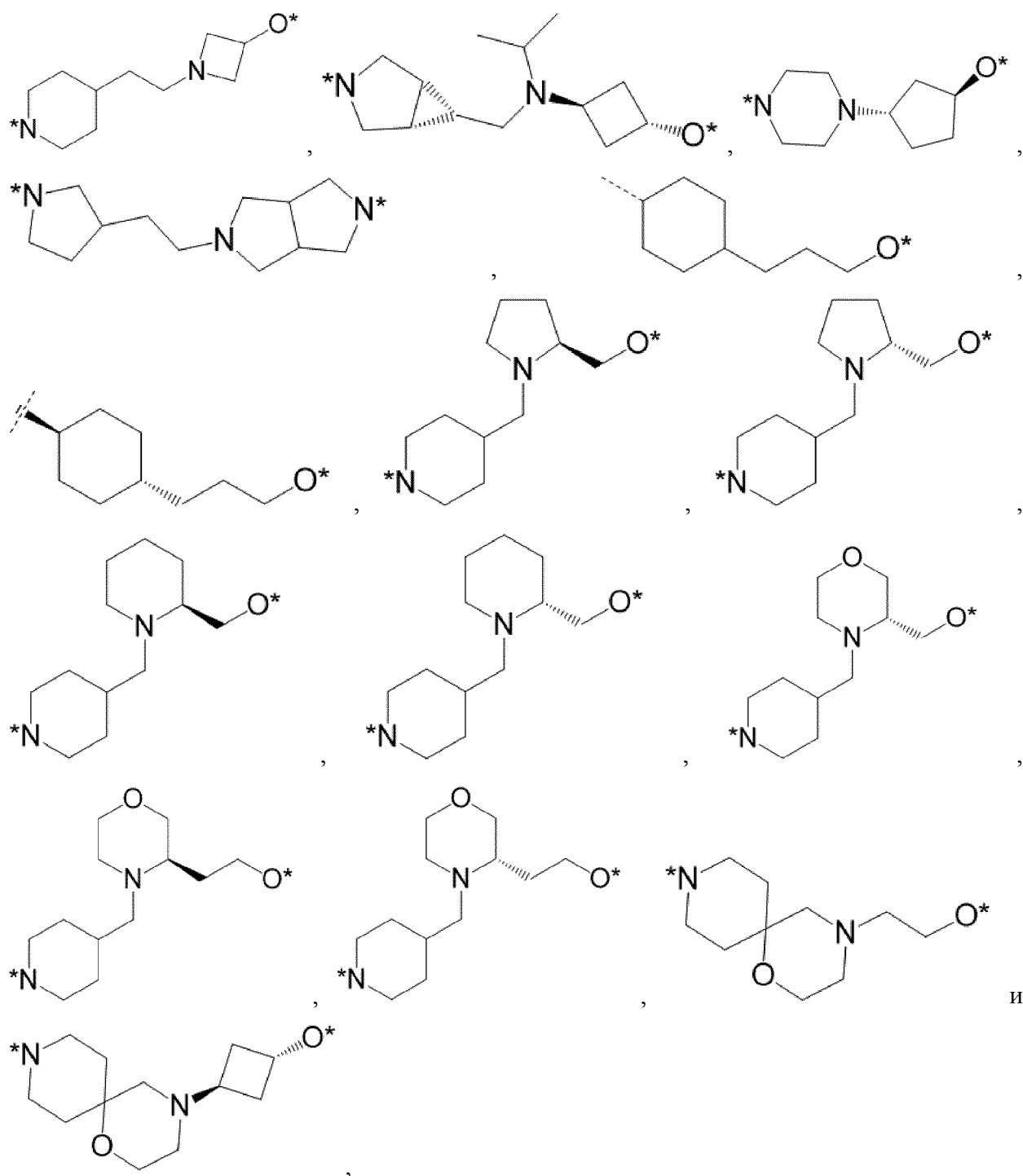
\*\* обозначает положение, ковалентно связанное с ULM, или представляет собой атом, который является общим с ULM.

[00119] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, линкер (L) содержит структуру, выбранную из группы, состоящей из:










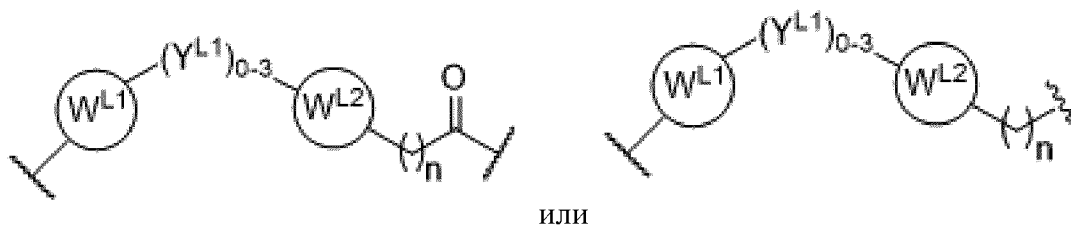
где:

 обозначает положение, ковалентно связанное с ULM или PTM;

 обозначает положение, ковалентно связанное с ULM или PTM, или представляет собой атом, который является общим с ULM или PTM; и

\*\* обозначает положение, ковалентно связанное с ULM, или представляет собой атом, который является общим с ULM.

[00120] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в данном документе, линкер (L) содержит структуру, выбранную из структур, представленных ниже:



где:

$W^{L1}$  и  $W^{L2}$ , каждый независимо, отсутствует, представляет собой 4-8-членное кольцо с 0-4 гетероатомами, необязательно замещенное группой  $R^Q$ , при этом каждая группа  $R^Q$  независимо представляет собой H, галоген, OH, CN,  $CF_3$ , необязательно замещенный линейный или разветвленный  $C_1-C_6$  алкил, необязательно замещенный линейный или разветвленный  $C_1-C_6$  алкокси, или 2 группы  $R^Q$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 4-8-членную кольцевую систему, содержащую 0-4 гетероатома;

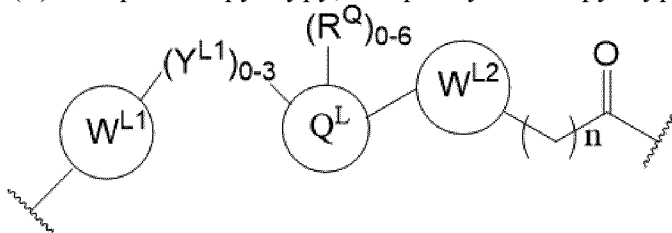
каждый  $Y^{L1}$  независимо представляет собой связь, необязательно замещенный линейный или разветвленный  $C_1-C_6$  алкил, и необязательно один или более атомов C заменены на O или  $NR^{YL1}$ , необязательно замещенный  $C_1-C_6$  алкен, и необязательно один или более атомов C заменены на O, необязательно замещенный  $C_1-C_6$  алкин, и необязательно один или более атомов C заменены на O, или необязательно замещенный линейный или разветвленный  $C_1-C_6$  алкокси;

$R^{YL1}$  представляет собой H или необязательно замещенный линейный или разветвленный  $C_{1-6}$  алкил;

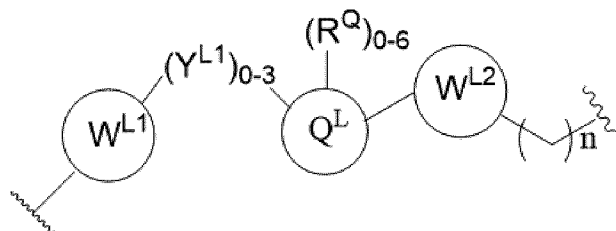
n равен 0-10; и

и означает точку присоединения к фрагментам PTM или ULM.

[00121] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в данном документе, линкер (L) содержит структуру, выбранную из структур, представленных ниже:



или



где:

$W^{L1}$  и  $W^{L2}$ , каждый независимо, отсутствуют, представляют собой арил, гетероарил, циклический фрагмент, гетероциклический фрагмент,  $C_{1-6}$  алкил, и необязательно один или

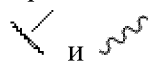
более атомов С заменены на О или  $\text{NR}^{\text{YL1}}$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкен, и необязательно один или более атомов С заменены на О,  $\text{C}_{1-6}$  алкин, и необязательно один или более атомов С заменены на О, бициклический фрагмент, биарил, бигетероарил или бигетероциклический фрагмент, каждый из которых необязательно замещен группой  $\text{R}^{\text{Q}}$ , каждая группа  $\text{R}^{\text{Q}}$  независимо представляет собой Н, галоген, ОН, CN,  $\text{CF}_3$ , гидроксил, нитро,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $\text{C}_{2-6}$  алкенил,  $\text{C}_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный линейный или разветвленный  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкил, необязательно замещенный линейный или разветвленный  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкокси, необязательно замещенный  $\text{OC}_{1-3}$  алкил (например, необязательно замещенный 1 или более группами -F), ОН,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NR}^{\text{Y1}}\text{R}^{\text{Y2}}$ , CN, или 2 группы  $\text{R}^{\text{Q}}$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 4-8-членную кольцевую систему, содержащую 0-4 гетероатома;

каждый  $\text{Y}^{\text{L1}}$  независимо представляет собой связь,  $\text{NR}^{\text{YL1}}$ , О, S,  $\text{NR}^{\text{YL2}}$ ,  $\text{CR}^{\text{YL1}}\text{R}^{\text{YL2}}$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}=\text{S}$ , SO,  $\text{SO}_2$ , необязательно замещенный линейный или разветвленный  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкил, и необязательно один или более атомов С заменены на О; необязательно замещенный линейный или разветвленный  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкокси;

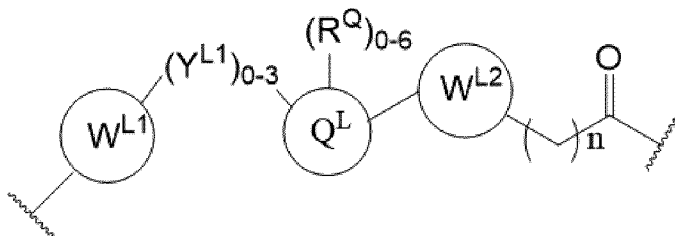
$\text{Q}^{\text{L}}$  отсутствует, представляет собой 3-6-членное алициклическое, бициклическое или ароматическое кольцо с 0-4 гетероатомами, необязательно мостиковое, необязательно замещенное 0-6 группами  $\text{R}^{\text{Q}}$ , каждая группа  $\text{R}^{\text{Q}}$  независимо представляет собой Н, необязательно замещенный линейный или разветвленный  $\text{C}_{1-6}$  алкил (например, необязательно замещенный 1 или более атомами галогена,  $\text{C}_{1-6}$  алкоксилами), или 2 группы  $\text{R}^{\text{Q}}$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-8-членную кольцевую систему, содержащую 0-2 гетероатома;

$\text{R}^{\text{YL1}}$ ,  $\text{R}^{\text{YL2}}$ , каждый независимо, представляют собой Н, ОН, необязательно замещенный линейный или разветвленный  $\text{C}_{1-6}$  алкил (например, необязательно замещенный 1 или более атомами галогена,  $\text{C}_{1-6}$  алкоксилами), или  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-8-членную кольцевую систему, содержащую 0-2 гетероатома;

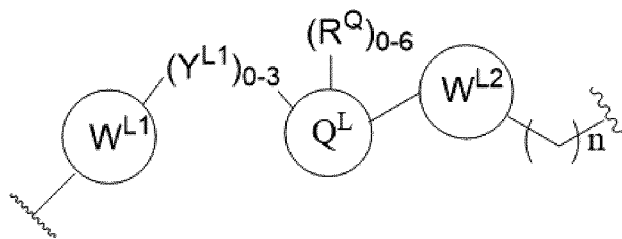
n равен 0-10; и

 и  означает точку присоединения к фрагментам PTM или ULM.

[00122] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в данном документе, линкер (L) содержит структуру, выбранную из структур, представленных ниже:



или



где:

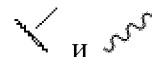
$W^{L1}$  и  $W^{L2}$ , каждый независимо, отсутствует, представляет собой циклогексан, циклопентан, пиперазин, пиперидин, морфолин,  $C_{1-6}$  алкил, и необязательно один или более атомов С заменены на О или  $NR^{YL1}$ ,  $C_{1-6}$  алкен, и необязательно один или более атомов С заменены на О, или  $C_{1-6}$  алкин, и необязательно один или более атомов С заменены на О, каждый из которых необязательно замещен группой  $R^Q$ , каждая группа  $R^Q$  независимо представляет собой Н, Cl-, -F-, OH, CN,  $CF_3$ , гидроксил, необязательно замещенный линейный или разветвленный  $C_{1-6}$  алкил (например, метил, этил), необязательно замещенный линейный или разветвленный  $C_{1-6}$  алкокси;

каждый  $Y^{L1}$  независимо представляет собой связь,  $NR^{YL1}$ , О,  $CR^{YL1}R^{YL2}$ ,  $C=O$ , необязательно замещенный линейный или разветвленный  $C_{1-6}$  алкил, и необязательно один или более атомов С заменены на О или  $NR^{YL1}$ ,  $C_{1-6}$  алкен, и необязательно один или более атомов С заменены на О,  $C_{1-6}$  алкин, и необязательно один или более атомов С заменены на О, или необязательно замещенный линейный или разветвленный  $C_{1-6}$  алкокси;

$Q^L$  представляет собой 3-6-членное гетероциклическое, гетеробициклическое или гетероарильное кольцо, необязательно замещенное 0-6 группами  $R^Q$ , каждая группа  $R^Q$  независимо представляет собой Н или необязательно замещенный линейный или разветвленный  $C_{1-6}$  алкил (например, метил или этил, необязательно замещенный 1 или более галогенами,  $C_{1-6}$  алкоксилами);

$R^{YL1}$ ,  $R^{YL2}$ , каждый независимо, представляют собой Н, необязательно замещенный линейный или разветвленный  $C_{1-6}$  алкил (например, необязательно замещенный 1 или более атомами галогена,  $C_{1-6}$  алкоксилами);

n равен 0-10; и



и означает точку присоединения к фрагментам PTM или ULM.

#### [00123] **Иллюстративные PTM**

[00124] Термин «фрагмент белка-мишени» или PTM использован для описания небольшой молекулы, которая связывается с AR и может быть использована для направленного воздействия на PTM для убиквитинирования и разрушения. Композиции, описанные ниже, являются примерами представителей фрагментов, связывающихся с AR, которые можно применять в соответствии с настоящим изобретением. Такие связывающие фрагменты связаны с фрагментом, связывающим убиквитинлигазу, предпочтительно

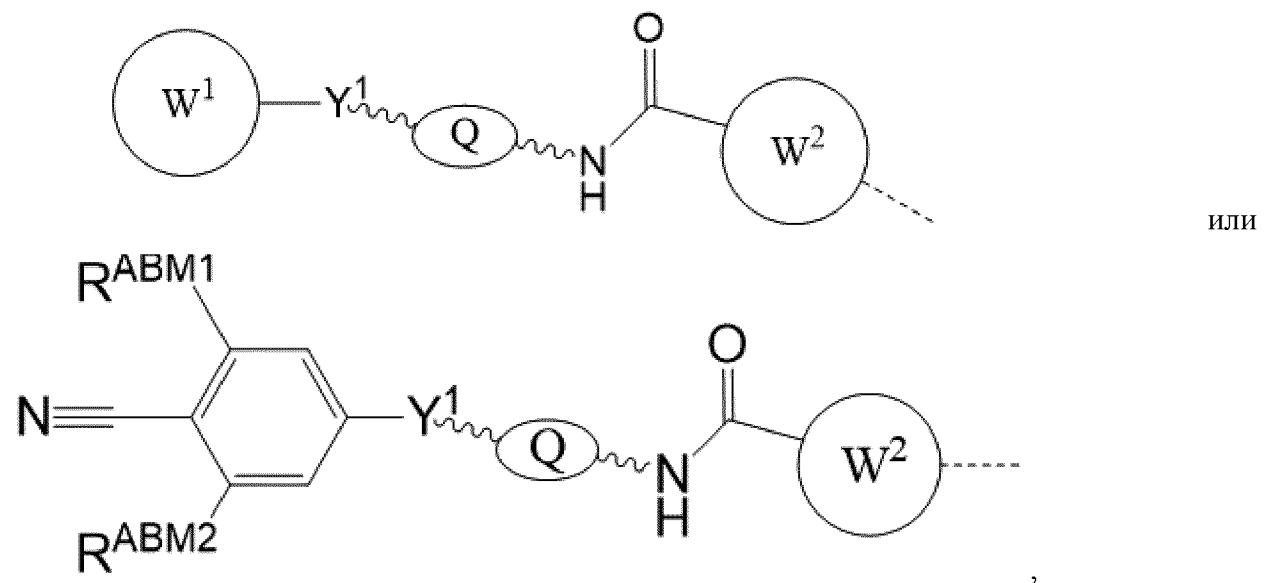


посредством химической линкерной группы, для размещения белка AR в непосредственной близости от убиквитинлигазы для убиквитинирования и последующего разрушения.

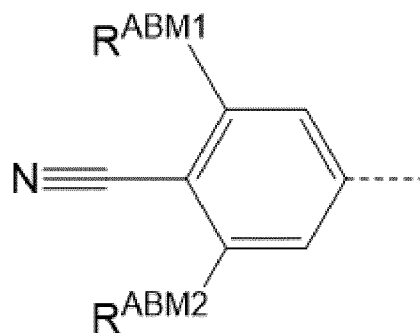
[00125] В определенных контекстах термин «белок-мишень» использован для обозначения белка AR, который представляет собой белок-мишень, подлежащий убиквитинированию и разрушению.

[00126] Композиции, описанные в данном документе, иллюстрируют применение некоторых представителей указанных типов низкомолекулярных фрагментов, связывающих белок-мишень.

[00127] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, РТМ представляет собой небольшую молекулу, которая связывает AR. Например, в любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, РТМ представлен химической структурой:



где:



$W^1$  представляет собой

$R^{ABM1}$  и  $R^{ABM2}$ , каждый независимо, представляют собой H, -CN (например,  $R^{ABM1}$  представляет собой H, и  $R^{ABM2}$  представляет собой CN, или  $R^{ABM1}$  представляет собой CN, и  $R^{ABM2}$  представляет собой H), незамещенный или замещенный C1-C3 алкил (например, незамещенный или замещенный C1-C2 алкил или метил), галоген (например, Cl, Br или F), незамещенный или замещенный C1-C3 алкоксил (например, дейтерированный C1-C3 алкоксил, метокси, этокси или дейтерированный метокси);

$Y^1$  представляет собой  $CH_2$  или O;

Q представляет собой 4-6-членный циклоалкил, 8-10-членный конденсированный бициклический циклоалкил, 8-10-членный конденсированный бициклический гетероциклоалкил с 1 или 2 гетероатомами (например, 1 или 2 атомами азота), 7-9-членный спироциклоалкил или 7-9-членный спирогетероциклоалкил с 1 или 2 гетероатомами (например, 1 или 2 атомами азота), при этом каждый из них необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: H, OH и C1-C2 алкила (например, 4-6-членный циклоалкил, необязательно замещенный не более чем четырьмя C1-C2 алкилами, например, четырьмя C1-C2 алкилами или четырьмя метильными группами);

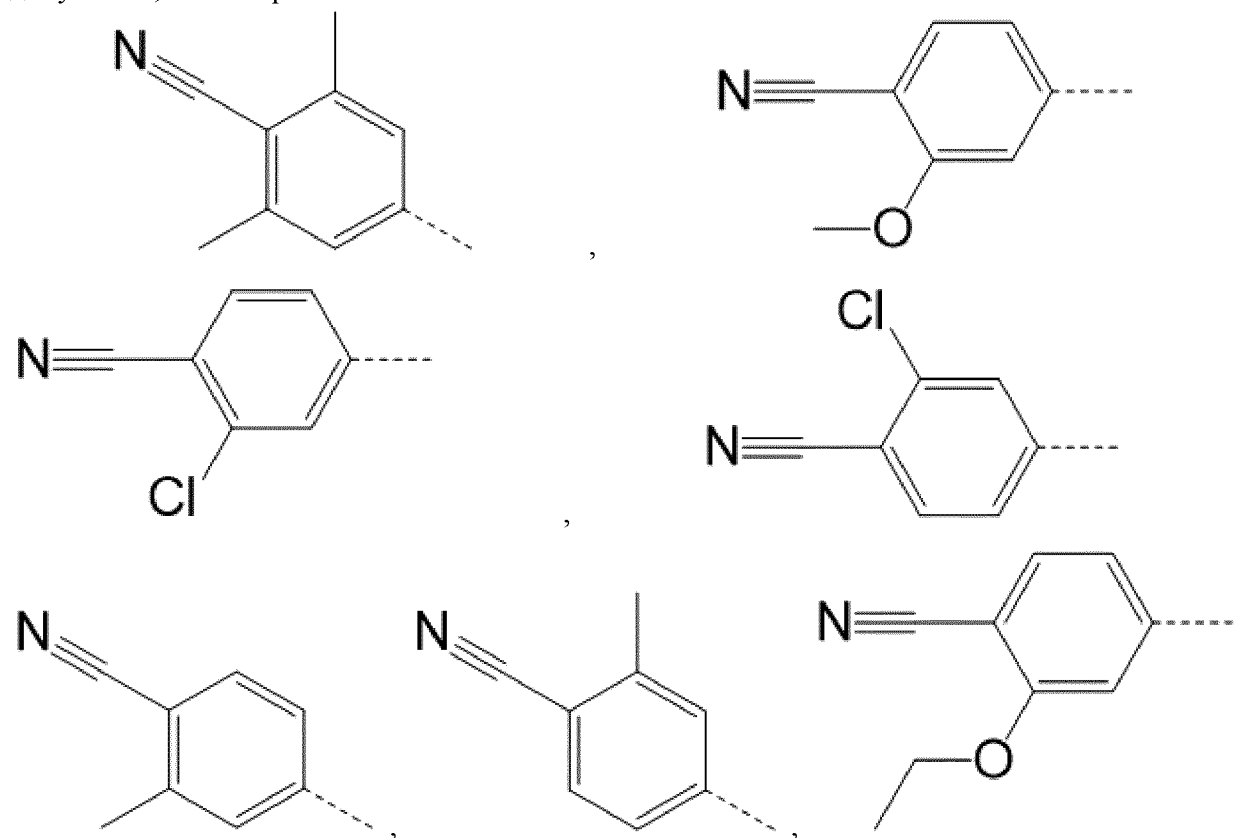
W<sup>2</sup> представляет собой 5- или 6-членную ароматическую группу с 0-2 гетероатомами (например, 0, 1 или 2 атомами азота), необязательно замещенную 1 или 2 группами R<sup>W2</sup>;

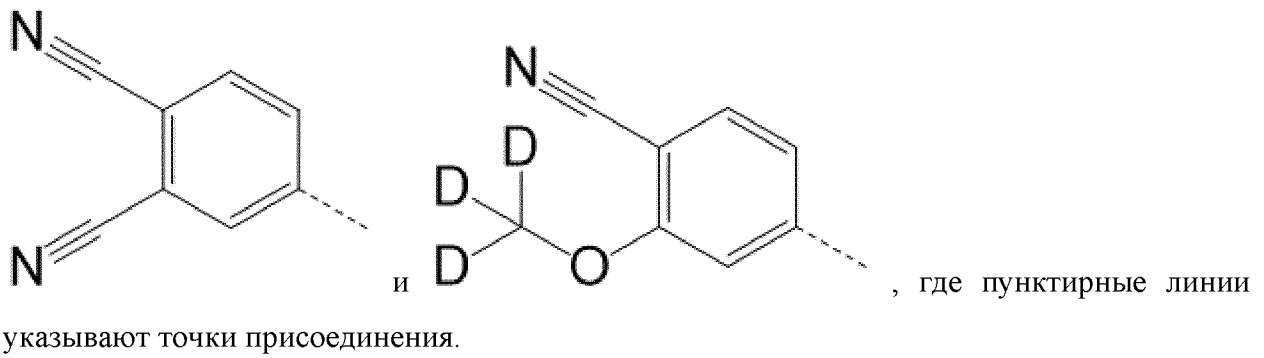
каждый R<sup>W2</sup> независимо представляет собой: H; OH; галоген; линейный или разветвленный C<sub>1-3</sub> алкил (например, метил);

~ представляет собой связь, которая может быть стереоспецифической ((R) или (S)) или нестереоспецифической; и

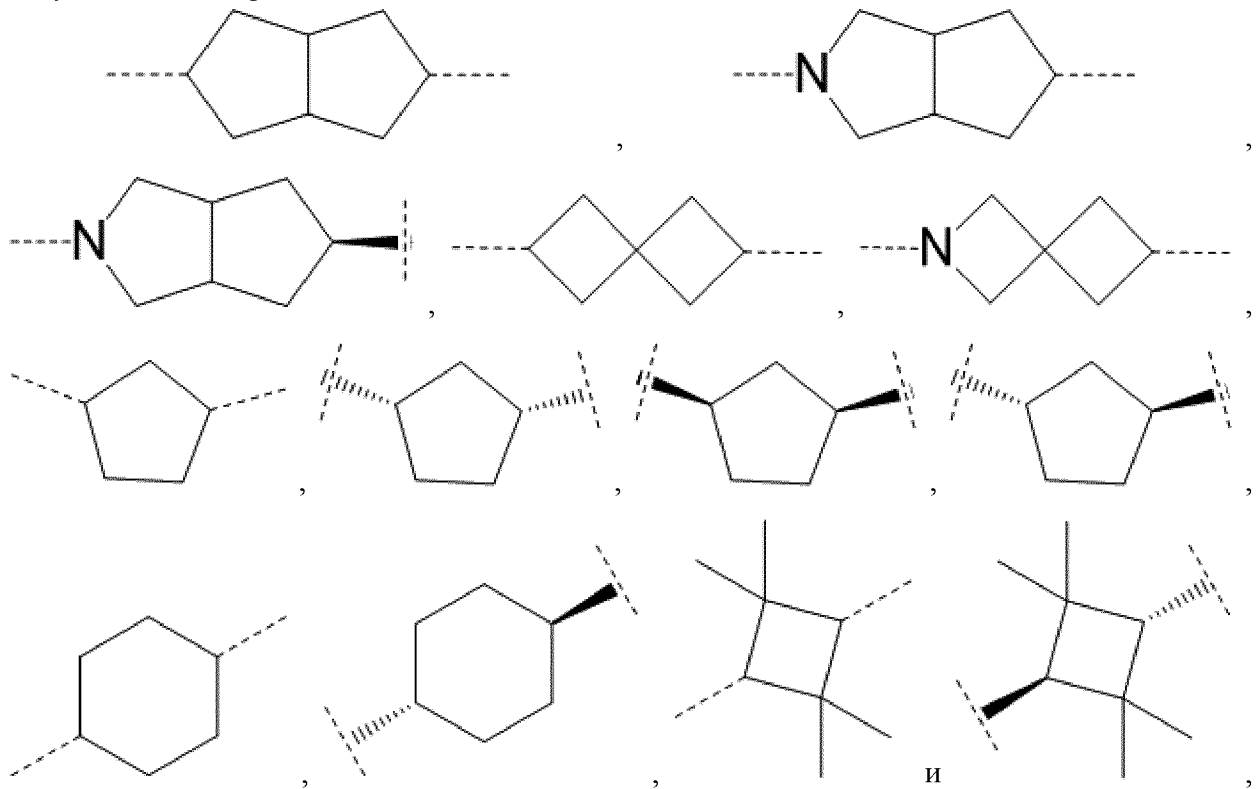
--- представляет собой точку присоединения линкера.

[00128] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, W<sup>1</sup> выбран из:



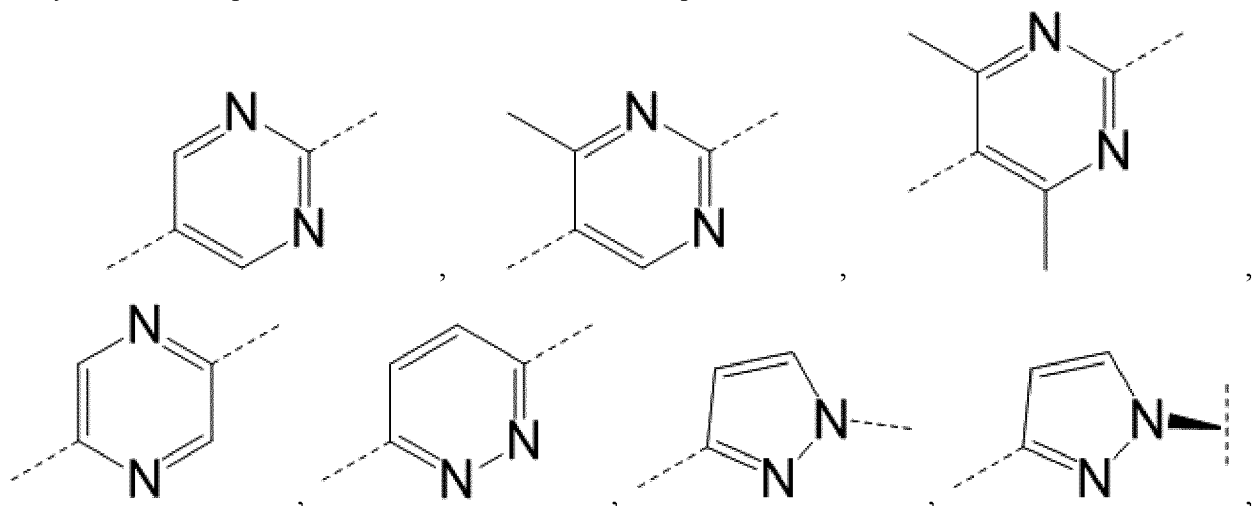


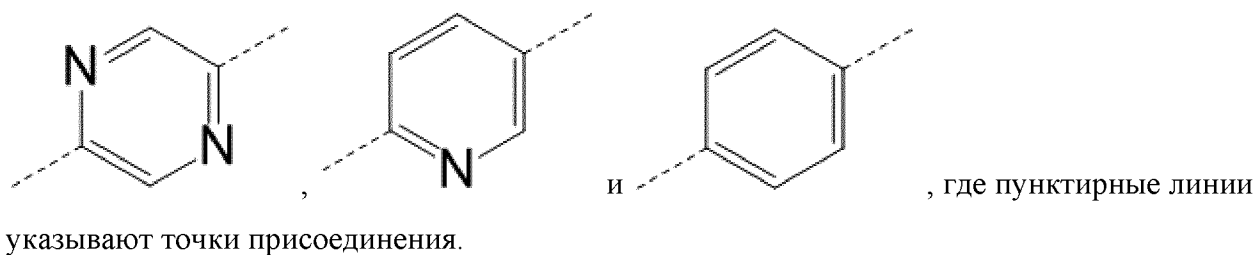
[00129] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, Q выбран из:



где пунктирные линии указывают точки присоединения.

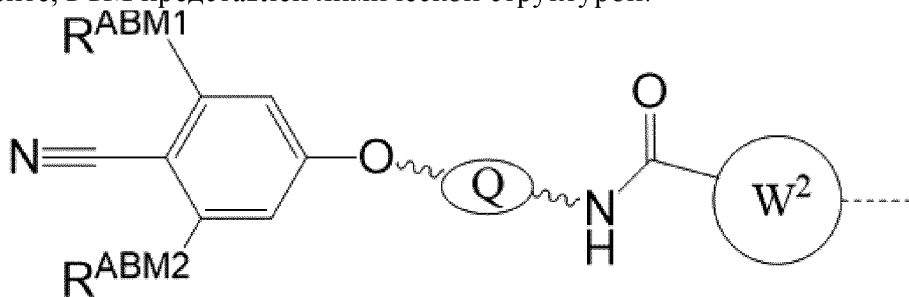
[00130] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе,  $W^2$  представляет собой связь или выбран из:





[00131] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, каждый  $R^{ABM1}$  и  $R^{ABM2}$  представляет собой метил.

[00132] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, РТМ представлен химической структурой:



где:

каждый  $R^{ABM1}$  и  $R^{ABM2}$  независимо представляет собой H, -CN, метил, галоген, метокси, этокси или дейтерированный метокси;

Q представляет собой 4-6-членный циклоалкил, 8-10-членный конденсированный бициклический циклоалкил, 8-10-членный конденсированный бициклический гетероциклоалкил с 1 или 2 гетероатомами, 7-9-членный спироциклоалкил или 7-9-членный спирогетероциклоалкил с 1 или 2 гетероатомами, при этом каждый из них необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: H, OH и метила;

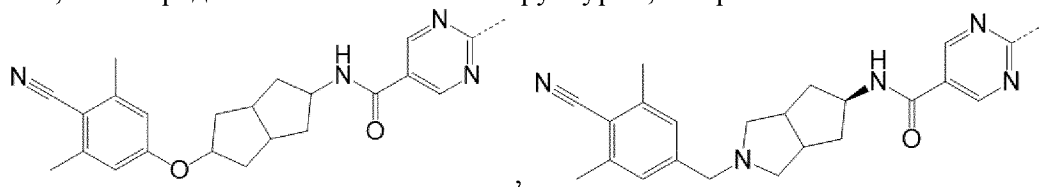
$W^2$  представляет собой 5- или 6-членную ароматическую группу с 0-2 гетероатомами, необязательно замещенную 1 или 2 группами  $R^{W2}$ ;

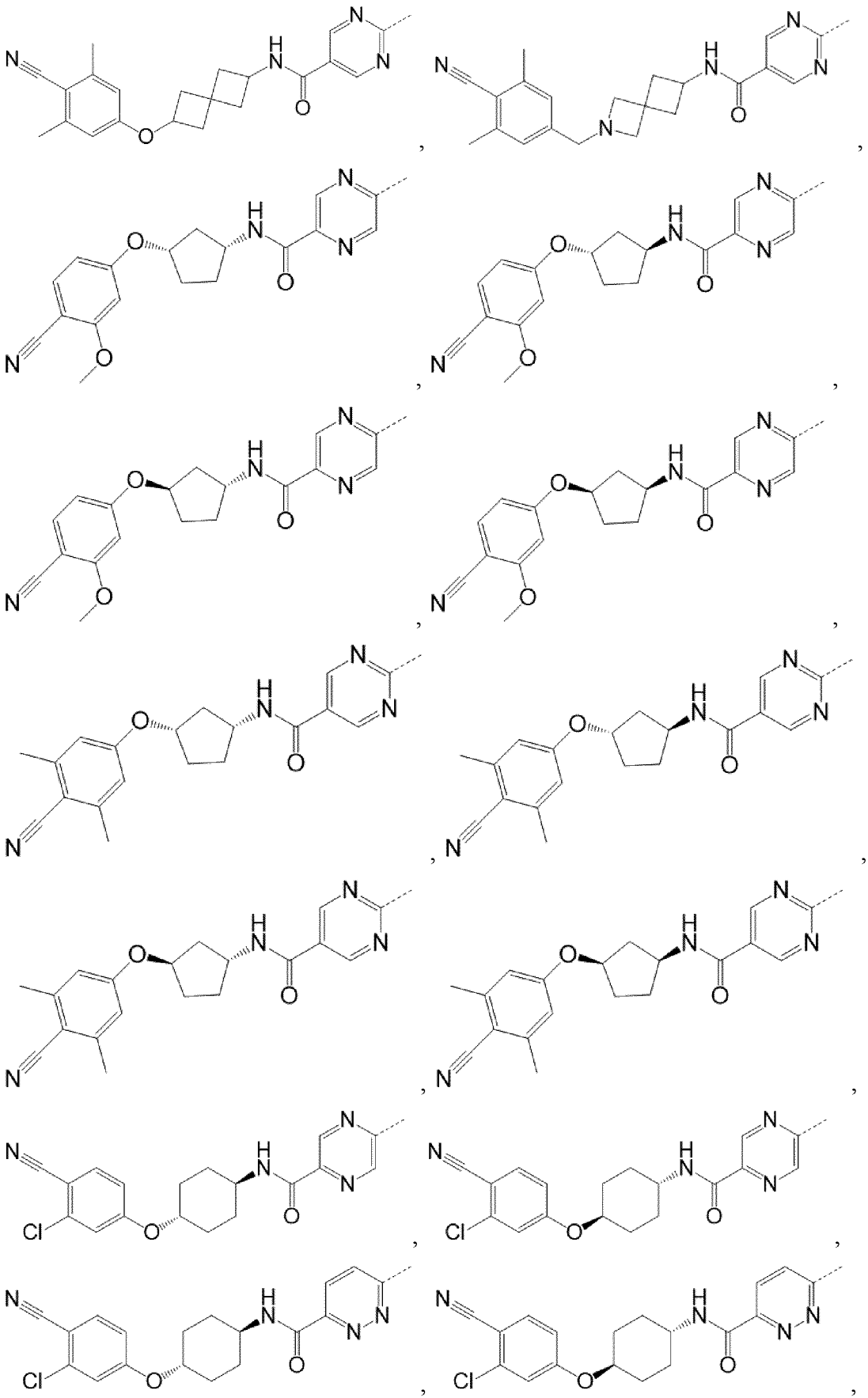
каждый  $R^{W2}$  независимо представляет собой: H; OH; галоген; или метил;

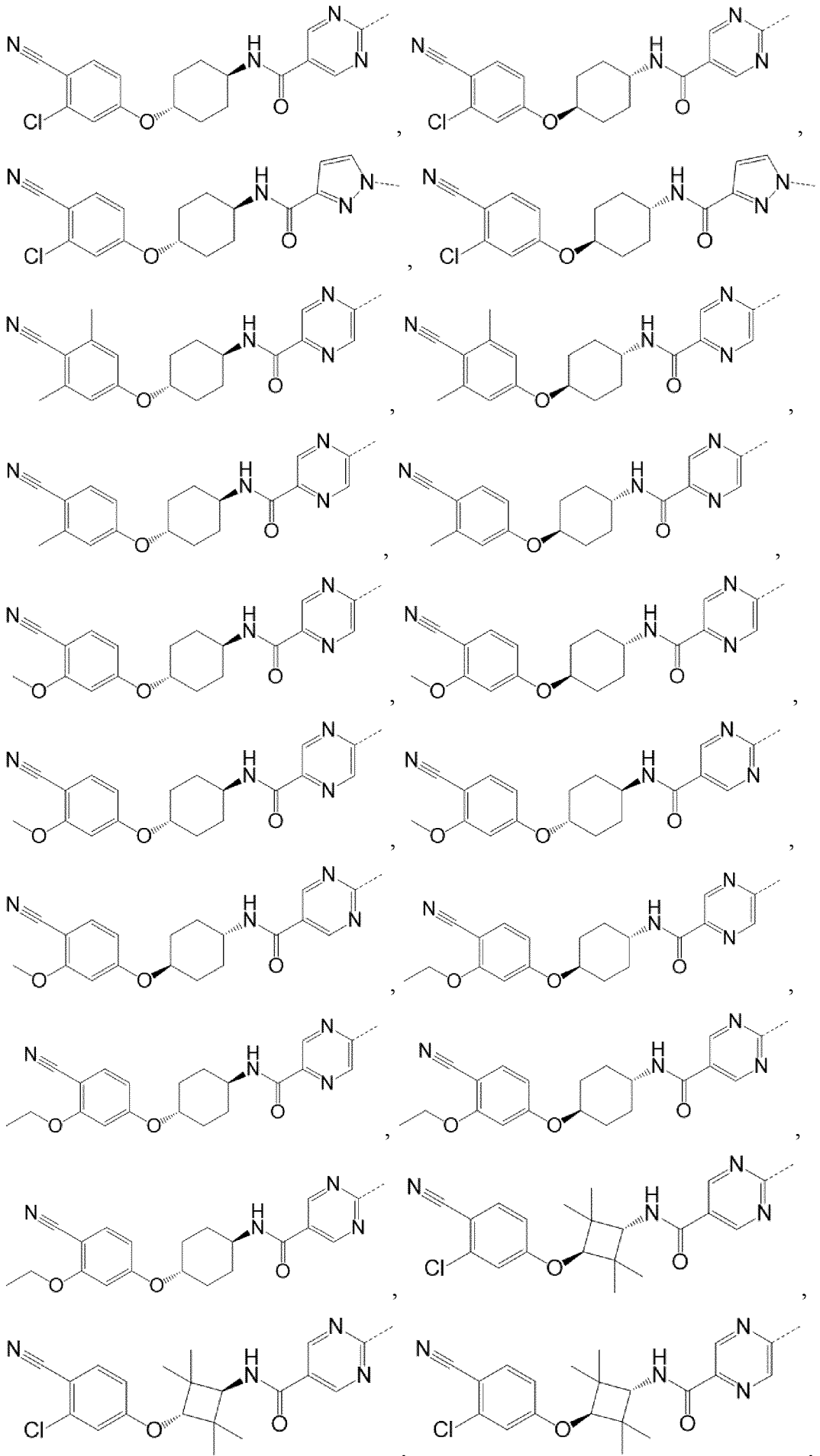
~ представляет собой связь, которая может быть стереоспецифической ((R) или (S)) или нестереоспецифической; и

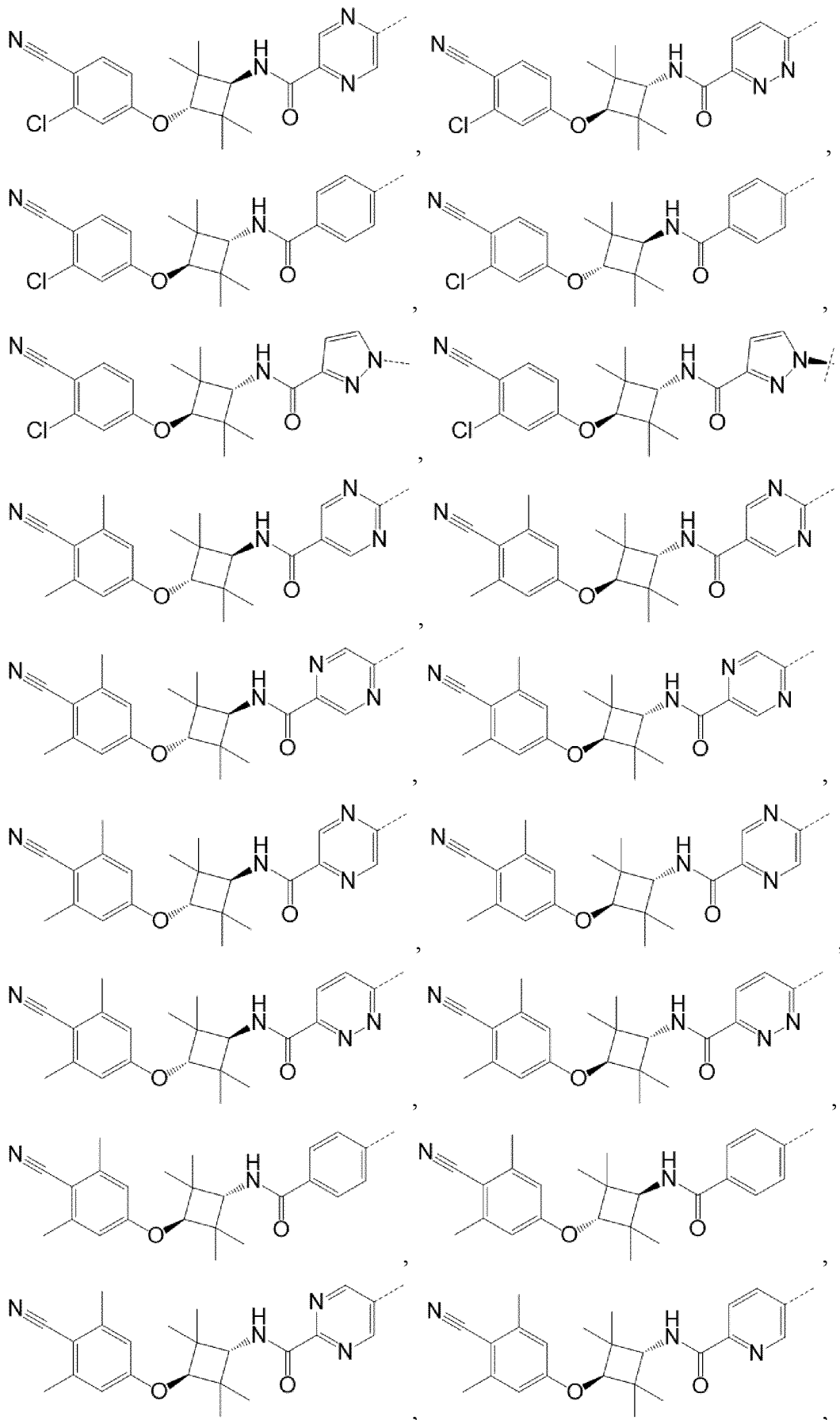
— представляет собой точку присоединения линкера.

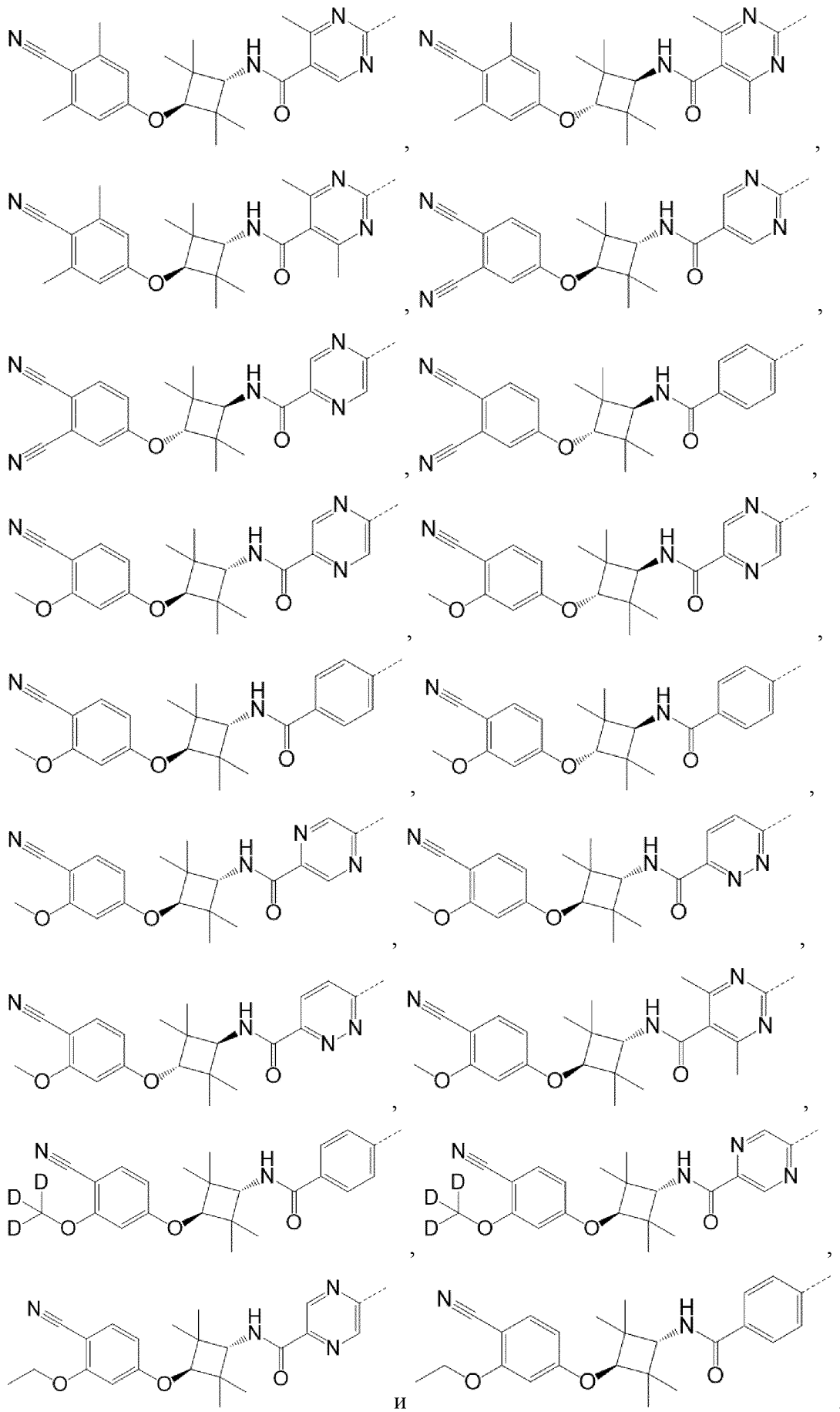
[00133] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, РТМ представлен химической структурой, выбранной из:







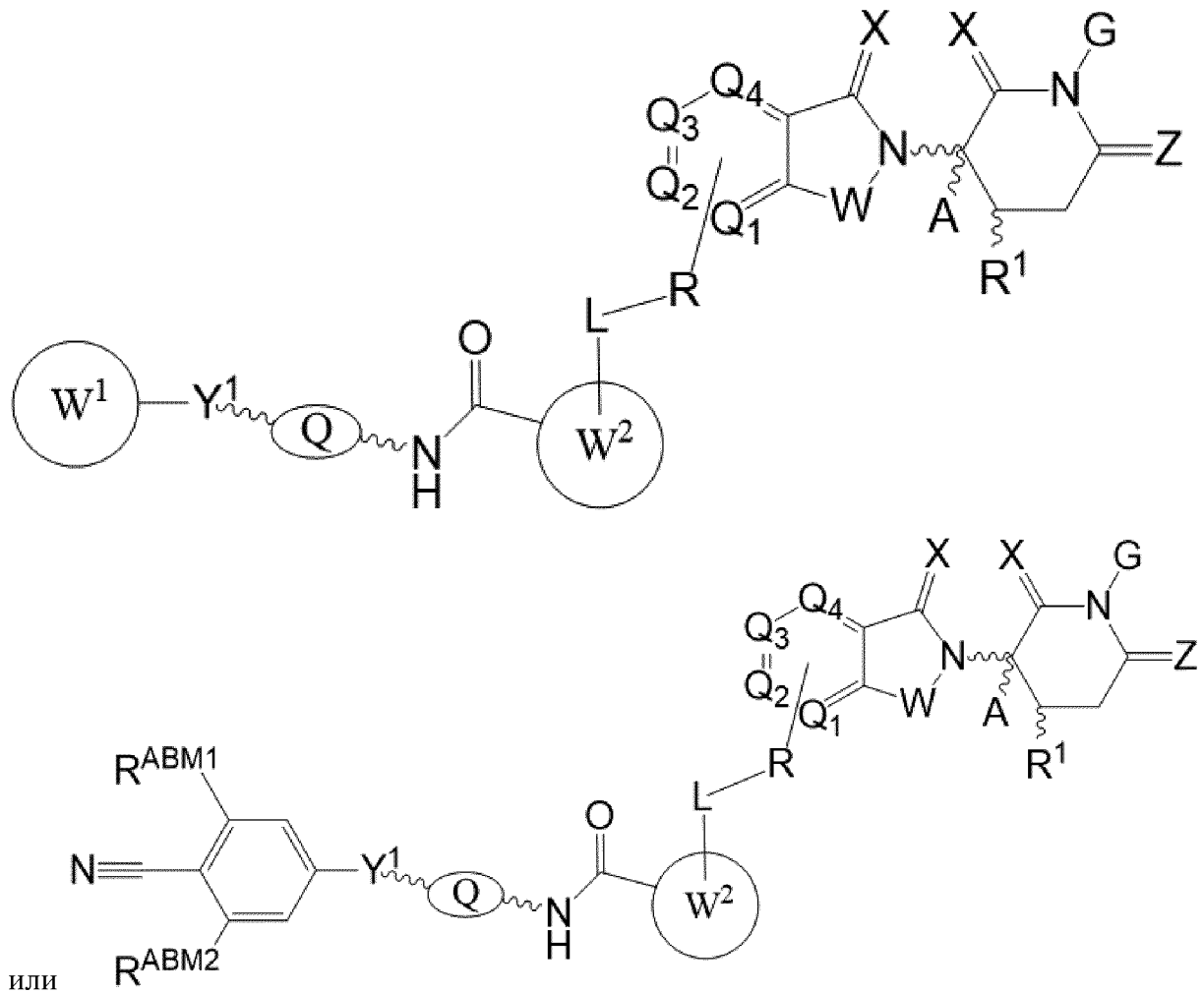




где  $\cdot$  в РТМ означает точку присоединения к химической линкерной группе (L) или ULM или CLM.



[00134] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, гетеробифункциональное соединение представлено химической структурой, выбранной из:



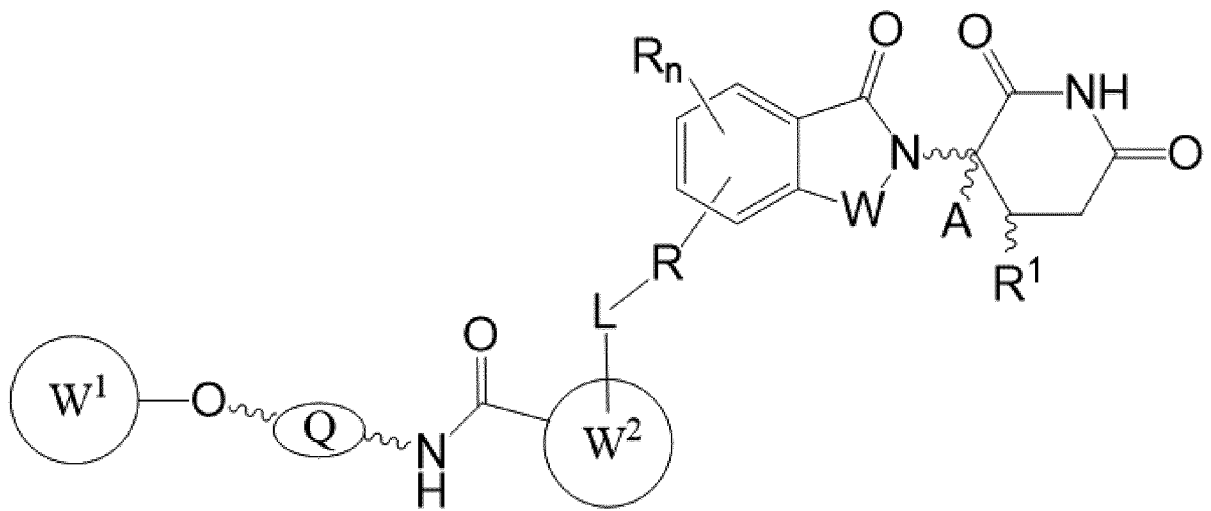
где:

R, который ковалентно связан с L, представляет собой O, N\* или NH;

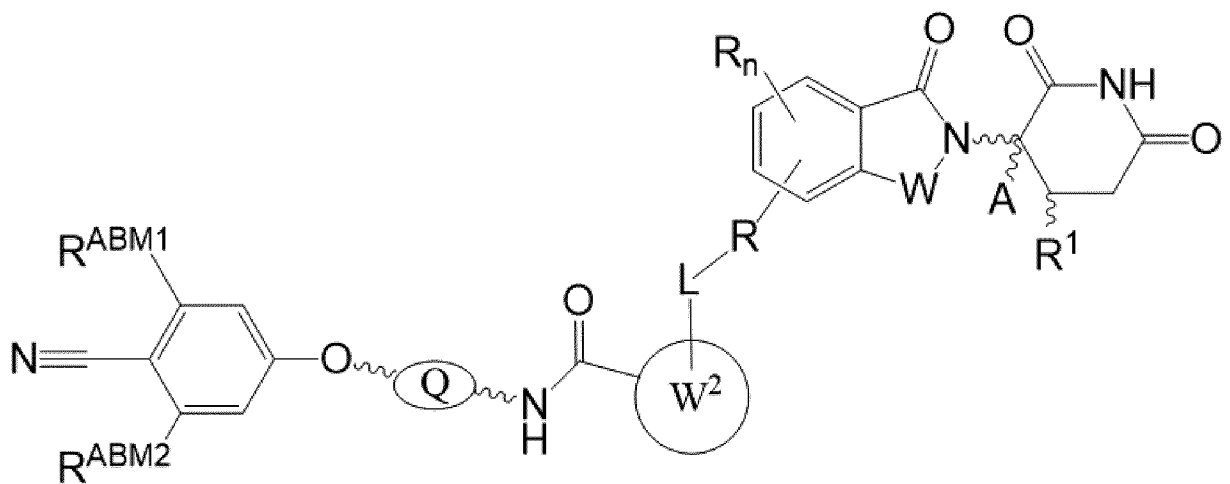
N\* представляет собой атом азота, который является общим с химической линкерной группой; и

другие переменные (например, R<sup>ABM1</sup>, R<sup>ABM2</sup>, Y<sup>1</sup>, Q, W<sup>2</sup>, L, R, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>, Q<sub>4</sub>, W, X, A, R<sup>1</sup>, G, Z, n) имеют значения, определенные в любом аспекте или варианте реализации, описанном в данном документе.

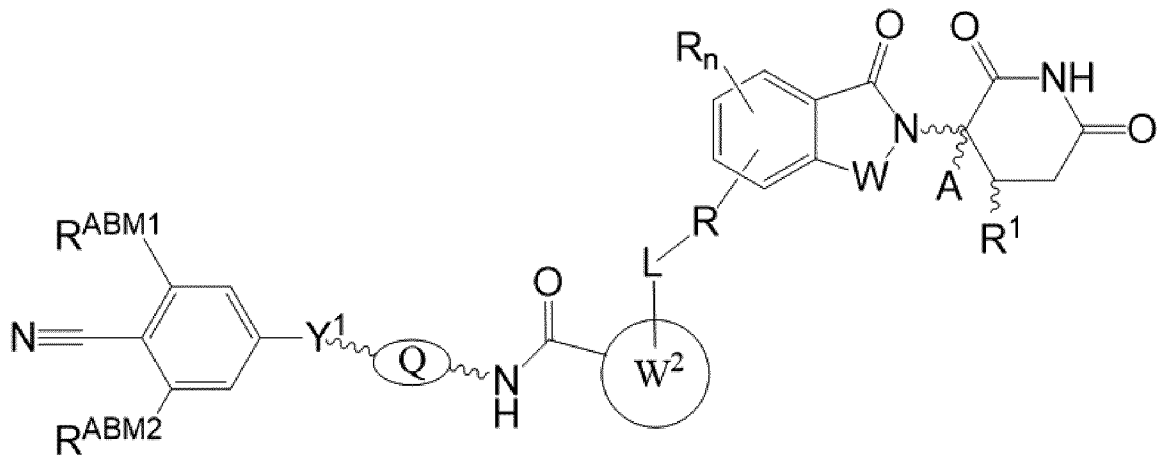
[00135] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, гетеробифункциональное соединение представлено химической структурой, выбранной из:



или



или



где:

R, который ковалентно связан с L, представляет собой O, N\* или NH;

N\* представляет собой атом азота, который является общим с химической линкерной группой; и

другие переменные (например,  $R^{ABM1}$ ,  $R^{ABM2}$ ,  $Y^1$ ,  $Q$ ,  $W^2$ ,  $L$ ,  $R$ ,  $n$ ,  $W$ ,  $A$ ,  $R^1$ ) имеют значения, определенные в любом аспекте или варианте реализации, описанном в данном документе.

**[00136] Терапевтические композиции**

[00137] В настоящем изобретении дополнительно предложены фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного бифункционального соединения, описанного в настоящем документе, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, добавкой или вспомогательным веществом.

[00138] В дополнительном аспекте в настоящем описании предложены терапевтические композиции, содержащие эффективное количество соединения, описанного в данном документе, или его солевой формы и фармацевтически приемлемый носитель, добавку или вспомогательное вещество, и необязательно дополнительный биологически активный агент. Терапевтические композиции обеспечивают направленное разрушение белка у пациента или субъекта, например, у животного, такого как человек, и их можно применять для лечения или облегчения болезненных состояний или патологических состояний, модулируемых посредством разрушения белка-мишени. В некоторых вариантах реализации терапевтические композиции, описанные в настоящем документе, можно применять для осуществления разрушения белка для лечения или облегчения рака, опосредованного белком AR, такого как рак предстательной железы, болезнь Кеннеди, или обоих заболеваний.

[00139] В альтернативных аспектах настоящее изобретение относится к способу лечения болезненного состояния или облегчения одного или более симптомов заболевания или патологического состояния у субъекта, нуждающегося в этом, посредством разрушения белка AR, включающему введение указанному пациенту или субъекту эффективного количества, например, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, описанного в данном документе, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, добавкой или вспомогательным веществом, и необязательно совместное введение дополнительного биологически активного агента, причем указанная композиция является эффективной для лечения или облегчения заболевания или нарушения, или одного или более их симптомов у субъекта. Способ согласно настоящему изобретению можно применять для лечения некоторых болезненных состояний или патологических состояний, включая рак и болезнь Кеннеди, посредством введения эффективного количества по меньшей мере одного соединения, описанного в данном документе.

[00140] Настоящее изобретение дополнительно включает фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемую соль, в частности, соль присоединения кислоты или основания соединений, описанных в данном документе. Кислоты, которые используют для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот вышеуказанных соединений, пригодных в соответствии с данным аспектом, представляют собой кислоты, которые образуют нетоксичные соли присоединения кислоты, т.е. соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, такие как, среди многих других, гидроклоридные, гидробромидные, гидроиодидные, нитратные, сульфатные, бисульфатные, фосфатные, гидрофосфатные, ацетатные,

лактатные, цитратные, гидроцитратные, тартратные, битартратные, сукцинатные, малеатные, фумаратные, глюконатные, сахаратные, бензоатные, метансульфонатные, этансульфонатные, бензолсульфонатные, п-толуолсульфонатные и памоатные [т.е. 1,1'-метилден-бис-(2-гидрокси-3-нафтоатные)] соли.

[00141] Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований также могут быть использованы для получения фармацевтически приемлемых солевых форм соединений согласно настоящему изобретению. Химические основания, которые могут быть использованы в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых солей оснований с соединениями согласно настоящему изобретению, представляют собой основания, которые образуют нетоксичные соли оснований с такими соединениями. Такие нетоксичные соли оснований включают, среди прочих, без ограничения соли, полученные из таких фармакологически приемлемых катионов как катионы щелочных металлов (например, калия и натрия) и катионы щелочноземельных металлов (например, кальция, цинка и магния), соли аммония или водорастворимые соли присоединения аминов, таких как N-метилглюкамин (меглюмин), а также низшие алканоламмониевые и другие основные соли фармацевтически приемлемых органических аминов.

[00142] Соединения, описанные в данном документе, в соответствии с настоящим изобретением, можно вводить одной дозой или дробными дозами пероральным, парентеральным или местным способами введения. Введение активного соединения может варьироваться от непрерывного (внутривенное вливание) до нескольких пероральных введений в сутки (например, Q.I.D.) и среди прочих способов введения может включать пероральное, местное, парентеральное, внутримышечное, внутривенное, подкожное, трансдермальное (которое может включать средство, способствующее проникновению), трансбуккальное, подъязычное, интраназальное, интраокулярное, интратекальное и суппозиторное введение. Также можно использовать пероральные таблетки с энтеросолюбильным покрытием для увеличения биодоступности предложенных соединений при пероральном способе введения. Наиболее эффективная лекарственная форма будет зависеть от фармакокинетики конкретного выбранного средства, а также тяжести заболевания у пациента. Также можно применять введение соединений в соответствии с настоящим изобретением в виде спреев, впрыскиваний или аэрозолей для интраназального, интратрахеального или ингаляционного введения. Таким образом, настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим эффективное количество соединения, описанного в данном документе, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, добавкой или вспомогательным веществом. Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в формах с мгновенным высвобождением, с высвобождением со средней скоростью или с замедленным или контролируемым высвобождением. Формы с замедленным или контролируемым высвобождением предпочтительно вводят перорально, но также в суппозиторной и трансдермальной или других формах для местного применения.

Внутримышечные инъекции в липосомной форме или в форме депо также можно использовать для контроля или замедления высвобождения соединения в месте инъекции.

[00143] Композиции, описанные в данном документе, можно составлять традиционным способом с применением одного или более фармацевтически приемлемых носителей, а также их можно вводить в виде составов с контролируемым высвобождением. Фармацевтически приемлемые носители, которые можно применять в таких фармацевтических композициях, включают без ограничения ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных жирных кислот растительного происхождения, воду, соли или электролиты, такие как проламинсульфат, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и ланолин.

[00144] Композиции, описанные в данном документе, можно вводить перорально, парентерально, с помощью ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, трансбуккально, вагинально или с помощью имплантированного резервуара. Применяемый в данном документе термин «парентеральный» включает методики подкожной, внутривенной, внутримышечной, внутрисуставной, интрасиновиальной, интрастеральной, интратекальной, внутрипеченочной, внутриочаговой и внутричерепной инъекции или инфузии. Композиции предпочтительно вводят перорально, интраперитонеально или внутривенно.

[00145] Стерильные формы композиций для инъекций, описанные в данном документе, могут представлять собой водную или маслянистую суспензию. Такие суспензии можно составлять в соответствии с методиками, известными из уровня техники, с применением подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств. Стерильный препарат для инъекций также может представлять собой стерильные раствор или суспензию инъекций в нетоксичных разбавителе или растворителе, приемлемых для парентерального введения, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Приемлемыми средами-носителями и растворителями, которые можно использовать, являются вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно используются стерильные нелетучие масла. Для данной цели можно использовать любое безвкусное нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, и их производные, представляющие собой глицериды, являются применимыми для получения препаратов для введения путем инъекции, также как и природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных вариантах. Такие масляные растворы или суспензии также могут содержать разбавитель или

диспергирующее средство, представляющее собой длинноцепочечный спирт, такой как указанный в фармакопее Швейцарии, или подобный спирт.

[00146] Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, можно вводить перорально в любой лекарственной форме, приемлемой для перорального введения, в том числе без ограничения в капсулах, таблетках, водных суспензиях или растворах. В случае таблеток для перорального применения общепринятые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также, как правило, добавляют смазывающие средства, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсул применимые разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Если для перорального применения требуются водные суспензии, то активный ингредиент может быть объединен эмульгирующими и суспендирующими средствами. При необходимости также можно добавлять некоторые подсластители, ароматизаторы или красящие средства.

[00147] В качестве альтернативы, фармацевтические композиции, описанные в данном документе, можно вводить в форме суппозитория для ректального введения. Их можно получать посредством смешивания предложенного агента с подходящим не вызывающим раздражения вспомогательным веществом, которое является твердым при комнатной температуре, но жидким при температуре в прямой кишке и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Такие материалы включают масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

[00148] Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, также можно вводить местно. Подходящие составы для местного применения легко получить для каждой из указанных областей или органов. Для местного применения фармацевтические композиции можно составлять в форме подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или более носителях. Носители для местного введения соединений по настоящему изобретению включают без ограничения минеральное масло, вазелиновое масло, белый вазелин, пропиленгликолевое, полиоксиэтиленовое, полиоксипропиленовое соединение, эмульгирующий воск и воду. В некоторых предпочтительных аспектах настоящего изобретения предложенные соединения можно наносить в виде покрытия на стент, который хирургическим путем имплантируют пациенту, для предотвращения окклюзии в стенте у пациента или снижения вероятности ее возникновения.

[00149] В качестве альтернативы, фармацевтические композиции можно составлять в форме подходящего лосьона или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают без ограничения минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воск на основе цетиловых сложных эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

[00150] Для офтальмологического применения фармацевтические композиции можно составлять в виде микронизированных суспензий в изотоническом стерильном солевом растворе с доведенным значением pH или предпочтительно в виде растворов в

изотоническом стерильном солевом растворе с доведенным значением pH, либо с консервантом, таким как хлорид бензалкония, либо без него. В качестве альтернативы, для офтальмологического применения фармацевтические композиции можно составлять в форме мази, например, с вазелином.

[00151] Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, также можно вводить с помощью назального аэрозоля или посредством ингаляции. Такие композиции получают в соответствии с методиками, хорошо известными в области составления фармацевтических лекарственных форм, и их можно получать в виде растворов в солевом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, ускорителей абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других традиционных солубилизирующих или диспергирующих средств.

[00152] Количество активного фармацевтического ингредиента в фармацевтической композиции, описанной в данном документе, которое может быть объединено с материалами-носителями с получением единой лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от состояния субъекта и заболевания, подлежащего лечению, а также от конкретного способа введения. Предпочтительно композиции должны быть составлены таким образом, чтобы содержать от примерно 0,05 миллиграмма до примерно 750 миллиграмм или больше, более предпочтительно от примерно 1 миллиграмма до примерно 600 миллиграмм, и еще более предпочтительно от примерно 10 миллиграмм до примерно 500 миллиграмм активного ингредиента отдельно или в комбинации с другим соединением согласно настоящему изобретению.

[00153] Также следует понимать, что конкретная доза и схема лечения для любого конкретного пациента будут зависеть от ряда факторов, в том числе от активности и биодоступности конкретного используемого соединения, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола, рациона, времени введения, скорости выведения, комбинации лекарственных средств и мнения лечащего врача, а также тяжести конкретного заболевания или патологического состояния, подлежащего лечению.

[00154] Пациента или субъекта, нуждающегося в терапии с применением соединений в соответствии со способами, описанными в данном документе, можно лечить путем введения пациенту (субъекту) эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению, в том числе его фармацевтически приемлемых солей, сольватов или полиморфов, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе, либо отдельно, либо в комбинации с другим известным терапевтическим средством.

[00155] Активное соединение объединяют с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем в количестве, достаточном для доставки пациенту терапевтически эффективного количества для требуемого показания, не вызывая серьезных токсических эффектов у пациента, получающего лечение. Предпочтительная доза активного соединения для всех перечисленных в данном документе патологических состояний находится в диапазоне от примерно 10 нанограмм на килограмм (нг/кг) до 300

миллиграмм на килограмм (мг/кг), предпочтительно от 0,1 до 100 мг/кг в сутки, чаще от 0,5 до примерно 25 мг на килограмм массы тела реципиента/пациента в сутки. Типичная доза для местного применения составляет от 0,01 до 5% мас./мас. в подходящем носителе.

[00156] Предложенное соединение удобно вводить в любой подходящей единичной лекарственной форме, в том числе без ограничения в лекарственной форме, содержащей менее 1 миллиграмма (мг), от 1 мг до 3000 мг или от 5 до 500 мг активного ингредиента на единичную лекарственную форму. Для перорального введения подходящей дозой часто является доза от примерно 25 мг до 250 мг.

[00157] Активный ингредиент предпочтительно вводят для достижения максимальных концентраций активного соединения в плазме крови, составляющих примерно 0,00001-30 миллимоль на литр (мМ), предпочтительно примерно 0,1-30 микромоль на литр (мкМ). Этого можно достичь, например, посредством внутривенной инъекции раствора или состава активного ингредиента, необязательно в солевом растворе или водной среде, или посредством введения активного ингредиента в виде болюса. Пероральное введение также может быть подходящим для достижения эффективных концентраций активного средства в плазме крови.

[00158] Концентрация активного соединения в составе лекарственного средства будет зависеть от значений скорости абсорбции, распределения, инактивации и выведения лекарственного средства, а также от других факторов, известных специалистам в данной области техники. Следует отметить, что величины дозы также будут варьироваться в зависимости от тяжести состояния, подлежащего облегчению. Также следует понимать, что для любого конкретного субъекта конкретные схемы введения доз должны корректироваться с течением времени в соответствии с индивидуальной потребностью и профессиональным мнением специалиста, осуществляющего или контролирующего введение композиций, и что диапазоны концентраций, указанные в данном документе, являются исключительно иллюстративными и не предназначены для ограничения объема заявляемой композиции или ее применения на практике. Активный ингредиент можно вводить за один раз или можно разделить на несколько меньших доз для введения с различными интервалами времени.

[00159] Композиции для перорального применения обычно будут содержать инертный разбавитель или съедобный носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы или спрессованы в таблетки. С целью перорального терапевтического введения активное соединение или его производное, представляющее собой пролекарство, можно объединять со вспомогательными веществами и применять в форме таблеток, пастилок или капсул. Фармацевтически совместимые связывающие вещества и/или вспомогательные материалы можно включать как часть композиции.

[00160] Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и т.п. могут содержать любой из следующих ингредиентов или соединения подобного происхождения: связующее, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; вспомогательное вещество, такое как крахмал или лактоза, диспергирующее вещество, такое как альгиновая



кислота, примогель или кукурузный крахмал; смазывающее вещество, такое как стеарат магния или Sterotes; вещество, способствующее скольжению, такое как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизирующее вещество, такое как ароматизатор с запахом мяты перечной, метилсалицилат или ароматизатор с запахом апельсина. Если стандартная лекарственная форма представляет собой капсулу, то она может содержать в дополнение к материалу вышеуказанного типа жидкий носитель, такой как жирное масло. Кроме того, стандартные лекарственные формы могут содержать другие различные материалы, которые изменяют физическую форму лекарственной формы, например, покрытия из сахара, шеллака или кишечнорастворимых средств.

[00161] Активное соединение или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в виде компонента настойки, суспензии, сиропа, облатки, жевательной резинки или т.п. Сироп может содержать, в дополнение к активным соединениям, сахарозу в качестве подсластителя и некоторые консерванты, красители и красящие средства, а также вкусоароматические добавки.

[00162] Активное соединение или его фармацевтически приемлемые соли также можно смешивать с другими активными материалами, которые не ухудшают требуемое действие, или с материалами, которые дополняют требуемое действие, такими как, среди прочих, противораковые средства, описанные в данном документе. В некоторых предпочтительных аспектах настоящего изобретения одно или более соединений в соответствии с настоящим изобретением вводят совместно с другим биологически активным средством, таким как противораковое средство или средство, способствующее заживлению ран, в том числе антибиотик, как описано далее в данном документе.

[00163] Растворы или суспензии, используемые для парентерального, внутривенного, подкожного или местного применения, могут содержать следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, солевой раствор, нелетучие масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные средства, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие вещества, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и вещества для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Препарат для парентерального введения может содержаться в ампулах, одноразовых шприцах или многодозовых флаконах, изготовленных из стекла или пластика.

[00164] При введении внутривенно предпочтительные носители представляют собой физиологический солевой раствор или фосфатно-солевой буферный раствор (PBS).

[00165] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, активные соединения получают с носителями, которые будут защищать соединение от быстрого выведения из организма, например, в составе лекарственной формы с контролируемым высвобождением, включая имплантаты и

микроинкапсулированные системы доставки. Можно применять биоразлагаемые биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэфир и полимолочная кислота. Способы получения таких составов будут очевидны специалистам в данной области техники.

[00166] Липосомные суспензии также могут представлять собой фармацевтически приемлемые носители. Их можно получать в соответствии со способами, известными специалистам в данной области техники, например, как описано в патенте США № 4522811 (который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). Например, липосомные составы можно получать посредством растворения подходящего(их) липида(ов) (такого как стеароилфосфатидилэтаноламин, стеароилфосфатидилхолин, арахадоилфосфатидилхолин и холестерин) в неорганическом растворителе, который затем выпаривают с получением тонкой пленки высушенного липида на поверхности контейнера. Затем в контейнер вводят водный раствор активного соединения. Затем контейнер вращают вручную для отделения липидного материала от стенок контейнера и диспергирования липидных агрегатов с получением липосомной суспензии.

#### [00167] **Терапевтические способы**

[00168] В дополнительном аспекте в настоящем описании предложены терапевтические способы, включающие введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его солевой формы и фармацевтически приемлемого носителя. Предложенные терапевтические способы пригодны для обеспечения направленного разрушения белка у пациента или субъекта, нуждающегося в этом, например, у животного, такого как человек, для лечения или облегчения болезненного состояния или патологического состояния, или сопутствующего симптома, которые можно лечить посредством направленного разрушения белка.

[00169] Применяемые в данном документе термины «лечить», «осуществлять лечение» и «лечение» и т.д. относятся к любому действию, обеспечивающему пользу для пациента, которому можно вводить соединения по настоящему изобретению, в том числе к лечению любого болезненного состояния, патологического состояния или симптома, которые связаны с белком, с которым связываются предложенные соединения. Болезненные состояния или патологические состояния, включая рак, которые можно лечить с применением соединений в соответствии с настоящим изобретением, указаны в данном документе выше.

[00170] В настоящем описании предложены терапевтические способы обеспечения разрушения белков, представляющих интерес, для лечения или облегчения заболевания, например, рака. В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, заболевание представляет собой рак предстательной железы или болезнь Кеннеди, или оба варианта. Таким образом, в другом аспекте в настоящем описании предложен способ убиквитинирования/разрушения белка-мишени в клетке. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает введение бифункционального

соединения по настоящему изобретению. Контроль или снижение уровней специфического белка в клетке субъекта, достигаемый с помощью настоящего изобретения, обеспечивает лечение болезненного состояния, патологического состояния или симптома. В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, предложенный способ включает введение эффективного количества соединения, описанного в данном документе, необязательно содержащего фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель, адъювант, другое биологически активное средство или их комбинацию.

[00171] В дополнительных вариантах реализации в настоящем описании предложены способы лечения или облегчения заболевания, нарушения или их симптома у субъекта или пациента, например, у животного, такого как человек, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей эффективное количество, например, терапевтически эффективное количество, соединения, описанного в данном документе, или его солевой формы и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, носителя, адъюванта, другого биологически активного средства или их комбинации, при этом указанная композиция является эффективной для лечения или облегчения заболевания или нарушения, или их симптома у субъекта.

[00172] В другом аспекте в настоящем описании предложены способы идентификации эффектов разрушения белков, представляющих интерес, в биологической системе с применением соединений в соответствии с настоящим изобретением.

[00173] В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ получения молекулы, которая может вызывать разрушение AR в клетке, включающий стадии: i. получение низкомолекулярного соединения, которое связывает AR; ii. получение фрагмента, связывающего убиквитинлигазу E3 (ULM), предпочтительно CLM, такого как талидомид, помалидомид, леналидомид или их аналог; и iii. ковалентное связывание низкомолекулярного соединения, полученного на стадии (i), с ULM, полученным на стадии (ii), с помощью химической связывающей группы (L) с образованием соединения, которое связывается как с цереблон-убиквитинлигазой E3, так и с белком AR в клетке таким образом, что цереблон-убиквитинлигаза E3 находится в непосредственной близости и убиквитинирует связанный с ней белок AR, так что убиквитинированный AR затем подвергается разрушению.

[00174] В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ выявления того, может ли молекула вызывать разрушение белка AR в клетке, включающий стадии: (i) получение молекулы, для которой необходимо выявить способность вызывать разрушение белка AR в клетке, при этом указанная молекула содержит структуру: CLM-L-PTM, где CLM представляет собой фрагмент, связывающий цереблон-убиквитинлигазу E3, способный связывать цереблон-убиквитинлигазу E3 в клетке, причем CLM представляет собой талидомид, помалидомид, леналидомид, или их аналог; PTM представляет собой фрагмент, нацеливающий на белок, представляющий собой низкомолекулярное соединение, которое связывается с AR, причем указанный AR содержит по меньшей мере

один остаток лизина, доступный для убиквитинирования цереблон-убиквитинлигазой E3, связанный с CLM данной молекулы; и L представляет собой химическую связывающую группу, которая ковалентно связывает CLM с PTM с образованием молекулы; (ii) инкубация клетки, экспрессирующей белок AR, в присутствии молекулы, полученной на стадии (i); и (iii) выявление того, был ли белок AR в клетке подвержен разрушению.

[00175] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, низкомолекулярное соединение, способное связывать AR, представляет собой низкомолекулярное соединение, описанное в настоящем документе.

[00176] В другом аспекте указанного лечения в настоящем изобретении предложен способ лечения пациента-человека, нуждающегося в лечении болезненного состояния, патологического состояния или симптома, причинно связанного с экспрессией, сверхэкспрессией, мутацией, неправильным сворачиванием или дисрегуляцией AR, при этом разрушение белка AR оказывает терапевтический эффект у пациента, причем указанный способ включает введение пациенту эффективного количества соединения по настоящему изобретению, необязательно в комбинации с другим биологически активным средством. Болезненное состояние, патологическое состояние или симптом может быть вызван микробным организмом или другим экзогенным организмом, таким как вирус, бактерия, грибок, простейшие или другой микроорганизм, или может представлять собой болезненное состояние, которое вызвано экспрессией, сверхэкспрессией, мутацией, неправильным сворачиванием или дисрегуляцией белка, что приводит к болезненному состоянию, патологическому состоянию или симптому.

[00177] В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения или облегчения по меньшей мере одного симптома заболевания или патологического состояния у субъекта, включающий стадии:

предоставление субъекта, у которого идентифицировано наличие симптома заболевания или патологического состояния, причинно связанного с экспрессией, сверхэкспрессией, мутацией, неправильным сворачиванием или дисрегуляцией белка AR у субъекта, и указанный симптом заболевания или патологического состояния лечат или облегчают посредством разрушения белка AR в клетках субъекта; и введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, содержащего малую молекулу по настоящему изобретению, таким образом, чтобы белок AR был разрушен, что обеспечивает лечение или облегчение по меньшей мере одного симптома заболевания или патологического состояния у субъекта.

[00178] Термин «болезненное состояние или патологическое состояние» используется для описания любого болезненного состояния или патологического состояния, при котором происходит экспрессия, сверхэкспрессия, мутация, нарушение сворачивания или дисрегуляция белка (т.е. количество белка, экспрессируемого у пациента, является повышенным), и при этом разрушение белка AR у пациента для снижения или стабилизации уровня белка AR (мутированного или не мутированного) обеспечивает благоприятное лечение или облегчение симптомов у пациента, нуждающегося в этом. В

некоторых случаях болезненное состояние патологическое или состояние, или симптом можно излечить.

[00179] Болезненное состояние, патологическое состояние или симптом, которые можно лечить с применением соединений в соответствии с настоящим изобретением, включают, например, рак, рак предстательной железы, болезнь Кеннеди. В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, рак выбран из плоскоклеточной карциномы, базальноклеточной карциномы, аденокарциномы, гепатоцеллюлярных карцином и почечноклеточных карцином, рака мочевого пузыря, рака головы и шеи, рака почки, рака яичника, лейкозов, доброкачественных и злокачественных лимфом, лимфомы Беркитта, неходжкинской лимфомы, доброкачественных и злокачественных меланом, миелопролиферативных заболеваний, саркомы, саркомы Юинга, гемангиосаркомы, саркомы Капоши, липосаркомы, миосарком, периферической нейроэпителиомы, синовиальной саркомы, глиом, астроцитом, олигодендроглиом, эпендимом, глиобластом, нейробластом, ганглионеврином, ганглиоглиом, медуллобластом, опухолей шишковидных клеток, менингиом, менингеальных сарком, нейрофибром, шванном, рака кишечника, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака шейки матки, рака матки, рака легкого, рака яичника, тестикулярного рака, рака щитовидной железы, астроцитомы, рака пищевода, рака поджелудочной железы, рака желудка, рака печени, рака ободочной кишки, меланомы; карциносаркомы, болезни Ходжкина, опухоли Вильмса или тератокарцином. В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, заболевание, подлежащее лечению, представляет собой рак, например, рак предстательной железы или болезнь Кеннеди. В предпочтительном варианте реализации субъектом является человек.

[00180] Термин «биологически активное средство» использован для описания средства, отличного от соединения согласно настоящему изобретению, которое применяется в комбинации с предложенным соединением в качестве средства с биологической активностью для содействия в осуществлении назначенной терапии, ингибирования и/или предотвращения/профилактики, для которых применяются соединения по настоящему изобретению. Предпочтительные биологически активные средства для применения в данном документе включают такие средства, которые обладают фармакологической активностью, подобную активности, для которой применяют или вводят соединения по настоящему изобретению, и включают, например, противораковые средства, противовирусные средства, в частности включая средства против ВИЧ и средства против HCV, противомикробные средства, противогрибковые средства и т.д.

[00181] Термин «дополнительное противораковое средство» применяется для описания противоракового средства, которое можно комбинировать с соединением согласно настоящему изобретению для лечения рака. Такие агенты включают, например, эверолимус, трабектедин, абраксан, TLK 286, AV-299, DN-101, пазопаниб, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, энзастаурин, вандетаниб, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-

9263, ингибитор FLT-3, ингибитор андрогенового рецептора, ингибитор VEGFR, ингибитор TK EGFR, ингибитор киназы Auroга, модулятор PIK-1, ингибитор Bcl-2, ингибитор HDAC, ингибитор c-MET, ингибитор PARP, ингибитор Cdk, ингибитор TK EGFR, ингибитор IGFR-TK, антитело к HGF, ингибиторы киназы PI3, ингибитор АКТ, ингибитор JAK/STAT, ингибитор контрольной точки 1 или 2, ингибитор киназы фокальной адгезии, ингибитор киназы Мар-киназы (mek), антитело к ловушке VEGF, пеметрексед, эрлотиниб, дазатаниб, нилотиниб, декатаниб, панитумумаб, амрубицин, ореговомаб, Lep-etu, нолатрексед, azd2171, батабулин, офатумумаб, занолимумаб, эдотекарин, тетрандрин, рубитекан, тесмилифен, облимерсен, тицилимумаб, ипилимумаб, госсипол, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, циленгитид, гиматекан, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR<sub>1</sub> KRX-0402, лукантон, LY 317615, нейрадиаб, витеспан, Rta 744, Sdx 102, талампанель, атрасентан, Xr 311, ромидепсин, ADS-100380, сунитиниб, 5-фторурацил, вориностат, этопозид, гемцитабин, доксорубицин, липосомальный доксорубицин, 5'-дезоксиде-5-фторуридин, винкристин, темозоломид, ZK-304709, селициклиб; PD0325901, AZD-6244, капецитабин, гептагидрат динатриевой соли N-[4-[2-(2-амино-4,7-дигидро-4-оксо-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)этил]бензоил]-L-глутаминовой кислоты, камптотецин, ПЭГ-меченный иринотекан, тамоксифен, торемифена цитрат, анастразол, эксеместан, летрозол, DES (диэтилстилбестрол), эстрадиол, эстроген, конъюгированный эстроген, бевацизумаб, IMC-1C11, CHIR-258); 3-[5-(метилсульфонилпиперадинметил)индолилхинолон, ваталаниб, AG-013736, AVE-0005, ацетатную соль, представляющую собой [D-Ser(But)<sub>6</sub>, Azgly<sub>10</sub>]- (пиро-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(But)-Leu-Arg-Pro- Azgly-NH<sub>2</sub>ацетат [C<sub>59</sub>H<sub>84</sub>N<sub>18</sub>O<sub>14</sub>-(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)<sub>x</sub>, где x=от 1 до 2,4], гозерелина ацетат, лейпролида ацетат, трипторелина памоат, медроксипрогестерона ацетат, гидроксипрогестерона капроат, мегестрола ацетат, ралоксифен, бикалутамид, флутамид, нилутамид, мегестрола ацетат, CP-724714; TAK-165, HKI-272, эрлотиниб, лапатаниб, канертиниб, антитело к ABX-EGF, эрбитукс, ЕКВ-569, PKI-166, GW-572016, лонафарниб, BMS-214662, типифарниб; амифостин, NVP-LAQ824, субероиланилидгидроксамовую кислоту, вальпроевую кислоту, трихостатин А, FK-228, SU11248, сорафениб, KRN951, аминоклутетимид, амсакрин, анагрелид, L-аспарагиназу, вакцину на основе бацилл Кальметта-Герена (BCG), адриамицин, блеомицин, бусерелин, бусульфан, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клодронат, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин, диэтилстильбэстрол, эпирубицин, флударабин, флуорокортизон, флуоксиместерон, флутамид, гливек, гемцитабин, гидроксимочевину, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, лейпролид, левамизол, ломустин, мехлоретамин, мелфалан, 6-меркаптопурин, месну, метотрексат, митомицин, митотан, митоксантрон, нилутамид, октреотид, оксалиплатин, памидронат, пентостатин, пликамицин, порфимер, прокарбазин, ралтитрексед, ритуксимаб, стрептозоцин, тенипозид, тестостерон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, третиноин, виндезин, 13-цис-ретиноевую кислоту, фенилаланиновый иприт, урациловый иприт, эстрамустин, алтретамин, флоксуридин, 5-дезоксиде-5-фторуридин, цитозинарабинозид, 6-меркаптопурин, дезоксиформидин, кальцитриол, валрубицин, митрамицин, винбластин,

винорелбин, топотекан, разоксин, маримастат, COL-3, неовастат, BMS-275291, скваламин, эндостатин, SU5416, SU6668, EMD121974, интерлейкин-12, IM862, ангиостатин, витаксин, дролоксифен, идоксифен, спиронолактон, финастерид, цимитидин, трастузумаб, денилейкина дифтитокс, гефитиниб, бортезимиб, паклитаксел, не содержащего кремофора паклитаксел, доцетаксел, эпитилон В, BMS-247550, BMS-310705, дролоксифена, 4-гидрокситамоксифен, пипендоксифен, ERA-923, арзоксифен, фулвестрант, аколбифен, лазофоксифен, идоксифен, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, топотекан, РТК787/ЗК 222584, VX-745, PD 184352, рапамицин, 40-О-(2-гидроксиэтил)рапамицин, темсиролимус, AP-23573, RAD001, АВТ-578, ВС-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, вортманнин, ZM336372, L-779450, ПЭГ-филграстим, дарбэпоэтин, эритропоэтин, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, золендронат, преднизон, цетуксимаб, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, гистрелин, пэгилированный интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2а, пэгилированный интерферон альфа-2b, интерферон альфа-2b, азациитидин, ПЭГ-L-аспарагиназу, леналидомид, гемтузумаб, гидрокортизон, интерлейкин-11, дексразоксан, алемтузумаб, полностью транс-ретиноевую кислоту, кетоконазол, интерлейкин-2, мегестрол, иммуноглобулин, азотистый иприт, метилпреднизолон, ибритумомаба тиуксетан, андрогены, децитабин, гексаметилмеламин, бексаротен, тозитумомаб, триоксид мышьяка, кортизон, эдитронат, митотан, циклоспорин, липосомальный даунорубицин, аспарагиназу Edwina, стронций 89, касопитант, нетупитант, антагонист рецептора NK-1, палоносетрон, апрепитант, дифенгидрамин, гидроксизин, метоклопрамид, лоразепам, альпразолам, галоперидол, дроперидол, дронабинол, дексаметазон, метилпреднизолон, прохлорперазин, гранисетрон, ондансетрон, доласетрон, трописетрон, ПЭГ-филграстим, эритропоэтин, эпоэтин альфа, дарбэпоэтин альфа и их смеси.

[00182] Термин «фармацевтически приемлемое производное» применяется на всем протяжении настоящего документа для описания любой фармацевтически приемлемой формы пролекарства (такой как сложный эфир, амид, другая группа пролекарства), которая при введении пациенту обеспечивает непосредственно или опосредованно соединение по настоящему изобретению или активный метаболит соединения по настоящему изобретению.

[00183] **ПРИМЕРЫ**

[00184] СОКРАЩЕНИЯ

АСN Ацетонитрил

АсОН Уксусная кислота

ДХМ Дихлорметан

ДМФА Диметилформаид

ДМСО Диметилсульфоксид

DIPEA N, N-Диизопропилэтиламин

EtOAc/ЭА Этилацетат

EtOH Этанол

НАТУ Гексафторфосфат азабензотриазолтетраметилурия  
 ВЭЖХ Высокоэффективная жидкостная хроматография  
 Гц Герц  
 КОАс Ацетат калия  
 ЖХМС Жидкостная хроматомасс-спектрометрия  
 МГц Мегагерц  
 ЯМР Ядерный магнитный резонанс  
 MeOH Метанол  
 МС Масс-спектрометрия  
 ПЭ Петролейный эфир  
 Фунт/кв.дюйм Сила в фунтах на квадратный дюйм  
 Комн. т-ра или к.т. Комнатная температура  
 ТЭА Триэтиламин  
 ТГФ Тетрагидрофуран  
 ТФК Трифторуксусная кислота  
 ТСХ Тонкослойная хроматография  
 TMS Триметилсилил

[00185] **Общие подходы к синтезу**

[00186] Для осуществления на практике синтеза и оптимизации гетеробифункциональных молекул, описанных в данном документе, можно найти решение в постадийном или модульном способе. Например, идентификация соединений, которые связываются с белком-мишенью, т.е. AR, может предусматривать операции скрининга с высокой или средней производительностью, если подходящие лиганды не являются непосредственно доступными. Не редки случаи, когда исходные лиганды требуют циклов итерационного проектирования и оптимизации для улучшения субоптимальных аспектов, идентифицированных с помощью данных из подходящих *in vitro* и фармакологических и/или ADMET анализов. Часть операции оптимизации/SAR будет заключаться в тестировании положений лиганда, которые допускают замещение и которые могут быть подходящими местами для присоединения химической линкерной группы, ранее указанной в данном документе. Если доступны кристаллографические или ЯМР данные о структуре, их можно использовать для фокусирования на такой попытке синтеза.

[00187] Очень похожим образом можно идентифицировать и оптимизировать лиганды для лигазы E3.

[00188] Имея в своем распоряжении PTM и ULM (например, CLM), специалист в данной области техники может применять известные способы синтеза для их комбинирования с химической линкерной группой(ами) или без нее(них). Химическую линкерную группу(ы) можно синтезировать в диапазоне составов, значений длины и гибкости и функционализировать так, что группы PTM и ULM могут быть присоединены последовательно к дальним концам линкера. Таким образом, можно создать и профилировать библиотеку бифункциональных молекул в фармакологических

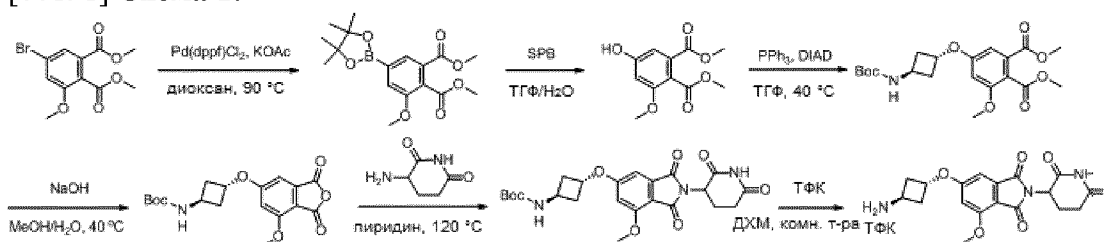


исследованиях и ADMET/ФК анализах *in vitro* и *in vivo*. Как и с группами PTM и ULM, конечные бифункциональные молекулы можно подвергать циклам итерационного проектирования и оптимизации с целью определения молекул с необходимыми свойствами.

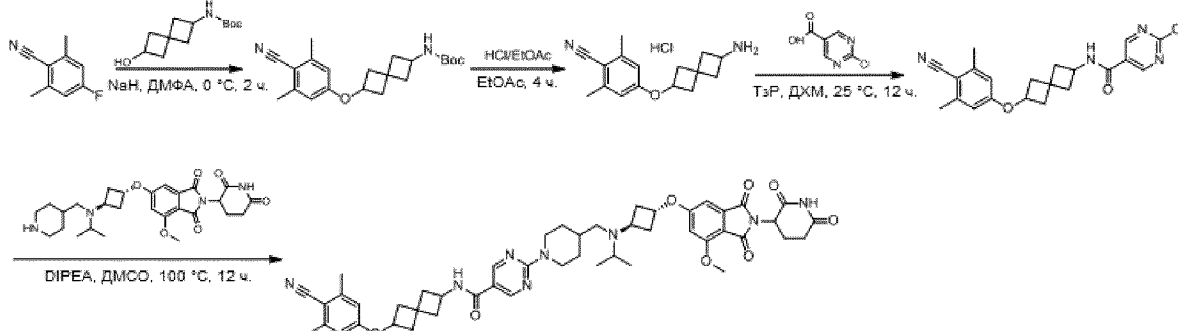
[00189] В некоторых случаях могут быть необходимы стратегии введения защитной группы и/или взаимопревращения функциональных групп (FGI) для содействия получению необходимых веществ. Такие химические способы широко известны химику, специализирующемуся в области органического синтеза, и многие способов можно найти в руководствах, таких как “Greene's Protective Groups in Organic Synthesis”, Peter G. M. Wuts and Theodora W. Greene (Wiley), и “Organic Synthesis: The Disconnection Approach”, Stuart Warren and Paul Wyatt (Wiley).

### [00190] Способы синтеза

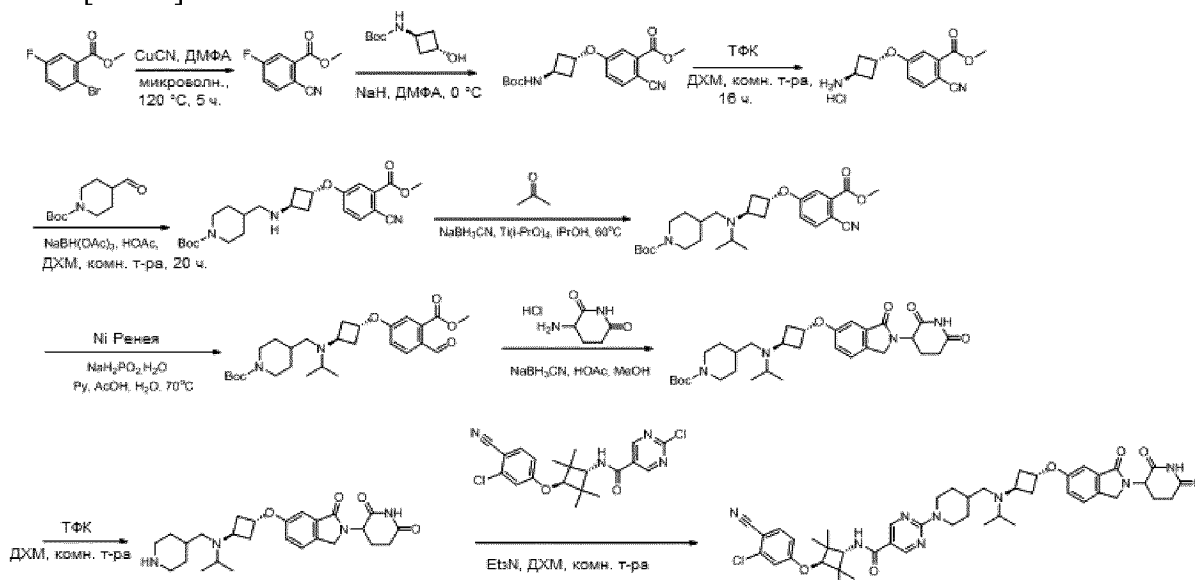
#### [00191] Схема 1:



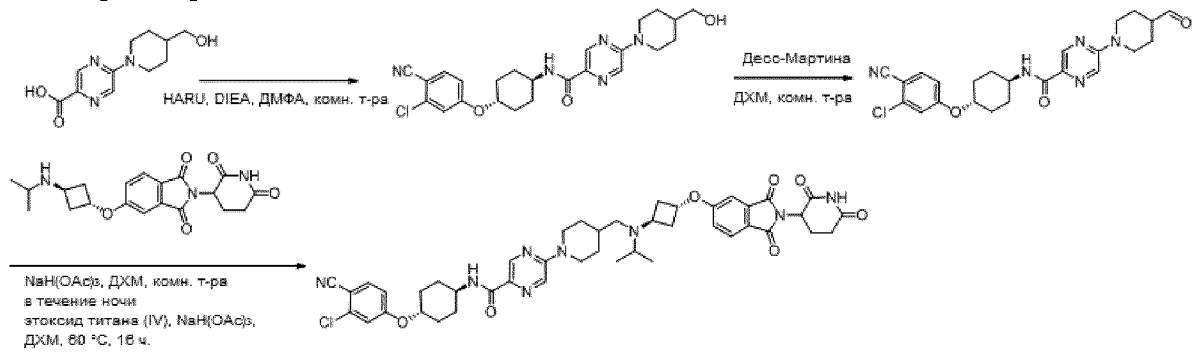
#### [00192] Схема 2:



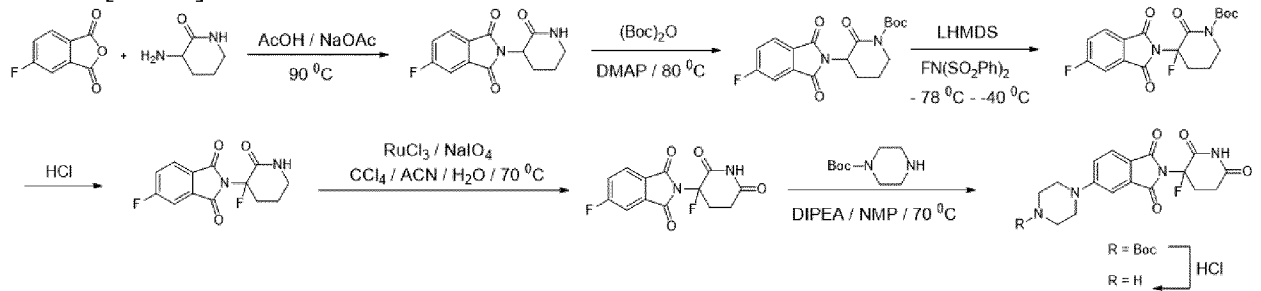
#### [00193] Схема 3:



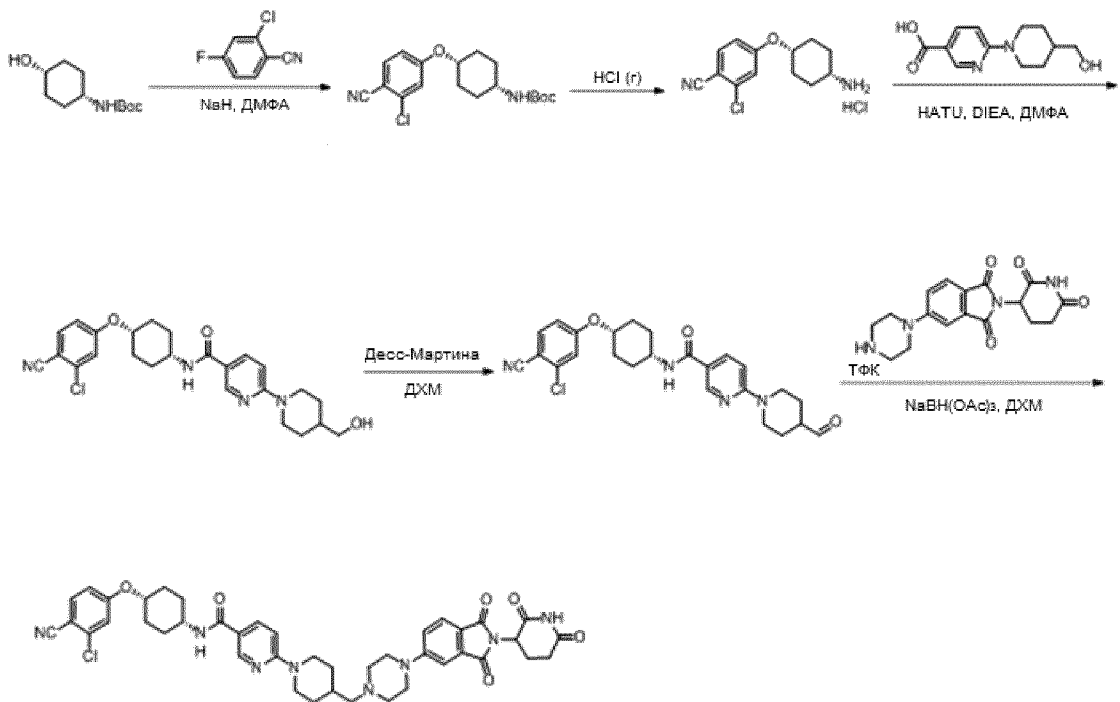
## [00194] Схема 4:



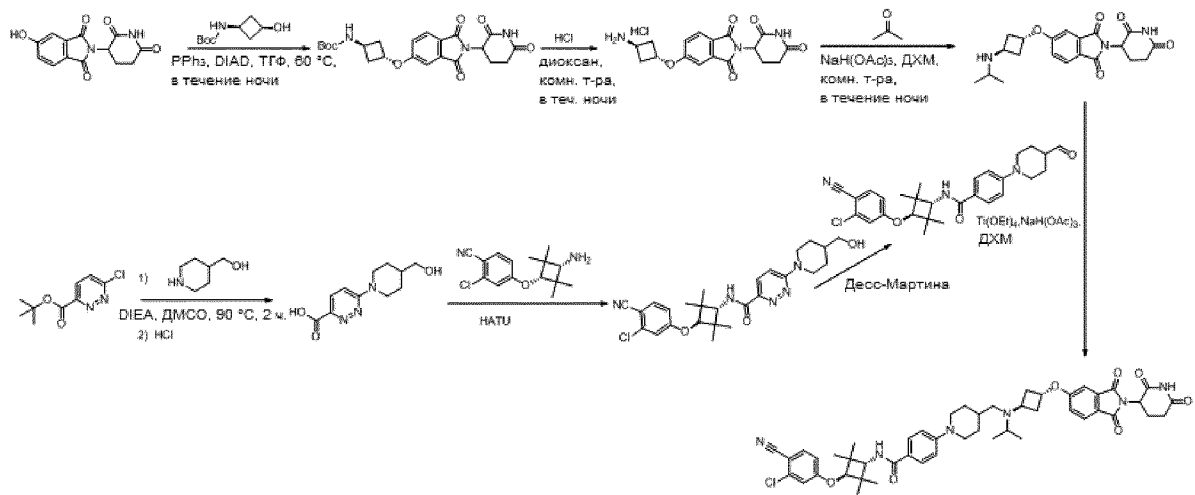
## [00195] Схема 5:



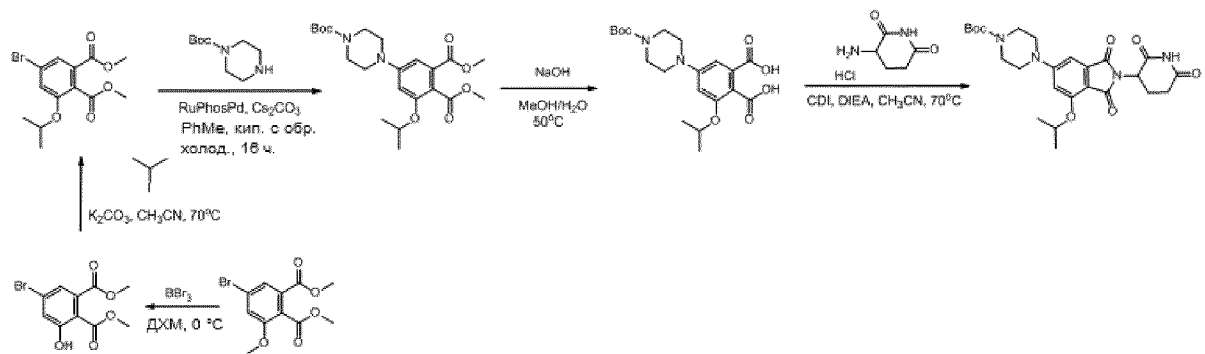
## [00196] Схема 6:



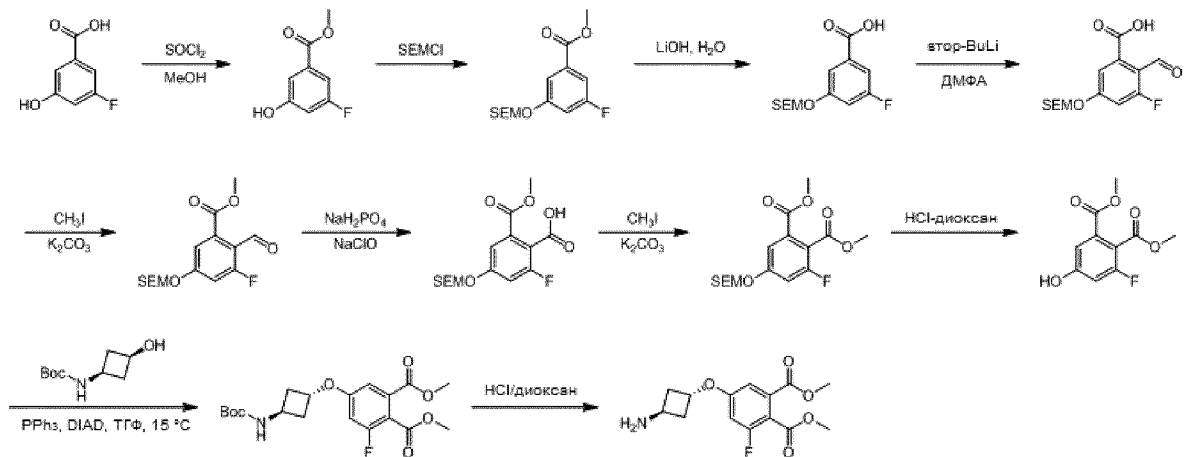
## [00197] Схема 7:



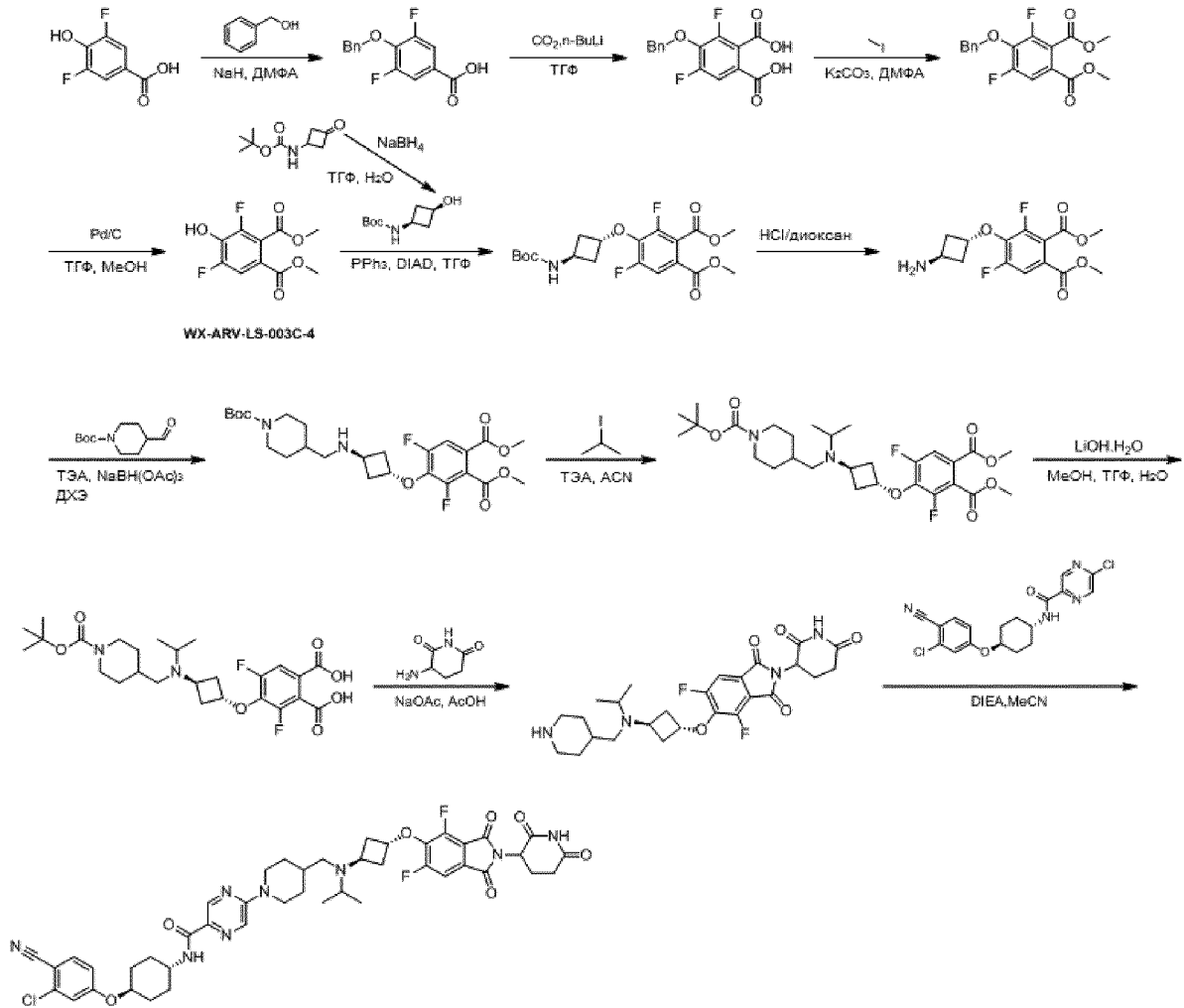
## [00198] Схема 8:



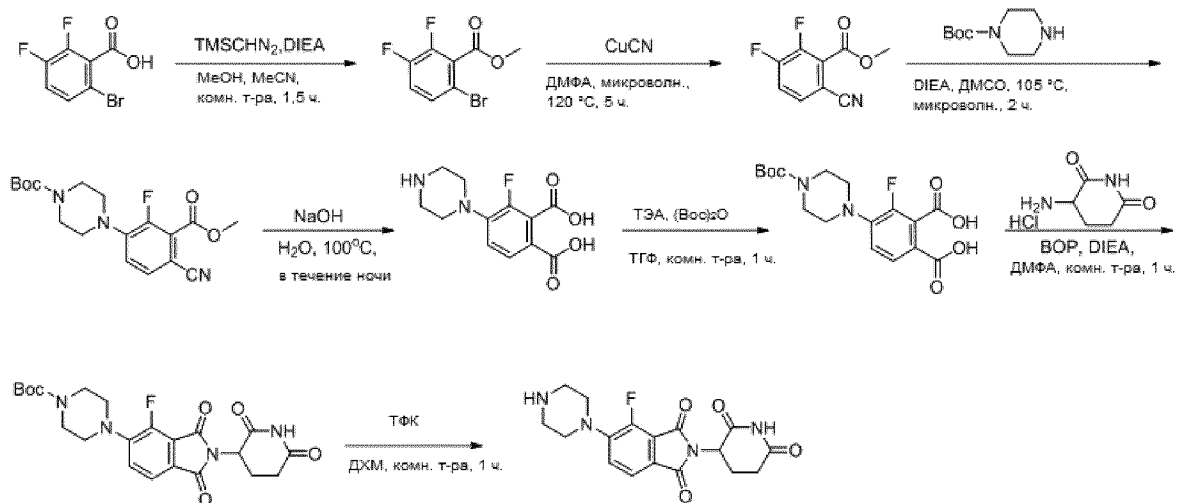
## [00199] Схема 9:



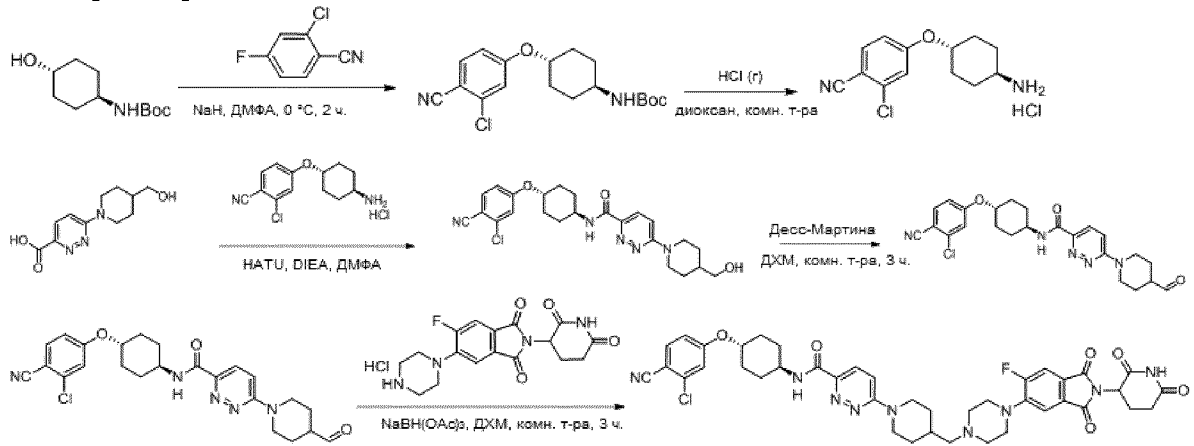
## [00200] Схема 10:



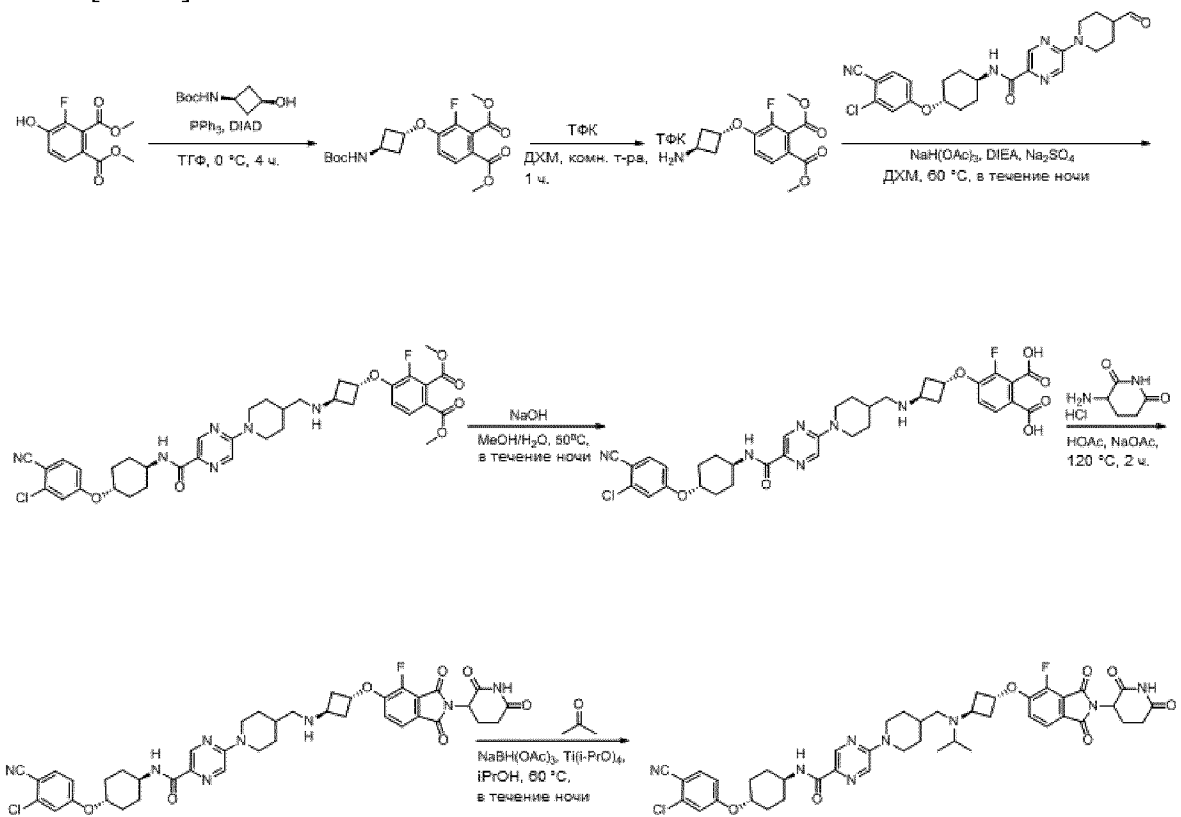
## [00201] Схема 11:



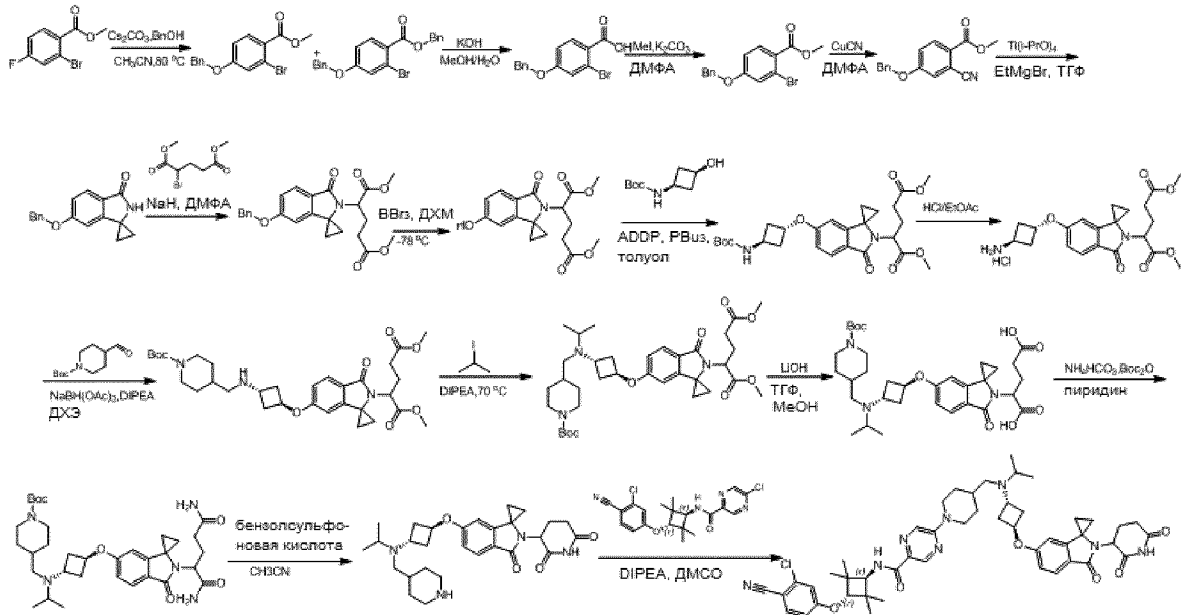
## [00202] Схема 12:



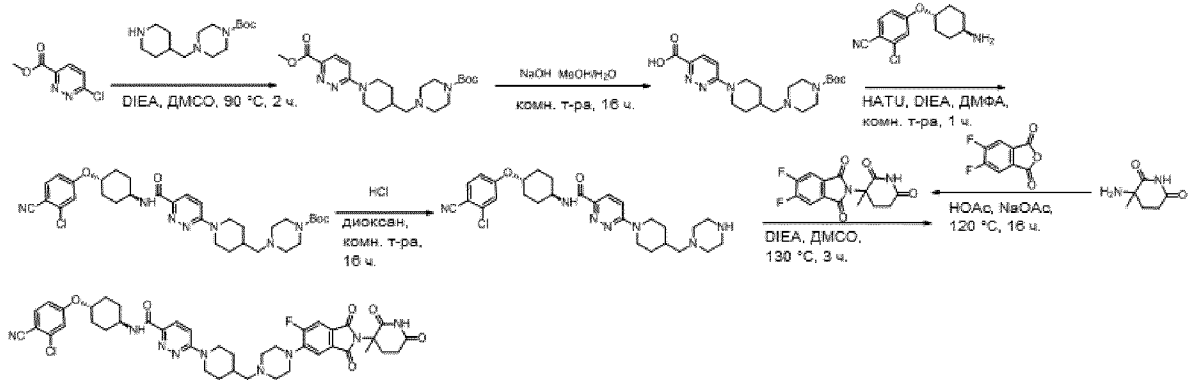
## [00203] Схема 13:



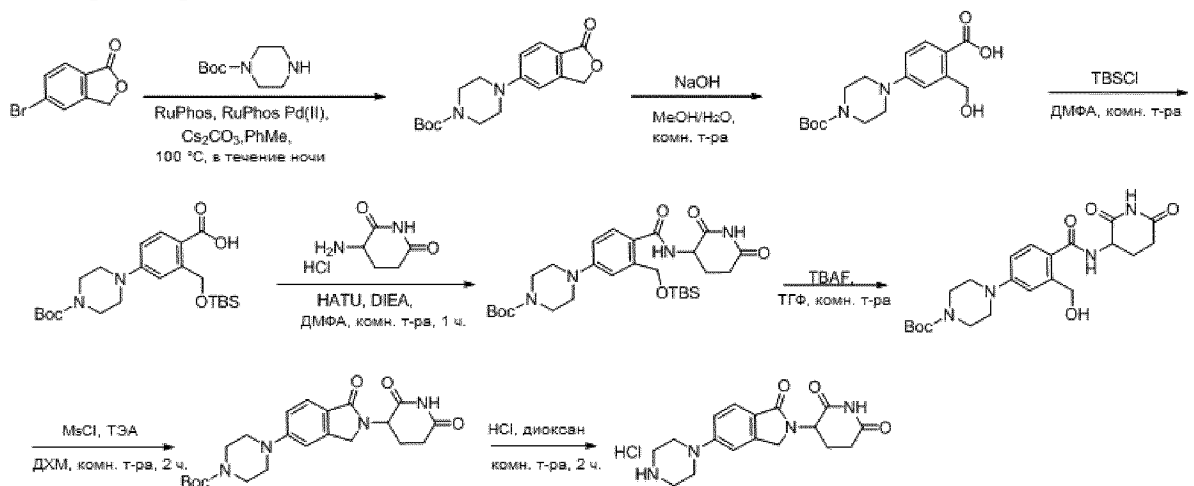
## [00204] Схема 14:



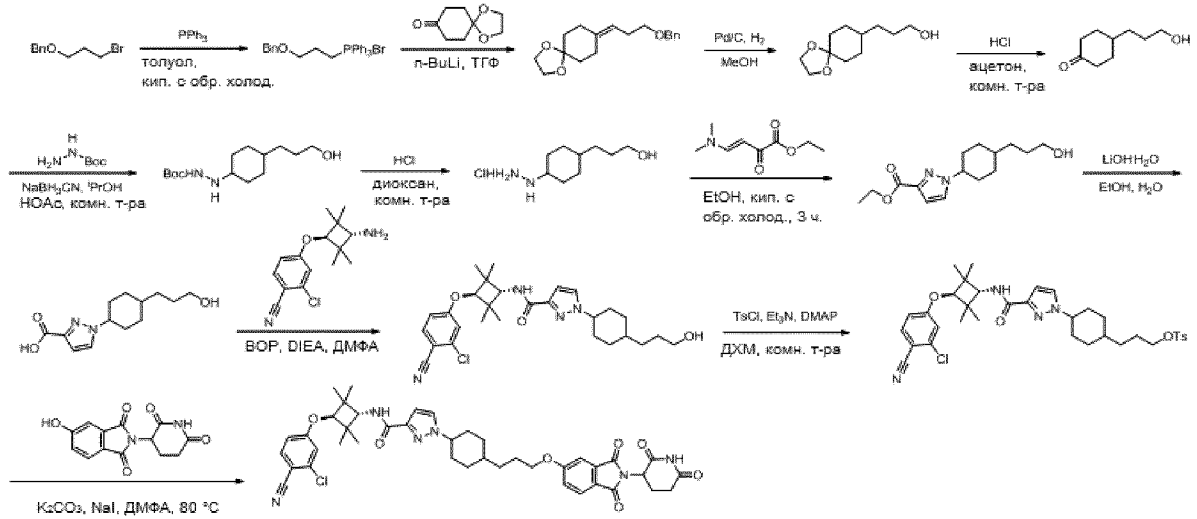
## [00205] Схема 15:



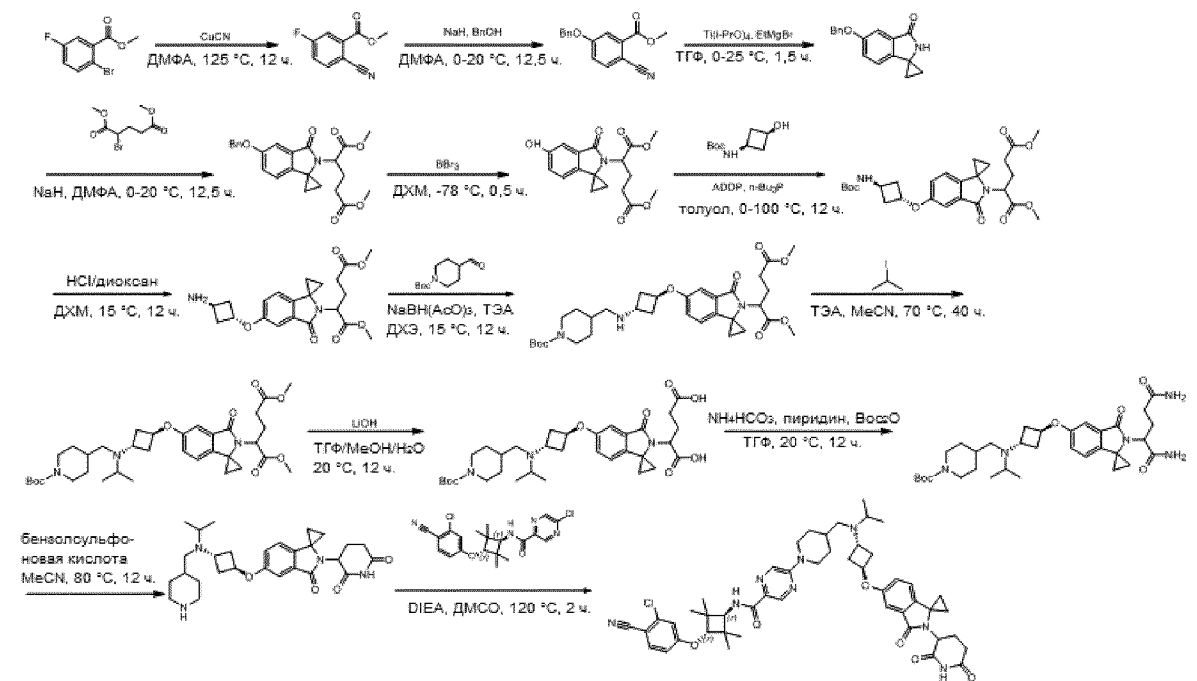
## [00206] Схема 16:



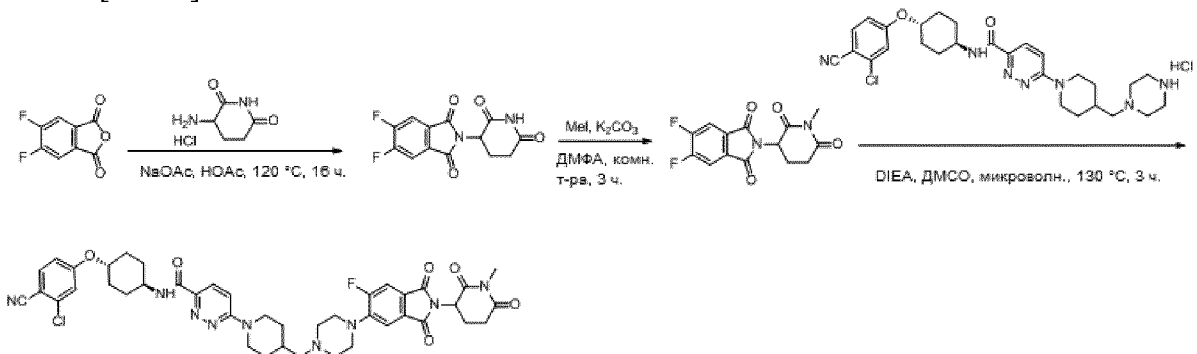
## [00207] Схема 17:



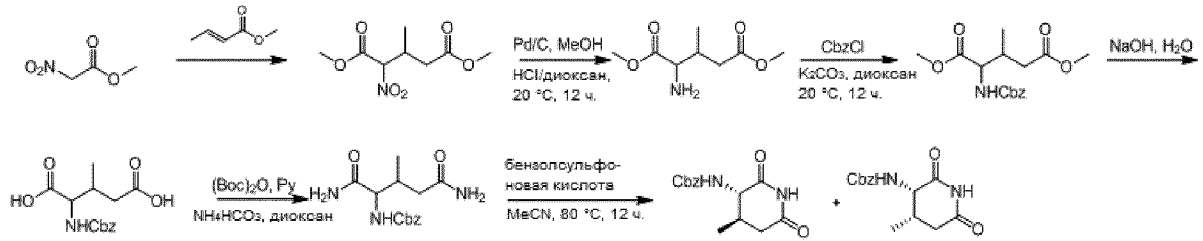
## [00208] Схема 18:



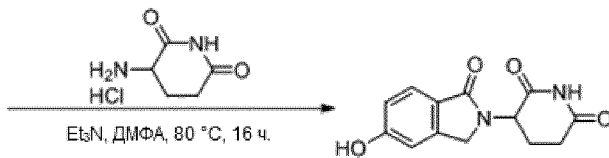
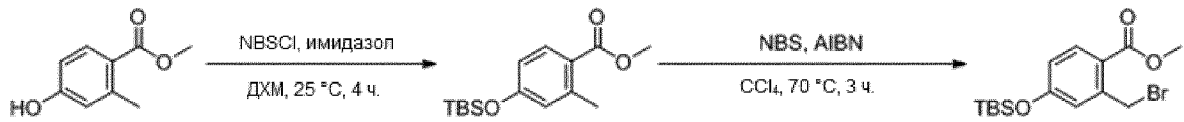
## [00209] Схема 19:



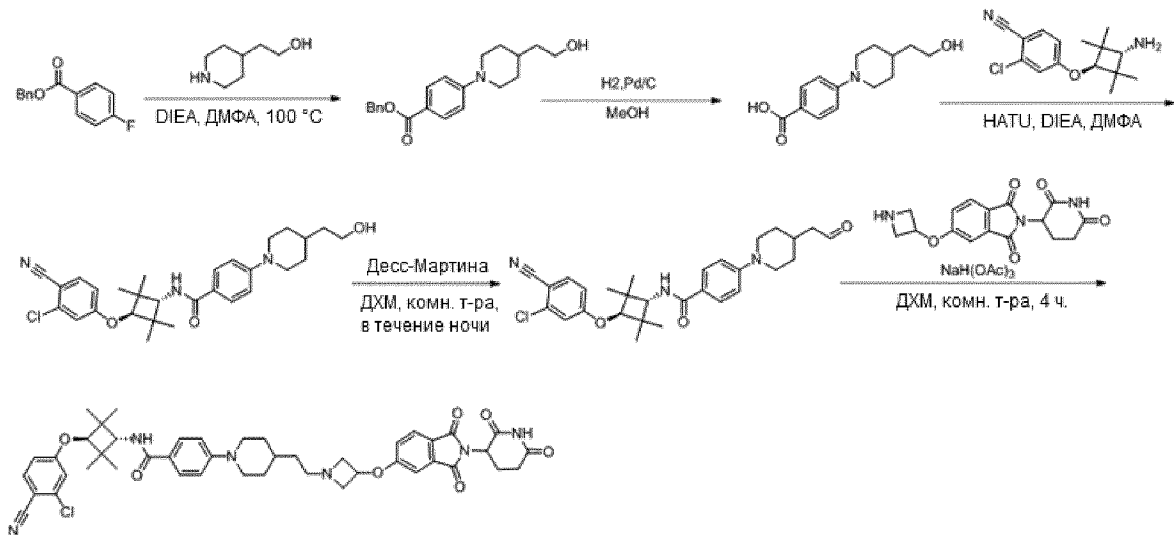
## [00210] Схема 20:



## [00211] Схема 21:

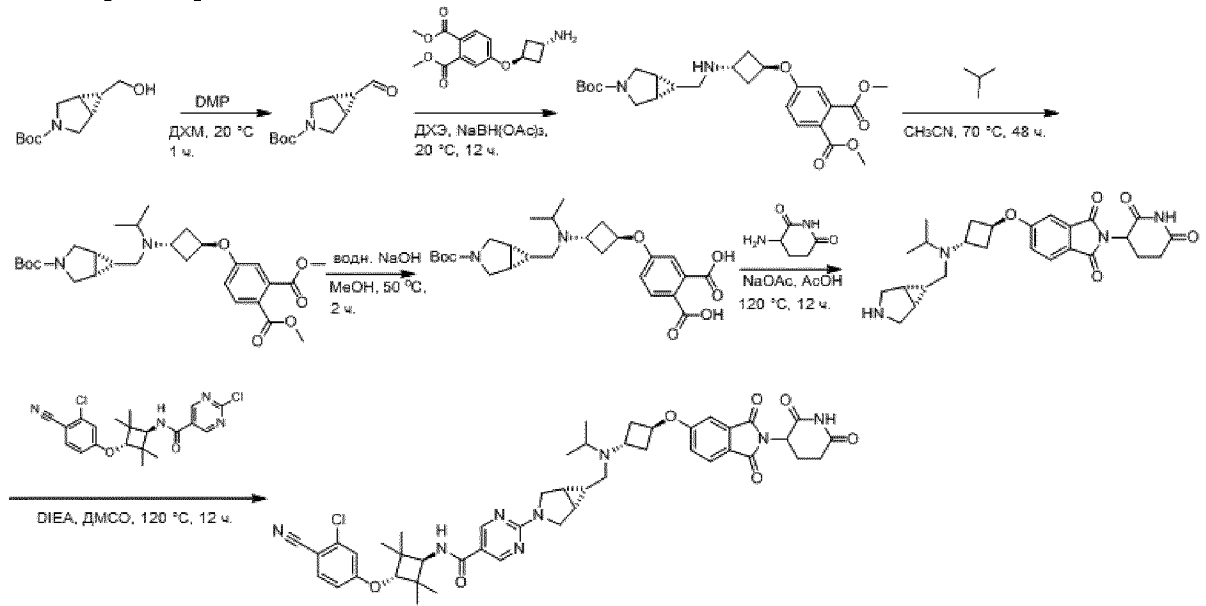


## [00212] Схема 22:

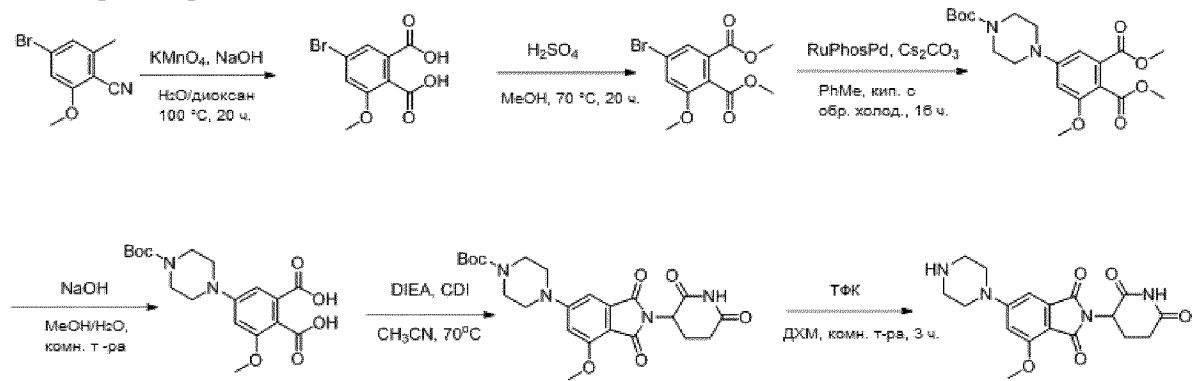




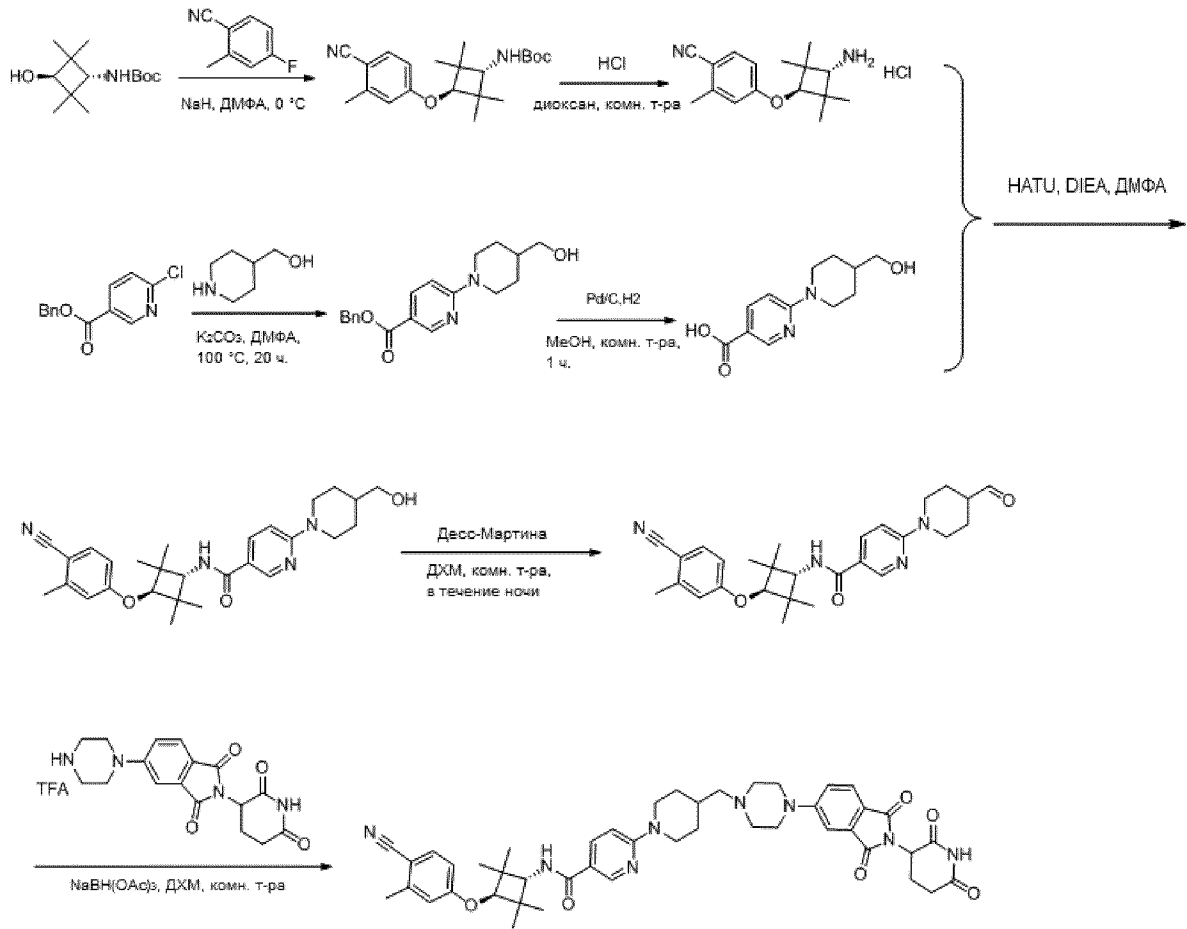
## [00213] Схема 23:



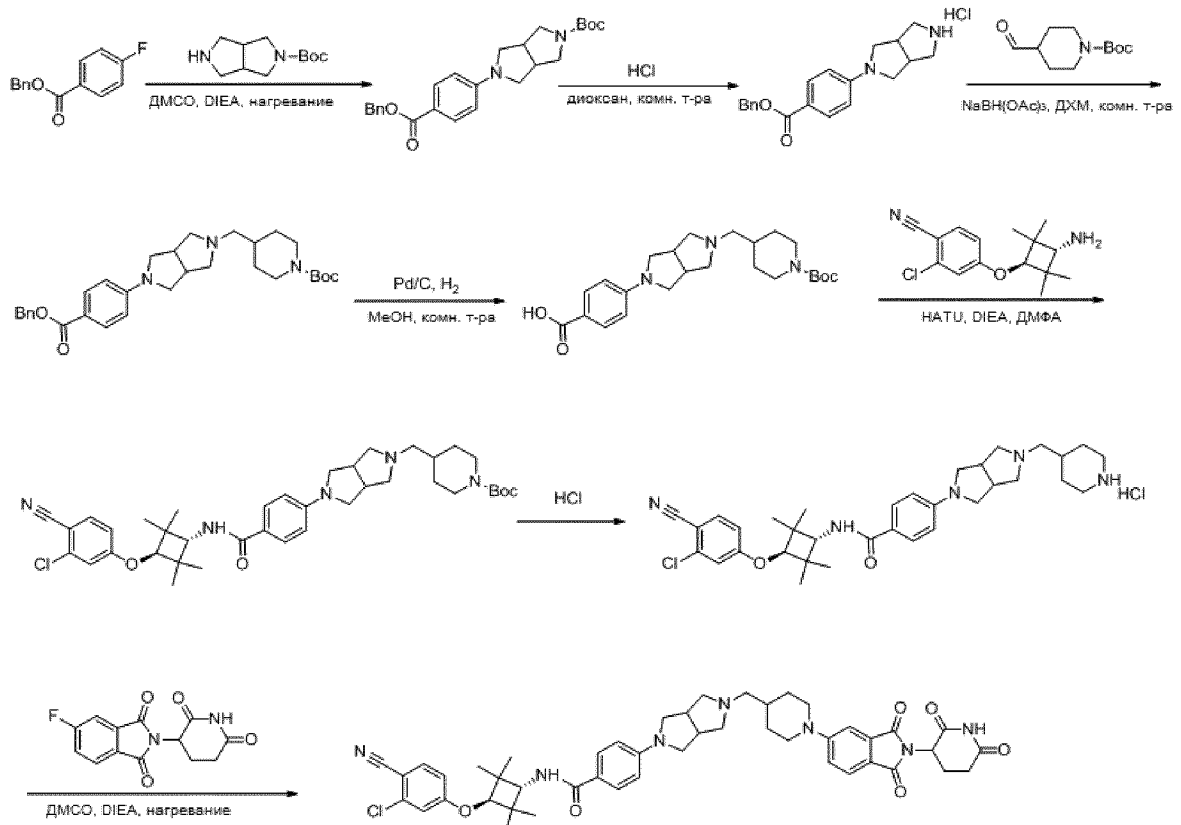
## [00214] Схема 24:



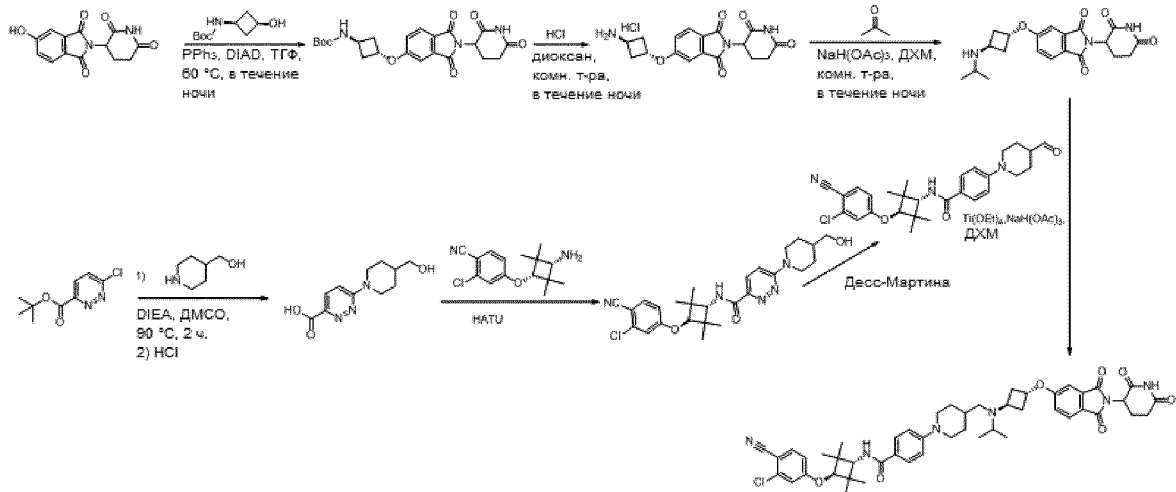
## [00215] Схема 25:



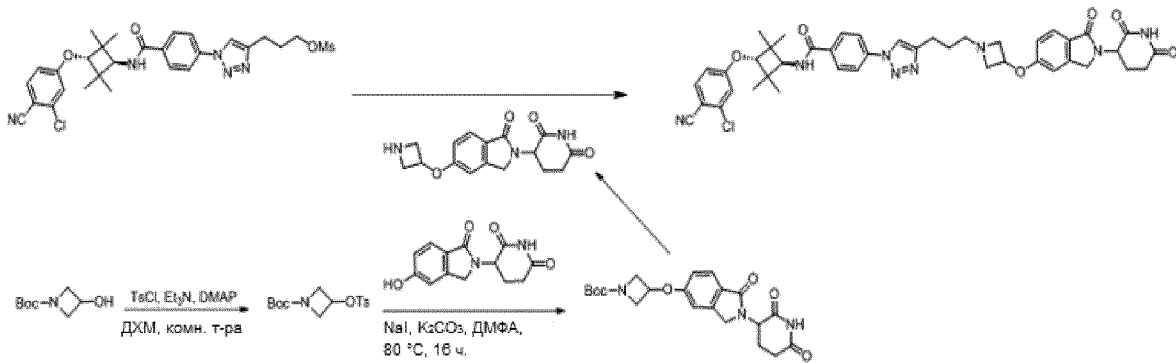
## [00216] Схема 26:



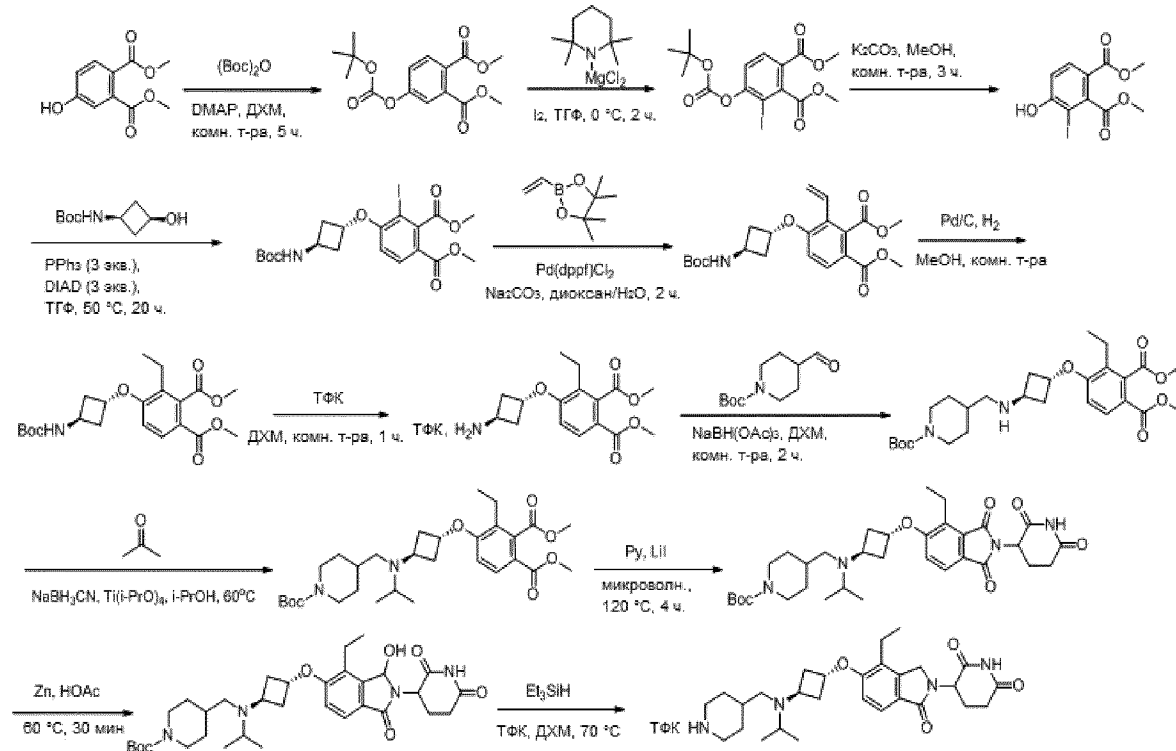
## [00217] Схема 27:



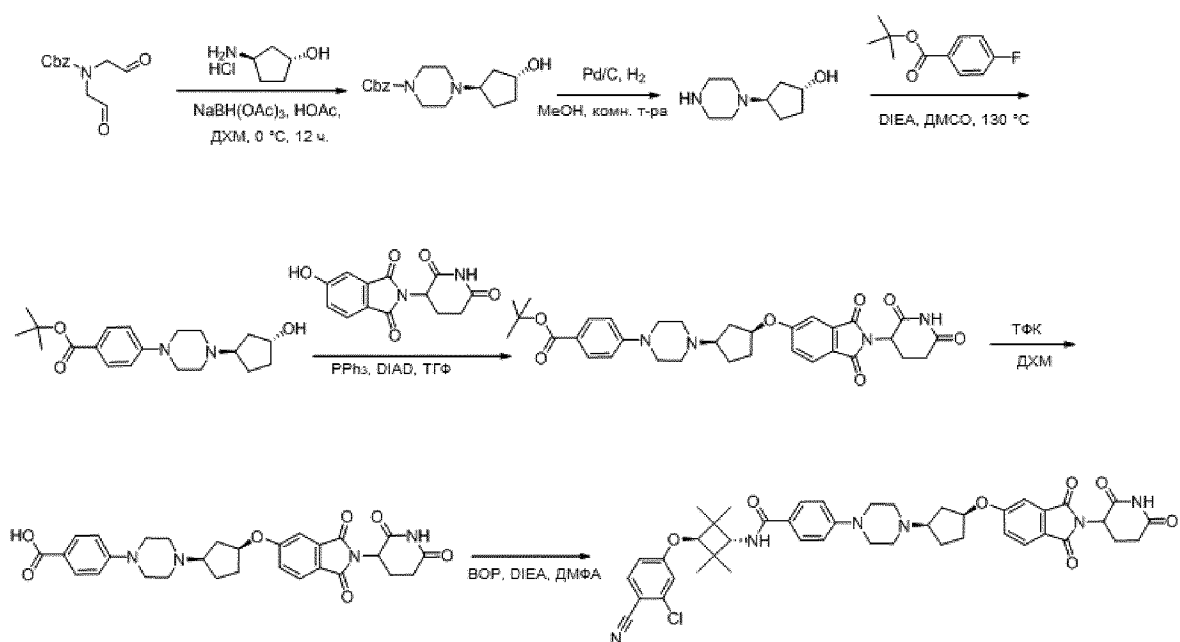
## [00218] Схема 28:



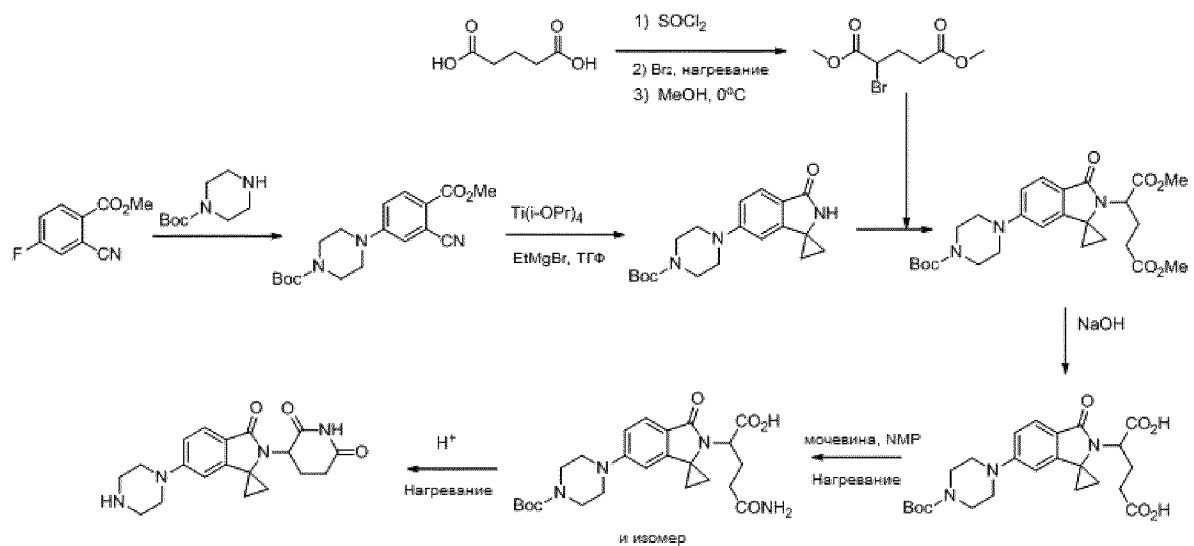
## [00219] Схема 29:



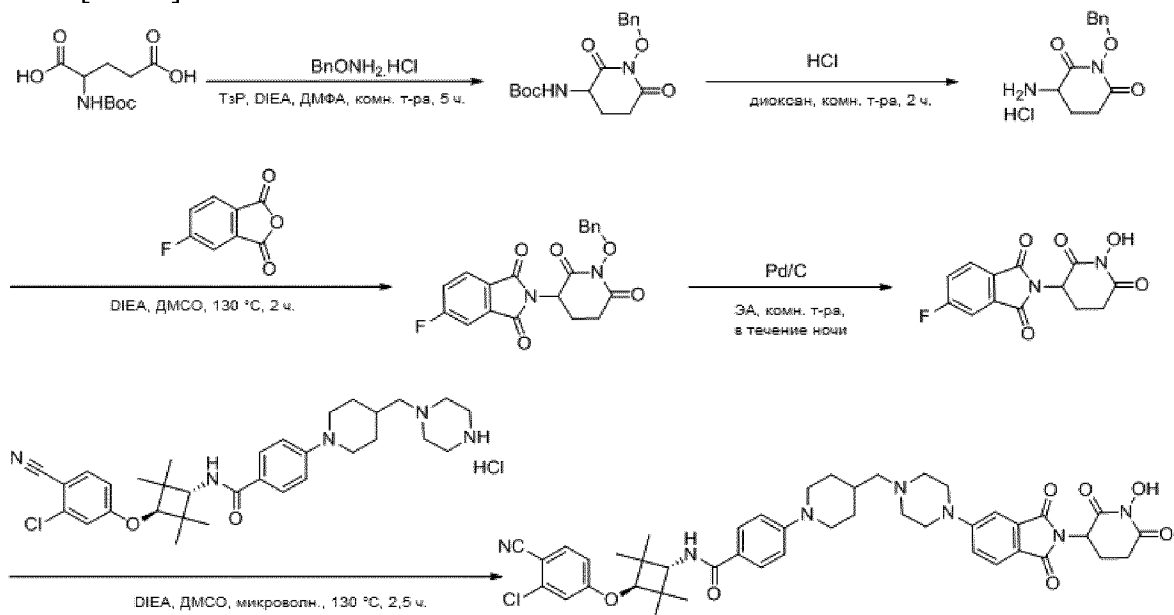
## [00220] Схема 30:



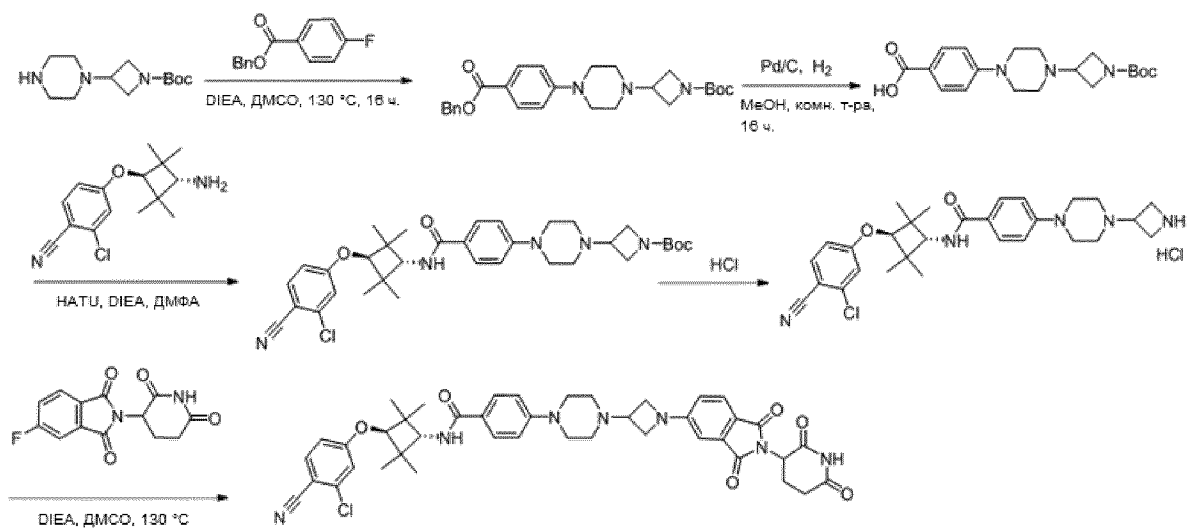
[00221] Схема 31:

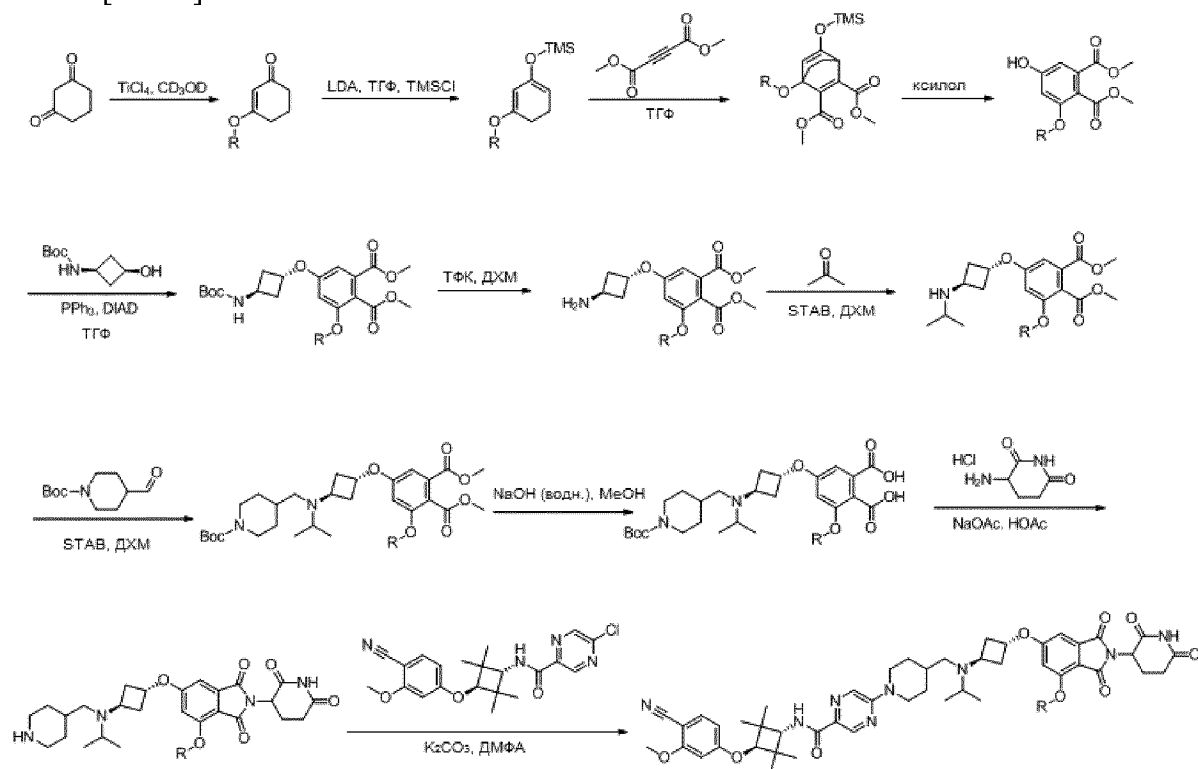
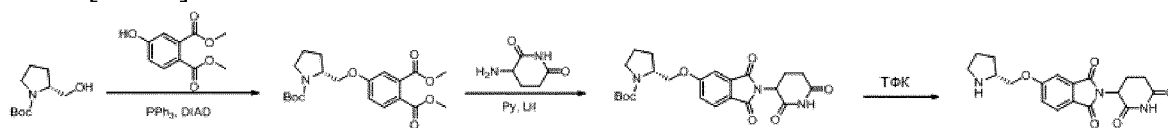
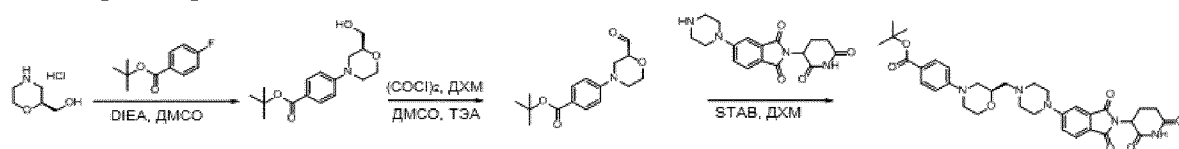
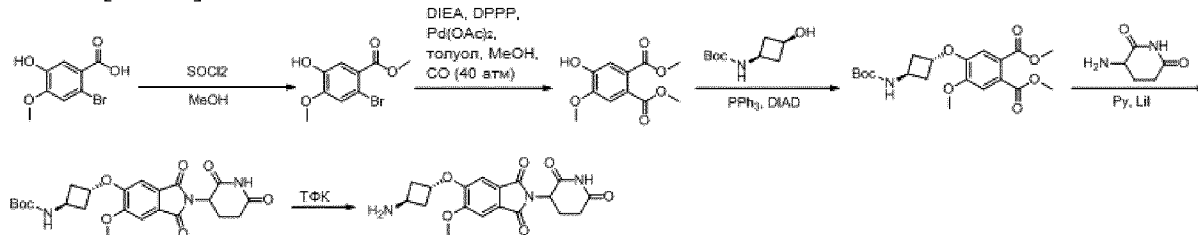


## [00222] Схема 32:



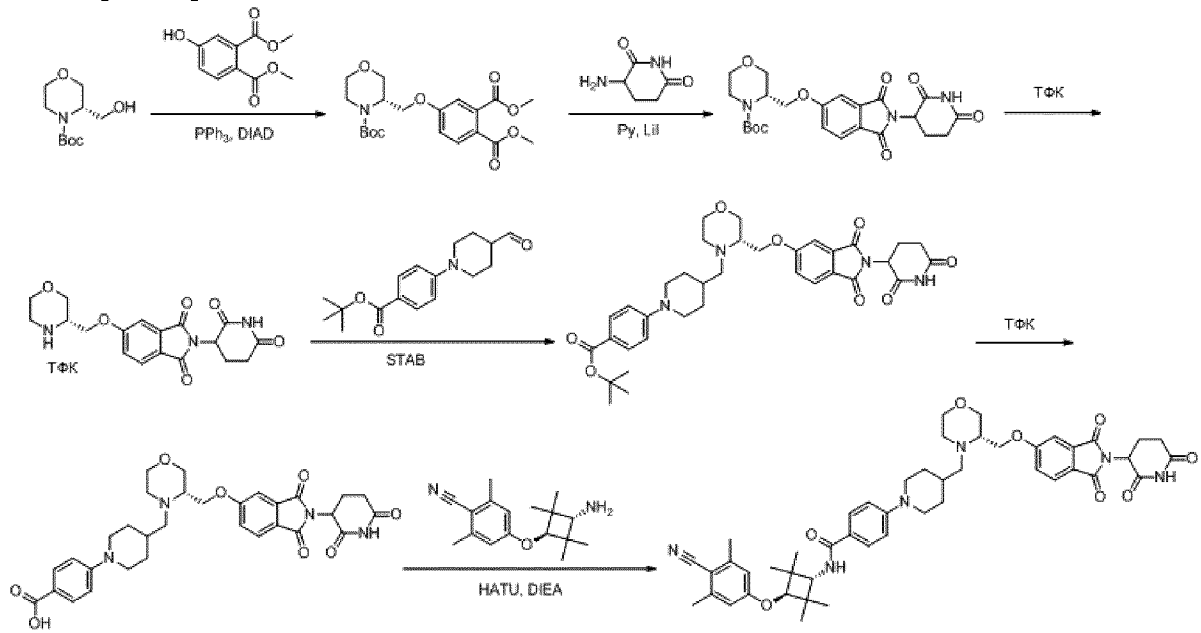
## [00223] Схема 33:



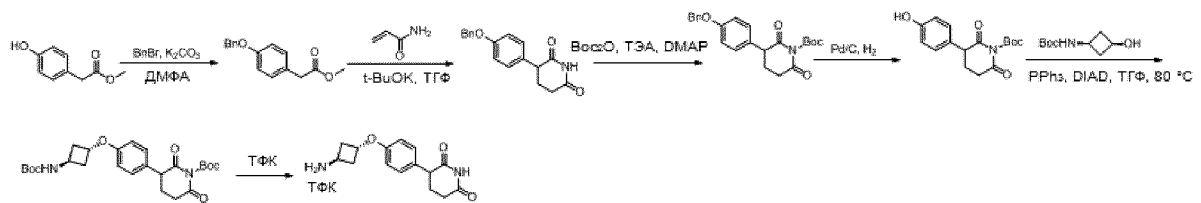
[00224] **Схема 34:**[00225] **Схема 36:**[00226] **Схема 38:**[00227] **Схема 39:**



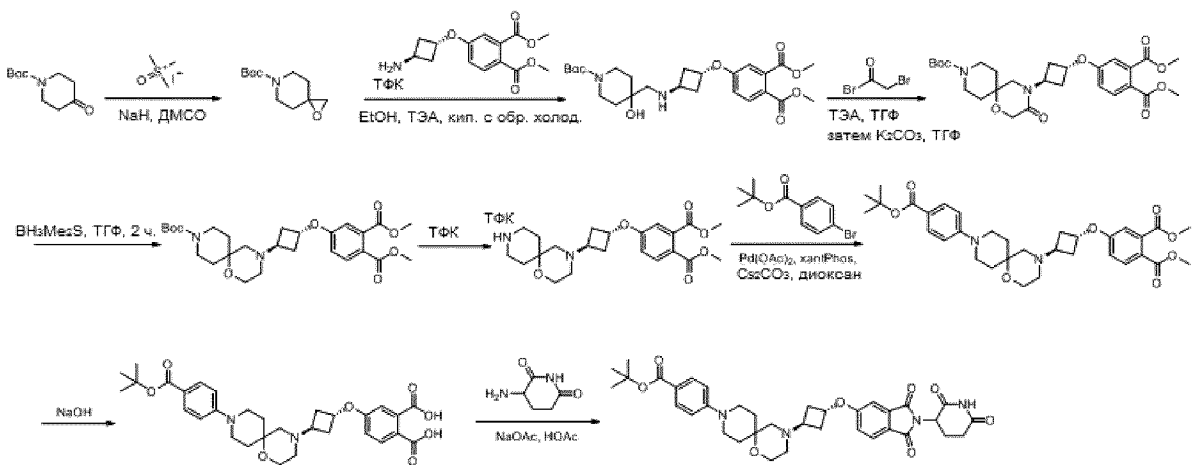
## [00231] Схема 43:



## [00232] Схема 44:

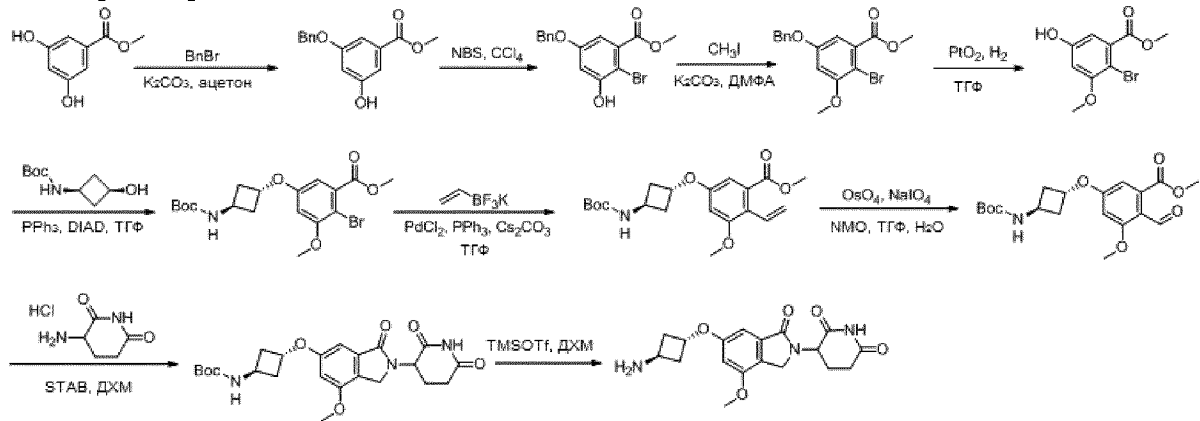


## [00233] Схема 45:

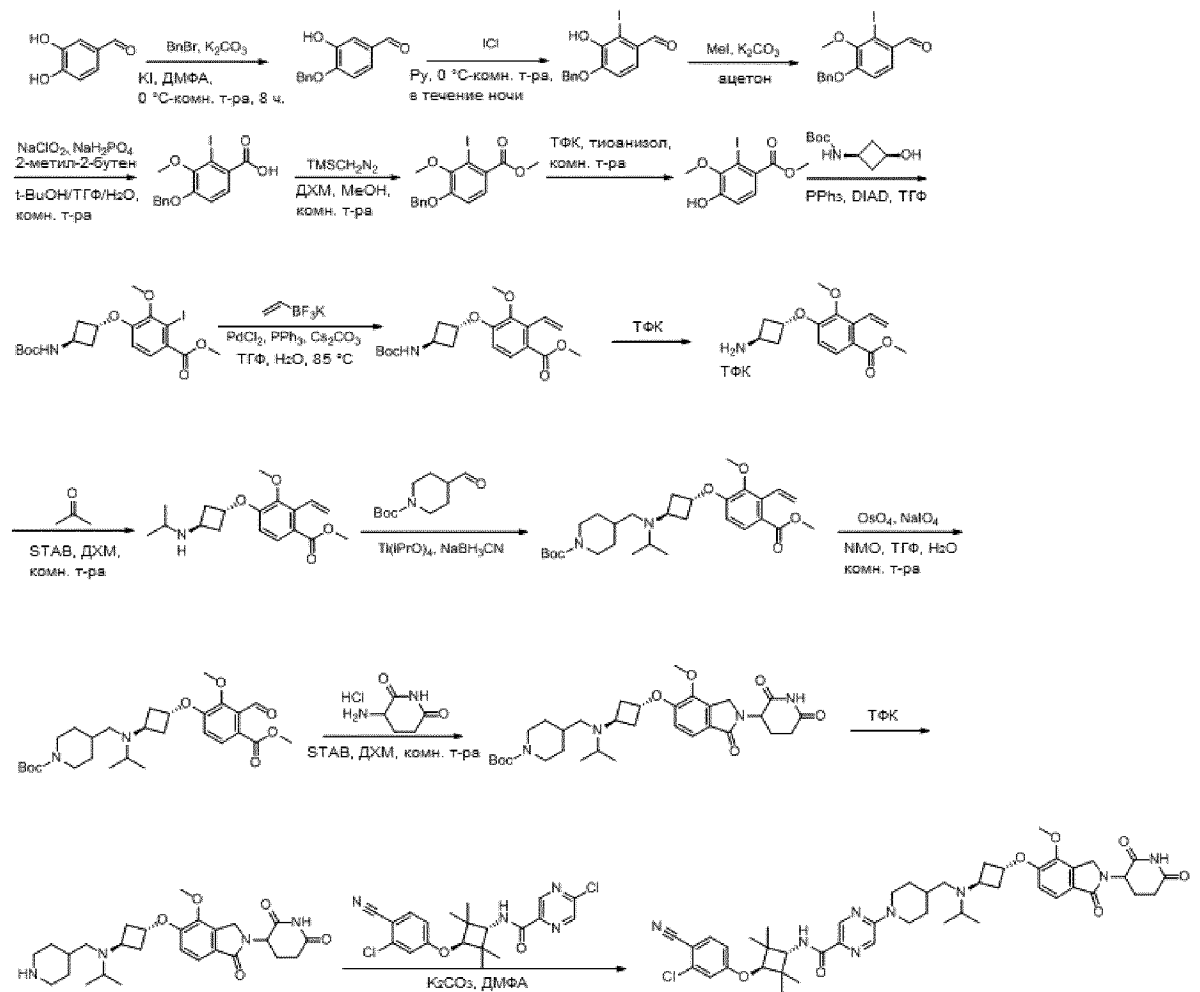




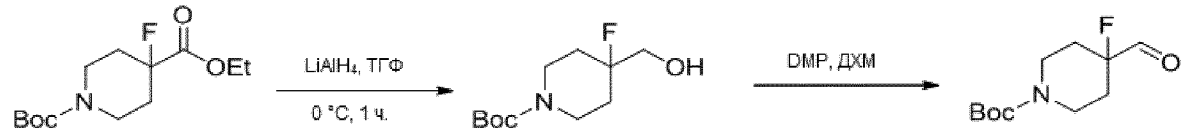
## [00234] Схема 46:



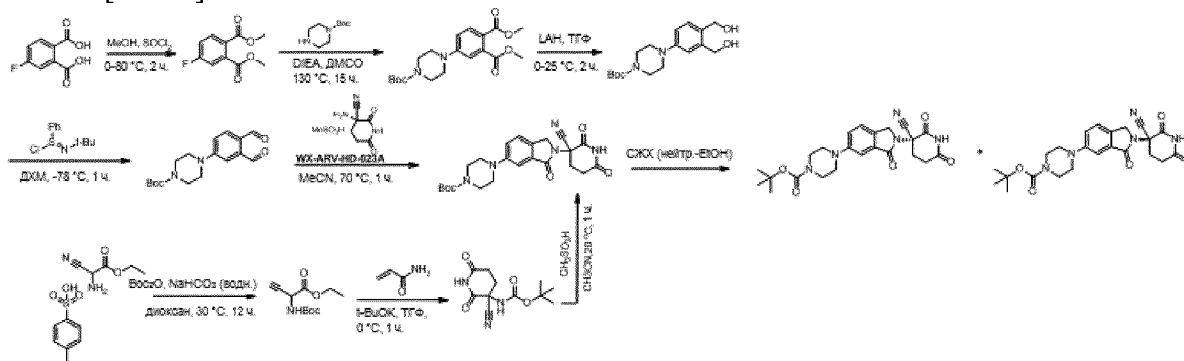
## [00235] Схема 47:



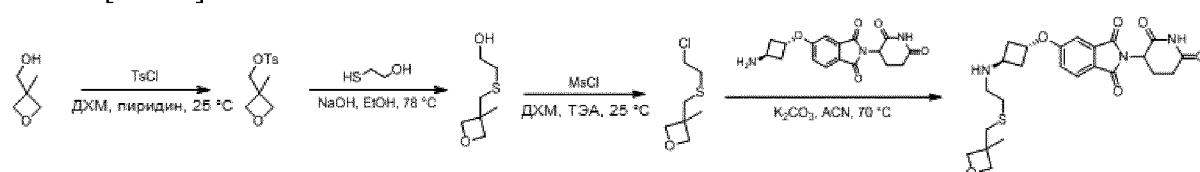
## [00236] Схема 48:



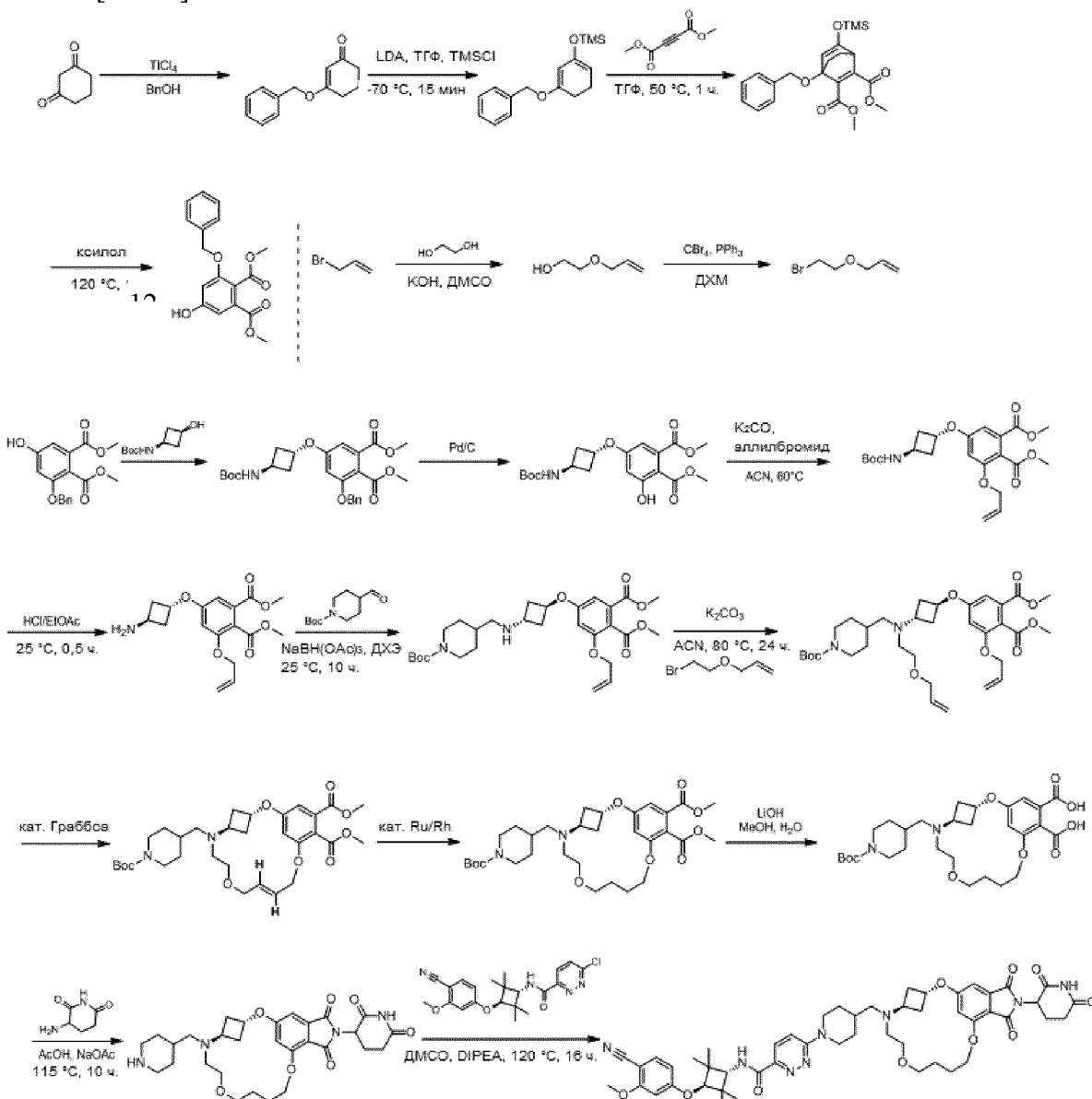
## [00237] Схема 49:



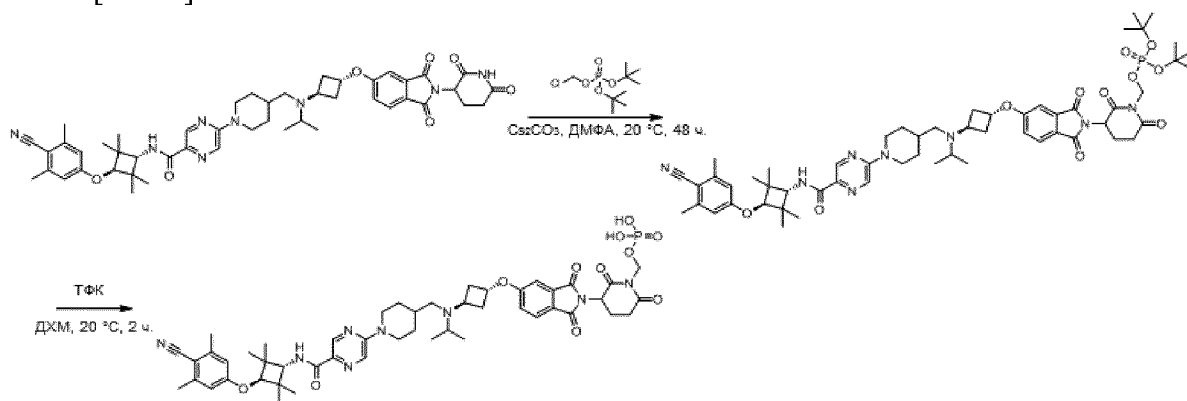
## [00238] Схема 50:



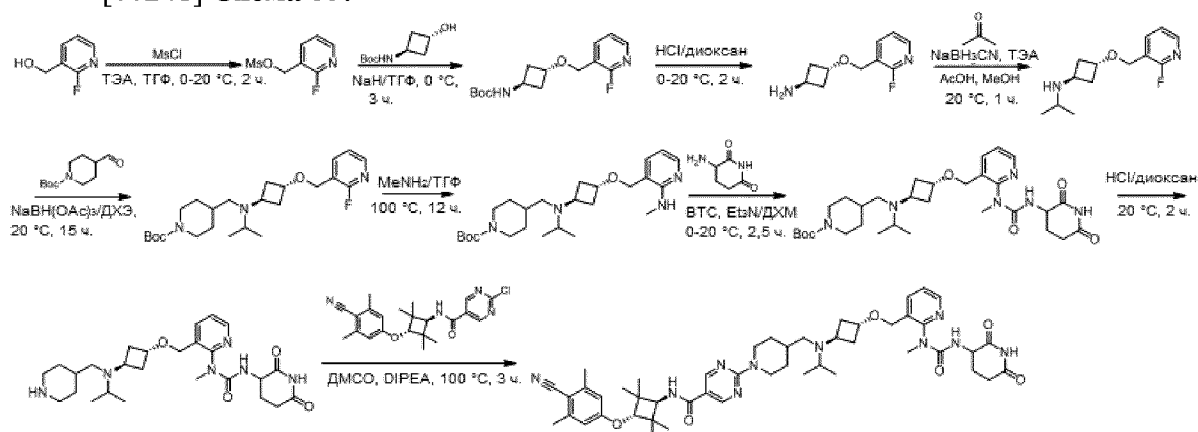
## [00239] Схема 51:



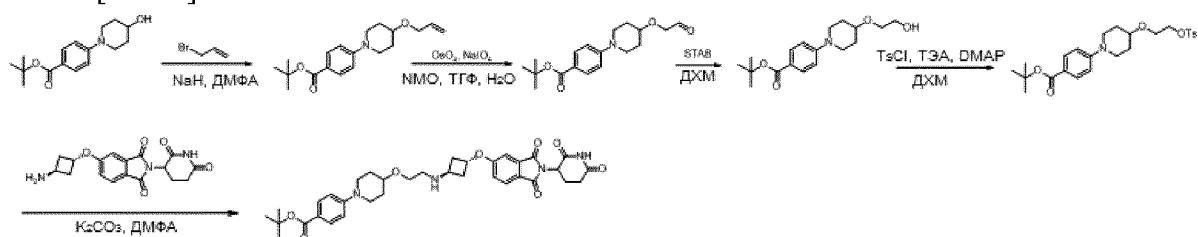
## [00240] Схема 52:



## [00241] Схема 53:

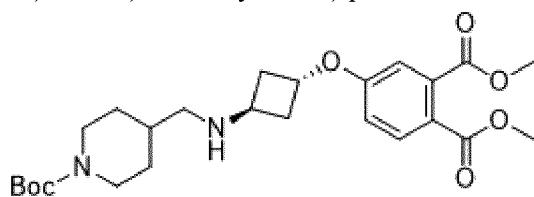


## [00242] Схема 54:



[00243] Пример синтеза иллюстративного соединения 147: N-((1*r*,3*r*)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((1*r*,3*r*)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(этил)амино)метил)пиперидин-1-ил)бензамид

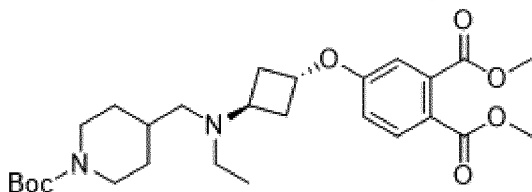
Стадия 1: Получение диметил-4-((1*r*,3*r*)-3-(((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)метил)амино)циклобутокси)фталата



Раствор диметил-4-(3-аминоциклобутокси)бензол-1,2-дикарбоксилата (6,00 г, 21,48 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (5,04 г, 23,63 ммоль, 1,10 экв.) в дихлорметане (50 мл) перемешивали при 20 °С в течение 10 часов. Затем в

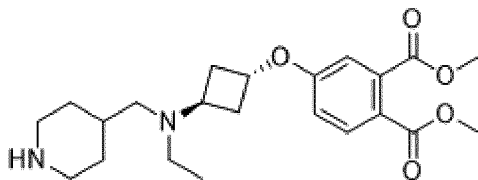
полученную смесь добавляли триацетоксиборгидрид натрия (13,66 г, 64,45 ммоль, 3,00 экв.) и перемешивали при 20 °С в течение 8 часов. Разбавляли реакционную смесь метанолом (60 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=от 1:1 до 0:1) с получением диметил-4-[3-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метиламино]циклобутокси]бензол-1,2-дикарбоксилата (9,00 г, 18,89 ммоль, выход 88%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 499,1  $[M+23]^+$ .

Стадия 2: Получение диметил-4-((1г,3г)-3-(((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)метил)(этил)амино)циклобутокси)фталата



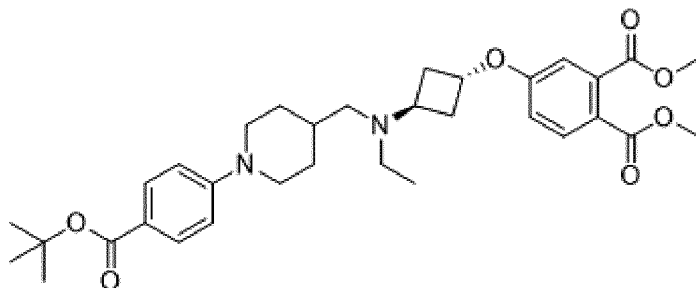
К раствору диметил-4-[3-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метиламино]циклобутокси]бензол-1,2-дикарбоксилата (2,80 г, 5,88 ммоль, 1,00 экв.) и иодэтана (3,67 г, 23,50 ммоль, 1,88 мл, 4,00 экв.) в ацетонитриле (30 мл) добавляли карбонат калия (2,84 г, 20,56 ммоль, 219,30 мкл, 3,50 экв.). Перемешивали смесь при 70°С в течение 5 часов. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением диметил-4-[3-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метилэтиламино]циклобутокси]бензол-1,2-дикарбоксилата (2,30 г, 4,56 ммоль, выход 78%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 505,4  $[M+1]^+$ ;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,80 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,93 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 6,87 (дд,  $J=8,6, 2,4$  Гц, 1H), 3,90 (д,  $J=18,4$  Гц, 6H), 3,49-3,41 (м, 1H), 2,69 (шс, 2H), 2,56 (к,  $J=6,8$  Гц, 2H), 2,37-2,23 (м, 4H), 2,17 (шд,  $J=6,4$  Гц, 2H), 1,76 (шд,  $J=12,4$  Гц, 2H), 1,61 (шс, 4H), 1,46 (с, 9H), 1,02 (шд,  $J=11,2$  Гц, 2H), 0,95 (шт,  $J=7,2$  Гц, 3H).

Стадия 3: Получение диметил-4-((1г,3г)-3-(этил(пиперидин-4-ил)метил)амино)циклобутокси)фталата



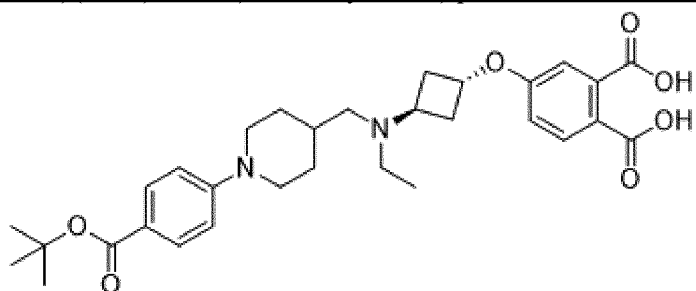
К раствору диметил-4-[3-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метилэтиламино]циклобутокси]бензол-1,2-дикарбоксилата (1,30 г, 2,58 ммоль, 1,00 экв.) в этилацетате (13 мл) добавляли хлороводород/этилацетат (4 М, 5 мл, 7,76 экв.). Перемешивали смесь при 25°С в течение 3 часов. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали при пониженном давлении с получением диметил-4-[3-[этил(4-пиперидилметил)амино]циклобутокси]бензол-1,2-дикарбоксилата (1,30 г, гидрохлоридная соль) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 405,3  $[M+1]^+$ .

Стадия 4: Получение диметил-4-((1г,3г)-3-(((1-(4-(трет-бутоксикарбонил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)(этил)амино)циклобутокси)фталата



К раствору диметил-4-[3-[этил(4-пиперидилметил)амино]циклобутокси]бензол-1,2-дикарбоксилата (1,30 г, 3,21 ммоль, 1,00 экв., гидрохлоридная соль) в диоксане (15 мл) добавляли трет-бутил-4-бромбензоат (991,63 мг, 3,86 ммоль, 1,20 экв.), ацетат палладия (II) (36,08 мг, 160,69 мкмоль, 0,05 экв.), ( $\pm$ )-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (200,12 мг, 321,39 мкмоль, 0,10 экв.) и карбонат цезия (3,66 г, 11,25 ммоль, 3,50 экв.). Перемешивали смесь при 110°C в течение 10 часов в атмосфере азота. Разбавляли реакционную смесь дихлорметаном (20 мл) и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением остатка. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=от 10:1 до 1:1) с получением диметил-4-[3-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метиламино]циклобутокси]бензол-1,2-дикарбоксилата (1,10 г, 1,89 ммоль, выход 59%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 581,4  $[M+1]^+$ ;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,77 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,69 (шд,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,06-7,01 (м, 1H), 6,99 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 6,92 (шд,  $J=8,8$  Гц, 2H), 4,81 (шс, 1H), 3,88 (шд,  $J=12,8$  Гц, 2H), 3,78 (д,  $J=7,2$  Гц, 6H), 3,42-3,36 (м, 1H), 2,80 (шт,  $J=11,6$  Гц, 2H), 2,30 (шд,  $J=6,4$  Гц, 2H), 2,16 (шд,  $J=6,4$  Гц, 4H), 1,99 (с, 2H), 1,79 (шд,  $J=11,6$  Гц, 2H), 1,50 (с, 9H), 1,23 (шс, 1H), 1,14-1,05 (м, 2H), 0,90 (шт,  $J=6,8$  Гц, 3H).

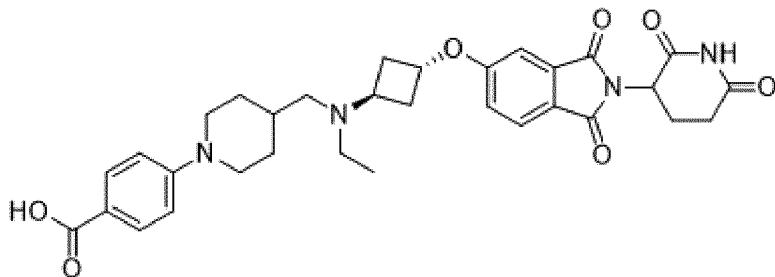
Стадия 5: Получение 4-((1г,3г)-3-(((1-(4-(трет-бутоксикарбонил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)(этил)амино)циклобутокси)фталевой кислоты



К раствору диметил-4-[3-[[1-(4-трет-бутоксикарбонилфенил)-4-пиперидил]метилэтиламино]циклобутокси]бензол-1,2-дикарбоксилата (1,10 г, 1,89 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (12 мл) и воде (3 мл) добавляли гидроксид лития (357,67 мг, 8,52 ммоль, 4,50 экв.). Перемешивали смесь при 40°C в течение 2,5 часа. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Разбавляли остаток водой (20 мл) и нейтрализовали хлористоводородной кислотой (1 М) до pH=3~4. Затем экстрагировали смесь этилацетатом (80 мл). Сушили органический слой над безводным сульфатом натрия,

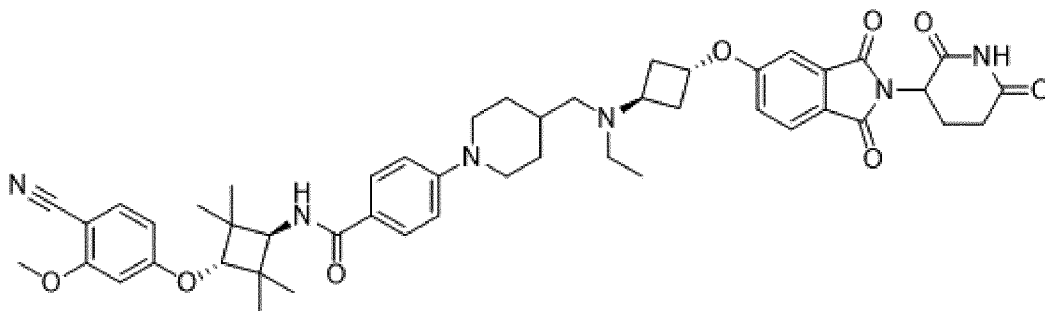
фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[3-[[1-(4-трет-бутоксикарбонилфенил)-4-пиперидил]метилэтиламино]циклобутокси]фталевой кислоты (1,00 г, 1,81 ммоль, выход 95%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 553,2  $[M+1]^+$ .

Стадия 6: Получение 4-(4-(((1*r*,3*r*)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(этил)амино)метил)пиперидин-1-ил)бензойной кислоты



К раствору 4-[3-[[1-(4-трет-бутоксикарбонилфенил)-4-пиперидил]метилэтиламино]циклобутокси]фталевой кислоты (1,00 г, 1,81 ммоль, 1,00 экв.) и 3-аминопиперидин-2,6-диола (327,60 мг, 1,99 ммоль, 1,10 экв., гидрохлоридная соль) в уксусной кислоте (10 мл) добавляли ацетат натрия (445,29 мг, 5,43 ммоль, 3,00 экв.). Перемешивали смесь при 110°C в течение 8 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток жидкостной хроматографией среднего давления (условия с формиатом) с получением 4-[4-[[[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]оксициклобутил]этиламино]метил]-1-пиперидил]бензойной кислоты (640,00 мг, 1,09 ммоль, выход 60%) в виде черно-коричневого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 589,1  $[M+1]^+$ ;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,10 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,83 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,74 (д,  $J=9,2$  Гц, 2H), 7,29-7,23 (м, 2H), 6,93 (д,  $J=9,2$  Гц, 2H), 5,11 (дд,  $J=12,8, 5,2$  Гц, 1H), 4,98-4,89 (м, 1H), 3,90 (шд,  $J=12,8$  Гц, 2H), 3,45 (тд,  $J=14,8, 7,6$  Гц, 2H), 2,94-2,86 (м, 1H), 2,86-2,78 (м, 2H), 2,61-2,52 (м, 3H), 2,38 (тд,  $J=13,6, 6,8$  Гц, 2H), 2,27-2,15 (м, 4H), 2,09-2,00 (м, 1H), 1,81 (шд,  $J=11,2$  Гц, 2H), 1,66 (шс, 1H), 1,19-1,07 (м, 2H), 0,92 (т,  $J=7,2$  Гц, 3H).

Стадия 7: Получение N-((1*r*,3*r*)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((1*r*,3*r*)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(этил)амино)метил)пиперидин-1-ил)бензамида

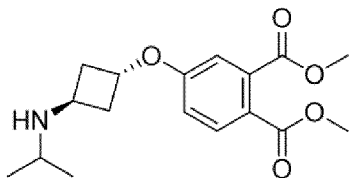


К раствору 4-[4-[[[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]оксициклобутил]этиламино]метил]-1-пиперидил]бензойной кислоты (0,20 г, 339,76

мкмоль, 1,00 экв.) в N, N-диметилформамиде (2 мл) добавляли гидроксibenзотриазол (59,68 мг, 441,69 мкмоль, 1,30 экв.), диизопропилэтиламин (219,55 мг, 1,70 ммоль, 295,89 мкл, 5,00 экв.), гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (84,67 мг, 441,69 мкмоль, 1,30 экв.) и 4-(3-амино-2,2,4,4-тетраметилциклобутокси)-2-метокси-бензонитрил (105,60 мг, 339,76 мкмоль, 1,00 экв., гидрохлоридная соль). Перемешивали смесь при 20°C в течение 10 часов. Фильтровали реакцию смесь с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением N-[3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-4-[4-[[[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]оксициклобутил]этиламино]метил]-1-пиперидил]бензамида (159,40 мг, 174,14 мкмоль, выход 51%, чистота 97%, формиат) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 845,4 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,10 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,83 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,64 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,47 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,29-7,23 (м, 2H), 6,95 (д, J=9,2 Гц, 2H), 6,64 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,54 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 5,11 (дд, J=12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,94 (шс, 1H), 4,27 (с, 1H), 4,05 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,86 (шд, J=12,8 Гц, 2H), 3,42 (шс, 2H), 2,91-2,85 (м, 1H), 2,78 (шт, J=11,6 Гц, 2H), 2,61 (шс, 1H), 2,57 (шс, 1H), 2,55 (шд, J=7,2 Гц, 2H), 2,41-2,33 (м, 2H), 2,24-2,17 (м, 4H), 2,09-2,00 (м, 1H), 1,81 (шд, J=11,6 Гц, 2H), 1,64 (шс, 1H), 1,22 (с, 6H), 1,16 (шс, 1H), 1,14 (с, 6H), 0,92 (т, J=7,2 Гц, 3H).

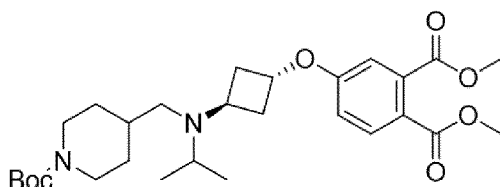
[00244] **Пример синтеза иллюстративного соединения 104: N-(((1*r*,3*r*)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((1*r*,3*r*)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)оксициклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)бензамид**

Стадия 1: Получение диметил-4-((1*r*,3*r*)-3-(изопропиламино)циклобутокси)фталата



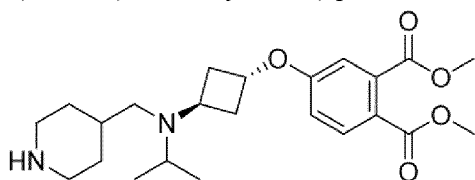
К раствору диметил-4-(3-аминоциклобутокси)бензол-1,2-дикарбоксилата (13,00 г, 46,55 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорэтане (130 мл) добавляли ацетон (7,90 г, 136,02 ммоль, 2,92 экв.) при 20 °С. Перемешивали смесь при 20 °С в течение 15 часов. В полученную смесь добавляли ацетат боргидрида натрия (29,60 г, 139,64 ммоль, 3,00 экв.) при 20 °С. Затем перемешивали смесь при 20 °С в течение 16 часов. Гасили смесь метанолом (100 мл) и перемешивали в течение 2 часов. Затем фильтровали смесь и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением остатка. Растворяли остаток в дихлорметане (100 мл) и отделяли белое твердое вещество. Затем фильтровали раствор в форме суспензии с получением диметил-4-[3-(изопропиламино)циклобутокси]бензол-1,2-дикарбоксилата (15,00 г) в виде светло-красного маслянистого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 322,2 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадия 2: Получение диметил-4-((1*r*,3*r*)-3-(((1-трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)метил)(изопропил)амино)циклобутокси)фталата



К раствору диметил-4-[3-(изопропиламино)циклобутокси]бензол-1,2-дикарбоксилата (15,00 г, 46,68 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорэтано (150 мл) добавляли трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (11,95 г, 56,01 ммоль, 1,20 экв.) при 20°C в течение 20 часов. В полученную смесь добавляли ацетат боргидрида натрия (34,62 г, 163,36 ммоль, 3,50 экв.). Затем перемешивали смесь при 20°C в течение 15 часов. Гасили смесь метанолом (150 мл) и фильтровали раствор в форме суспензии. Затем концентрировали фильтрат с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат=от 3:1 до 0:1) с получением диметил-4-[3-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метилизопропиламино]циклобутокси]бензол-1,2-дикарбоксилата (16,40 г, 31,62 ммоль, выход 68%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 519,2  $[M+1]^+$ ;  $^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,73-7,79 (м, 1H), 7,00-7,05 (м, 1H), 6,97-6,99 (м, 1H), 4,77 (т,  $J=6,0$  Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,54-3,68 (м, 1H), 3,33 (с, 2H), 2,80-2,93 (м, 1H), 2,57-2,74 (м, 2H), 2,28-2,40 (м, 2H), 2,19 (д,  $J=6,8$  Гц, 2H), 2,08-2,17 (м, 2H), 1,69 (д,  $J=11,2$  Гц, 2H), 1,60 (д,  $J=12,4$  Гц, 1H), 1,42-1,52 (м, 1H), 1,38 (с, 9H), 0,92-1,00 (м, 1H), 0,90 (с, 3H), 0,88 (с, 3H).

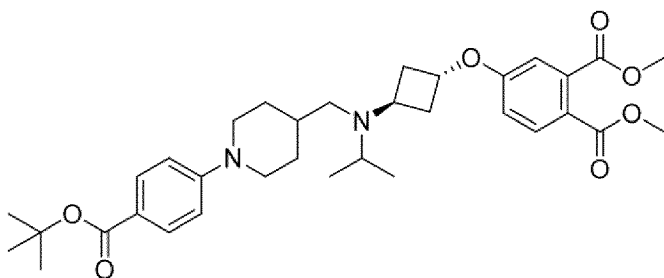
Стадия 3: Получение диметил-4-((1г,3г)-3-(изопропил(пиперидин-4-илметил)амино)циклобутокси)фталата



К раствору диметил-4-[3-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метилизопропиламино]циклобутокси]бензол-1,2-дикарбоксилата (850,00 мг, 1,64 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (8 мл) добавляли хлороводород/этилацетат (4 М, 4,25 мл, 10,37 экв.). Перемешивали смесь при 20°C в течение 2 часов. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении с получением диметил-4-[3-[(изопропил(4-пиперидилметил)амино)циклобутокси]бензол-1,2-дикарбоксилата (830,00 мг, гидрохлоридная соль) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 419,3  $[M+1]^+$ .

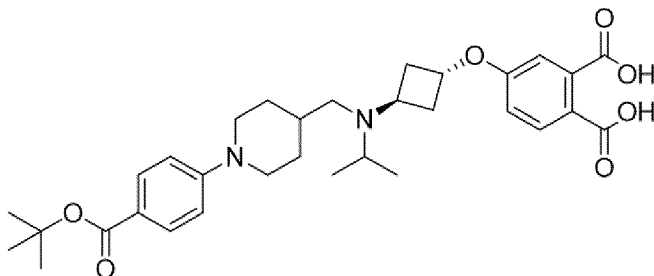
Стадия 4: Получение диметил-4-((1г,3г)-3-(((1-(4-(трет-бутоксикарбонил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)(изопропил)амино)циклобутокси)фталата





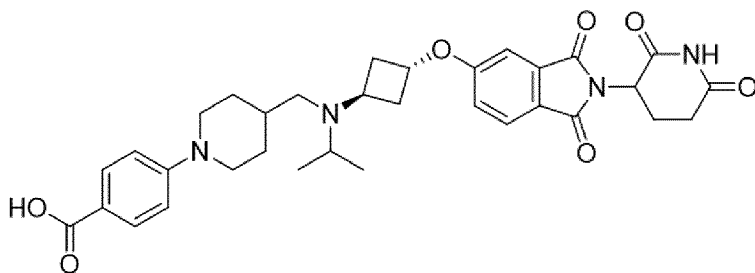
К раствору диметил-4-[3-[изопропил(4-пиперидилметил)амино]циклобутокси]бензол-1,2-дикарбоксилата (350,00 мг, 0,77 ммоль, 1,00 экв., гидрохлоридная соль) в диоксане (7 мл) добавляли трет-бутил-4-бромбензоат (237,35 мг, 0,92 ммоль, 1,20 экв.), ацетат палладия (II) (8,64 мг, 0,04 мкмоль, 0,05 экв.), бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (47,90 мг, 0,08 мкмоль, 0,10 экв.) и карбонат цезия (877,23 мг, 2,69 ммоль, 3,50 экв.). Полученную смесь три раза продували и дегазировали азотом. Затем перемешивали смесь при 110°C в течение 10 часов. Разбавляли реакционную смесь дихлорметаном (10 мл) и фильтровали. Сушили фильтрат над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной тонкослойной хроматографией (силикагель, петролейный эфир:этилацетат=1:1) с получением диметил-4-[3-[[1-(4-tert-бутоксикарбонилфенил)-4-пиперидил]метилизопропиламино]циклобутокси]бензол-1,2-дикарбоксилата (190,00 мг, 0,32 ммоль, выход 42%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 595,2  $[M+1]^+$ .

Стадия 5: Получение 4-((1r,3r)-3-(((1-(4-(tert-бутоксикарбонил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)(изопропил)амино)циклобутокси)фталевой кислоты



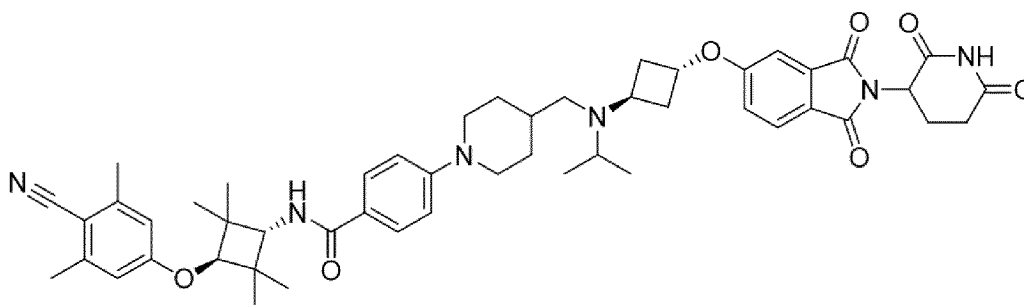
К раствору диметил-4-[3-[[1-(4-tert-бутоксикарбонилфенил)-4-пиперидил]метилизопропиламино]циклобутокси]бензол-1,2-дикарбоксилата (300,00 мг, 0,50 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (3 мл) и воде (1 мл) добавляли гидроксид лития (95,25 мг, 2,27 ммоль, 4,50 экв.). Перемешивали смесь при 50°C в течение 4 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Разбавляли остаток водой (15 мл) и нейтрализовали хлористоводородной кислотой (1 М) до pH=3~4. Экстрагировали смесь этилацетатом (25 мл). Сушили органический слой над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением диметил-4-[3-[[1-(4-tert-бутоксикарбонилфенил)-4-пиперидил]метилизопропиламино]циклобутокси]фталевой кислоты (300,00 мг) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 567,3  $[M+1]^+$ .

Стадия 6: Получение 4-(4-(((1*r*,3*r*)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)бензойной кислоты



К раствору 4-[3-[[1-(4-трет-бутоксикарбонилфенил)-4-пиперидил]метилизопропиламино]циклобутокси]фталевой кислоты (270,00 мг, 0,48 ммоль, 1,00 экв.) и 3-аминопиперидин-2,6-диона (94,10 мг, 0,57 ммоль, 1,20 экв., гидрохлоридная соль) в уксусной кислоте (2 мл) добавляли ацетат натрия (117,26 мг, 1,43 ммоль, 3,00 экв.). Перемешивали смесь при 115°C в течение 8 часов. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением 4-[4-[[[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]оксициклобутил]-изопропил-амино]метил]-1-пиперидил]бензойной кислоты (80,00 мг, 0,13 ммоль, выход 28%) в виде черно-коричневого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 603,2  $[M+1]^+$ .

Стадия 7: Получение N-((1*r*,3*r*)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((1*r*,3*r*)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)бензамида

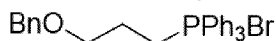


К раствору 4-[4-[[[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил]оксициклобутил]изопропиламино]метил]-1-пиперидил]бензойной кислоты (80,00 мг, 0,13 ммоль, 1,00 экв.) в N, N-диметилформамиде (1 мл) добавляли гидроксibenзотриазол (23,32 мг, 0,17 ммоль, 1,30 экв.), диизопропилэтиламин (85,78 мг, 0,66 ммоль, 0,12 мл, 5,00 экв.), гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (33,08 мг, 0,17 ммоль, 1,30 экв.) и 4-(3-амино-2,2,4,4-тетраметил-циклобутокси)-2,6-диметилбензонитрил (49,20 мг, 0,16 ммоль, 1,2 экв., гидрохлоридная соль). Перемешивали смесь при 20°C в течение 10 часов. Фильтровали реакционную смесь с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением N-[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-4-[4-[[[3-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-

ил]оксициклобутил]изопропиламино]метил]-1-пиперидил]бензамида (45,00 мг, 52,51 мкмоль, выход 39,56%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 857,5  $[M+1]^+$ ;  $^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,12 (шс, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,84 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,74 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,48 (д,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,30-7,24 (м, 2H), 6,96 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 6,74 (с, 2H), 5,12 (дд,  $J=12,8$ , 5,6 Гц, 1H), 4,91 (шс, 1H), 4,23 (с, 1H), 4,04 (д,  $J=9,2$  Гц, 1H), 3,89 (шд,  $J=12,0$  Гц, 2H), 3,72-3,62 (м, 1H), 2,95-2,83 (м, 3H), 2,76 (шт,  $J=12,0$  Гц, 2H), 2,68 (шс, 1H), 2,61 (шс, 1H), 2,44 (с, 7H), 2,26 (шд,  $J=6,8$  Гц, 2H), 2,21 (шд,  $J=8,0$  Гц, 2H), 2,10-1,99 (м, 1H), 1,83 (шд,  $J=12,4$  Гц, 2H), 1,57 (шс, 1H), 1,22 (с, 6H), 1,18 (шс, 2H), 1,12 (с, 6H), 0,93 (д,  $J=6,4$  Гц, 6H).

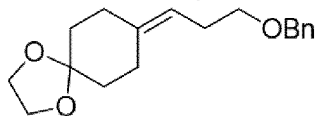
[00245] **Пример синтеза иллюстративного соединения 72: N-((1*r*,3*r*)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-1-(4-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксиизоиндолин-5-ил)окси)пропил)циклогексил)-1*H*-пиразол-3-карбоксамид**

Стадия 1: Получение (3-(бензилокси)пропил)бромтрифенил- $\lambda$ 5-фосфана



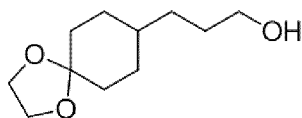
Смесь [(3-бромпропокси)метил]бензола (20 г, 87,3 ммоль, 1,0 экв.) и трифенилфосфана (22,9 г, 87,3 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (100 мл) перемешивали в течение 22 часов при нагревании с обратным холодильником на масляной бане. Удаляли толуол под вакуумом. Неочищенный продукт перекристаллизовали из смеси ацетонитрил/петролейный эфир в соотношении 4:1. В результате получали 18,4 г (42,9%) (3-(бензилокси)пропил)бромтрифенил- $\lambda$ 5-фосфана в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 411,2  $[M-79]^+$ .

Стадия 2: Получение 8-(3-(бензилокси)пропилидин)-1,4-диоксаспиро[4,5]декана



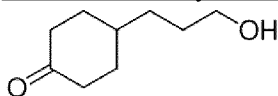
К смеси [3-(бензилокси)пропил](бром)трифенил- $\lambda$ 5-фосфана (1,5759 г, 3,21 ммоль, 1,001 экв.) в оксолане (8 мл) по каплям, в течение 30 минут добавляли бутиллитий (1,28 мл, 3,20 ммоль, 0,999 экв.) в гексане при 0 °С. Перемешивали смесь при 0 °С в течение 30 минут, затем по каплям добавляли раствор 1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-она (500,3 мг, 3,20 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (2 мл). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 часов. Затем гасили реакцию, добавляя воду (30 мл x 3). Полученный раствор экстрагировали этоксиэтаном (40 мл x 3) и объединяли органические слои. Полученную смесь промывали насыщенным солевым раствором (20 мл x 1). Сушили смесь над безводным сульфатом натрия. Наносили остаток на силикагелевую колонку со смесью этилацетат/петролейный эфир (от 1:20 до 1:10). В результате получали 531,2 мг (57,5%) 8-[3-(бензилокси)пропилидин]-1,4-диоксаспиро[4,5]декана в виде бесцветной жидкости. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 289,35  $[M+1]^+$ .

Стадия 3: Получение 3-(1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ил)пропан-1-ола



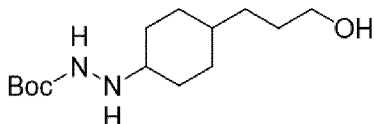
К раствору 8-[3-(бензилокси)пропилидин]-1,4-диоксаспиро[4,5]декана (999,7 мг, 3,47 ммоль, 1 экв.) в метаноле (50 мл) добавляли Pd/C (424,8 мг, 10%) в атмосфере N<sub>2</sub>. Вакуумировали реакционную смесь и продували H<sub>2</sub> (5 раз). Гидрировали полученную смесь в течение 8 часов при комнатной температуре. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат, и сушили под вакуумом. В результате получали 678,3 мг (97,7%) 3-[1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ил]пропан-1-ола в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) *m/z*: 201,15 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадия 4: Получение 4-(3-гидроксипропил)циклогексан-1-она



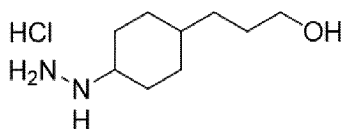
К раствору 3-[1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ил]пропан-1-ола (676,2 мг, 3,38 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (6,0 мл) добавляли H<sub>2</sub>O (4,2 мл) и хлороводород (2,5 мл, 30,0 ммоль, 8,9 экв.). Перемешивали полученный раствор в течение 24 часов при комнатной температуре. Удаляли ацетон под вакуумом и затем разбавляли водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3) и промывали объединенные органические слои насыщенным соевым раствором (10 мл x 1). Сушили смесь над безводным сульфатом натрия. В результате получали 532,5 мг (100%) 4-(3-гидроксипропил)циклогексан-1-она в виде коричневого маслянистого вещества.

Стадия 5: Получение трет-бутил-2-(4-(3-гидроксипропил)циклогексил)гидразин-1-карбоксилата



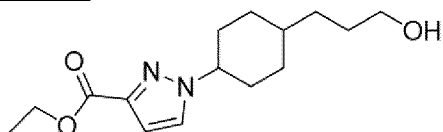
Смесь 4-(3-гидроксипропил)циклогексан-1-она (477,8 мг, 3,06 ммоль, 1,0 экв.) и (трет-бутокси)карбогидразида (461,9 мг, 3,49 ммоль, 1,14 экв.) в *i*-PrOH (8 мл) перемешивали в течение 19 часов при комнатной температуре. Затем к ней добавляли NaBH<sub>3</sub>CN (590,5 мг, 9,40 ммоль, 3,07 экв.) и HOAc (0,2 мл, 3,49 ммоль, 1,14 экв.). Перемешивали реакционную смесь еще 28 часов при комнатной температуре. Затем гасили реакцию, добавляя воду (15 мл x 3). Удаляли *i*-PrOH под вакуумом. Экстрагировали остаток этилацетатом (20 мл x 3) и объединяли органические слои. Органический слой промывали водой (20 мл x 3) и сушили над безводным сульфатом натрия. Неочищенный продукт наносили на силикагелевую колонку со смесью этилацетат/петролейный эфир (2:3). В результате получали 606,3 мг (72,8%) N-[4-(3-гидроксипропил)циклогексил](трет-бутокси)карбогидразида в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) *m/z*: 217,10 [M-55]<sup>+</sup>.

Стадия 6: Получение гидрохлорида 3-(4-гидразинилциклогексил)пропан-1-ола



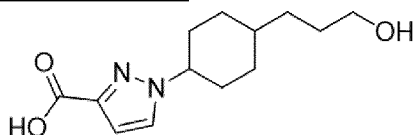
К раствору N-[4-(3-гидроксипропил)циклогексил](трет-бутокси)карбогидразида (478,9 мг, 1,76 ммоль, 1 экв.) в 7 мл диоксана добавляли хлороводород в диоксане (5 мл, 20,00 ммоль, 11,38 экв.). Перемешивали полученный раствор в течение 15 часов при комнатной температуре. Полученную смесь выпаривали досуха и сушили под вакуумом. В результате получали 367 мг (100%) гидрохлорида 3-(4-гидразинилциклогексил)пропан-1-ола в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 173,20 [M-35]<sup>+</sup>.

Стадия 7: Получение этил-1-(4-(3-гидроксипропил)циклогексил)-1H-пиразол-3-карбоксилата



В круглодонную колбу вместимостью 25 мл помещали этил-(3E)-4-(диметиламино)-2-оксобут-3-еноат (307,7 мг, 1,80 ммоль, 1 экв.), гидрохлорид 3-(4-гидразинилциклогексил)пропан-1-ола (367 мг, 1,76 ммоль, 0,98 экв.), этанол (9 мл). Полученный раствор нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 5 часов. Концентрировали полученный раствор под вакуумом. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3) и объединяли органические слои. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (20 мл x 1). Сушили смесь над безводным сульфатом натрия. Наносили остаток на силикагелевую колонку со смесью этилацетат/гексан (1:1). В результате получали 197,9 мг (39,3%) этил-1-[4-(3-гидроксипропил)циклогексил]-1H-пиразол-3-карбоксилата в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 281,20 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,14-1,48 (м, 9H), 1,57-1,67 (м, 3H), 1,73-1,85 (м, 2H), 1,87-2,03 (м, 2H), 2,04-2,18 (м, 1H), 2,19-2,30 (м, 1H), 3,64-3,69 (м, 2H), 4,12-4,37 (м, 1H), 4,40-4,45 (м, 2H), 6,80-6,81 (м, 1H), 7,44-7,49 (м, 1H).

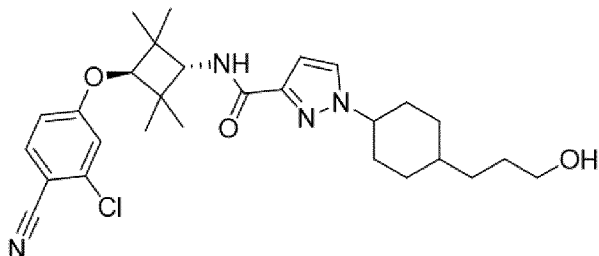
Стадия 8: Получение 1-(4-(3-гидроксипропил)циклогексил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты



К раствору этил-1-[4-(3-гидроксипропил)циклогексил]-1H-пиразол-3-карбоксилата (136,8 мг, 0,49 ммоль, 1 экв.) в этаноле (2,4 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (89,2 мг, 2,13 ммоль, 4,36 экв.) и воду (0,6 мл). Перемешивали реакционный раствор в течение 17 часов при комнатной температуре. Затем концентрировали раствор и разбавляли водой (10 мл). К нему добавляли 1 М HCl, чтобы довести до pH=4. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Сушили органический слой над безводным сульфатом натрия и выпаривали досуха. В результате получали 123,2 мг (100%) 1-[4-(3-

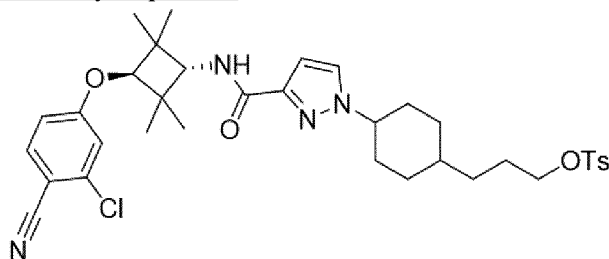
гидроксипропил)циклогексил]-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 253,00  $[M+1]^+$ .

Стадия 9: Получение N-(((1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-1-(4-(3-гидроксипропил)циклогексил)-1H-пиразол-3-карбоксамид



К раствору 1-[4-(3-гидроксипропил)циклогексил]-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (119,8 мг, 0,47 ммоль, 1 экв.) и 2-хлор-4-[(1r,3r)-3-амино-2,2,4,4-тетраметилциклобутокси]бензонитрила (164,9 мг, 0,52 ммоль, 1,10 экв.) в ДМФА (5,0 мл) добавляли DIEA (0,4 мл, 2,42 ммоль, 5,10 экв.) и BOP (231,2 мг, 0,52 ммоль, 1,10 экв.). Перемешивали реакционный раствор в течение 2 часов при комнатной температуре. К нему добавляли воду (20 мл). Экстрагировали смесь этилацетатом (20 мл x 4) и объединяли органические слои. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (20 мл x 1). Сушили смесь над безводным сульфатом натрия. Очищали остаток препаративной ТСХ со смесью этилацетат/петролейный эфир (2:1). В результате получали 246 мг (100%) 1-[4-(3-гидроксипропил)циклогексил]-N-[(1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-1H-пиразол-3-карбоксамид в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 513,25  $[M+1]^+$ .

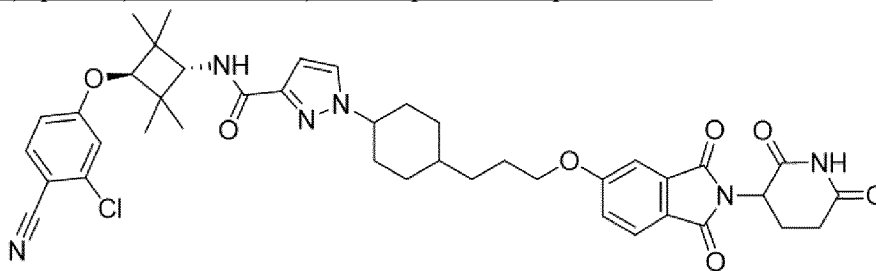
Стадия 10: Получение 3-(4-(3-(((1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоил)-1H-пиразол-1-ил)циклогексил)пропил-4-метилбензолсульфоната



Раствор 1-[4-(3-гидроксипропил)циклогексил]-N-[(1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-1H-пиразол-3-карбоксамид (100,1 мг, 0,20 ммоль, 1 экв.), TsCl (57,4 мг, 0,30 ммоль, 1,54 экв.), Et<sub>3</sub>N (0,1 мл, 0,72 ммоль, 3,69 экв.) и DMAP (2,8 мг, 0,02 ммоль, 0,12 экв.) в дихлорметане (2 мл) перемешивали в течение 14 часов при комнатной температуре. Реакционный раствор выпаривали досуха. Очищали остаток препаративной ТСХ со смесью этилацетат/петролейный эфир (2:3). В результате получали 109,7 мг (84,3%) 3-[4-(3-(((1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоил)-1H-пиразол-1-ил)циклогексил]пропил 4-метилбензол-

1-сульфоната в виде бесцветного полутвердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 667,30 [M+1]<sup>+</sup>.

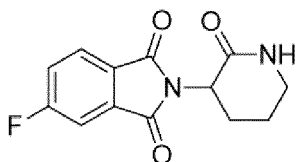
Стадия 11: Получение N-((1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-1-(4-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)пропил)циклогексил)-1H-пиразол-3-карбоксамид



К раствору 3-[4-(3-[[1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоил]-1H-пиразол-1-ил]циклогексил]пропил-4-метилбензол-1-сульфоната (106,7 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-гидрокси-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (87,9 мг, 0,32 ммоль, 2,00 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (68,2 мг, 0,49 ммоль, 3,09 экв.) и NaI (4,9 мг, 0,03 ммоль, 0,20 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при 80 °С. К ней добавляли воду (10 мл). Экстрагировали смесь дихлорметаном (20 мл x 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл x 1) и сушили над безводным сульфатом натрия. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ. В результате получали 44,9 мг (36,5%) 1-[4-(3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]окси]пропил)циклогексил]-N-[(1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-1H-пиразол-3-карбоксамид в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 769,35/771,35 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1,05-1,08 (м, 7H), 1,13 (с, 6H), 1,25-1,90 (м, 10H), 1,92-2,18 (м, 3H), 2,46-2,65 (м, 2H), 2,75-2,96 (м, 1H), 3,80-3,96 (м, 1H), 4,02-4,34 (м, 3H), 4,36-4,48 (м, 1H), 4,95-5,18 (м, 1H), 6,59-6,61 (м, 1H), 6,94-6,97 (м, 1H), 7,15-7,21 (м, 1H), 7,24-7,28 (м, 1H), 7,30-7,34 (м, 1H), 7,35-7,37 (м, 1H), 7,75-7,88 (м, 3H), 11,05 (с, 1H).

[00246] **Пример синтеза иллюстративного соединения 129: N-((1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-((4-(2-(3-фтор-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)бензамид**

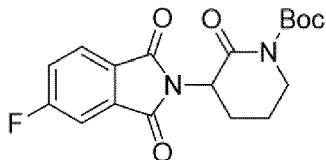
Стадия 1: Получение 5-фтор-2-(2-оксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион



К раствору 5-фтор-1,3-дигидро-2-бензофуран-1,3-диона (1,32 г, 7,99 ммоль) и 3-аминопиперидин-2-она (830 мг, 7,27 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл) добавляли ацетат натрия (1,18 г, 14,5 ммоль), нагревали реакционную смесь до 90°С в течение 4 часов. Добавляли дихлорметан (50 мл) и воду (50 мл) и промывали органический слой

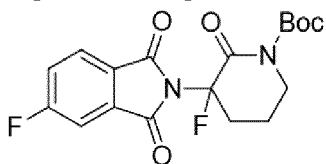
насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , водой, сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , выпаривали растворитель с получением 5-фтор-2-(2-оксопиперидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона в виде коричневого твердого вещества (1,61 г, выход 84,2%). ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 285,21  $[\text{M}+23]^+$ ;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,84 (м, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,36 (м, 1H), 5,84 (шс, 1H), 4,74 (м, 1H), 3,53 (м, 1H), 3,40 (м, 1H), 2,44-2,35 (м, 1H), 2,12-1,95 (м, 3H).

Стадия 2: Получение трет-бутил-3-(5-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2-оксопиперидин-1-карбоксилата



К раствору 5-фтор-2-(2-оксопиперидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (1,86 г, 7,09 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,54 г, 7,09 ммоль), N, N-диметилпиперидин-4-амин (1,29 г, 10,6 ммоль) и нагревали его до  $80^\circ\text{C}$  в течение 1,5 часов. Добавляли ди-трет-бутилкарбонат (1,54 г, 7,09 ммоль) и перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 1,5 часов. Добавляли раствор лимонной кислоты (3%, 10 мл) и выпаривали большую часть растворителя, добавляли этилацетат (30 мл) и отделяли органический слой, и сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , выпаривали растворитель с получением неочищенного продукта. Полученную смесь очищали хроматографией на силикагеле (0-80% EtOAc/гексан). Продукт, трет-бутил-3-(5-фтор-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)-2-оксопиперидин-1-карбоксилат, получали в виде светло-коричневого твердого вещества (2,1 г, выход 82%). ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 747,55  $[2\text{M}+23]^+$ ;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,84 (м, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,37 (м, 1H), 4,85 (м, 1H), 3,86 (м, 1H), 3,73 (м, 1H), 2,48 (м, 1H), 2,10 (м, 2H), 1,98 (м, 1H), 1,49 (с, 9H).

Стадия 3: Получение трет-бутил-3-фтор-3-(5-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2-оксопиперидин-1-карбоксилата

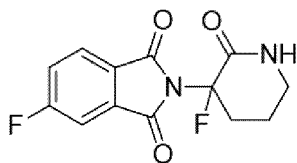


К раствору трет-бутил-3-(5-фтор-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)-2-оксопиперидин-1-карбоксилата (2,1 г, 5,79 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли бис(триметилсилил)азанид лития (6,94 мл, 6,94 ммоль) на бане из сухого льда и ацетона при  $-78^\circ\text{C}$ . Медленно нагревали баню до  $-40^\circ\text{C}$  и добавляли N-(бензолсульфонил)-N-фторбензолсульфонамид (3,27 г, 10,4 ммоль), и затем естественным образом нагревали реакционную смесь. Через один час убрали баню и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл X 2), сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , выпаривали растворитель с получением неочищенного продукта. Очищали смесь хроматографией на силикагеле (0-80% EtOAc/гексан). Продукт, трет-бутил-3-фтор-3-(5-фтор-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-



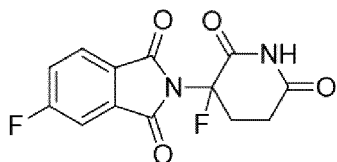
изоиндол-2-ил)-2-оксопиперидин-1-карбоксилат, получали в виде белого твердого вещества (1,83 г, выход 83%). ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 403,30  $[M+23]^+$ ;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,88 (м, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,43 (м, 1H), 3,95 (м, 1H), 3,59 (м, 1H), 3,18 (м, 1H), 2,39 (м, 1H), 2,07 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,55 (с, 9H).

Стадия 4: Получение 5-фтор-2-(3-фтор-2-оксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дио́на



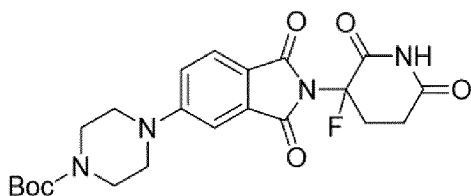
К раствору трет-бутил-3-фтор-3-(5-фтор-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)-2-оксопиперидин-1-карбоксилата (1,83 г, 4,81 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли 4 н. раствор  $\text{HCl}$  в диоксане (5 мл, 24,0 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Выпаривали растворитель и заменяли его на дихлорметан (20 мл X 2), сушили под высоким вакуумом в течение ночи с получением продукта, 5-фтор-2-(3-фтор-2-оксопиперидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дио́на, в виде светло-коричневого твердого вещества (1,3 г, выход 98%). ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 303,21  $[M+23]^+$ ;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,85 (м, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,41 (м, 1H), 6,16 (шс, 1H), 3,46 (м, 2H), 2,80 (м, 1H), 2,51 (м, 1H), 2,09 (м, 1H), 1,88 (м, 1H).

Стадия 5: Получение 5-фтор-2-(3-фтор-2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дио́на



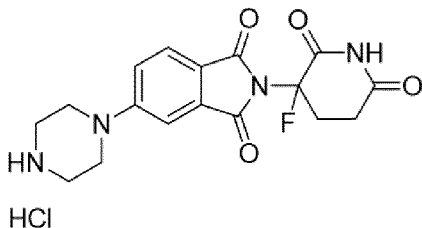
Раствор периодата натрия (1,91 г, 8,97 ммоль) в воде (18 мл) добавляли к раствору 5-фтор-2-(3-фтор-2-оксопиперидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дио́на (840 мг, 2,99 ммоль) в ацетонитриле (12 мл) и  $\text{CCl}_4$  (12 мл), добавляли хлорид рутения (III) (62 мг, 0,30 ммоль) и нагревали до 75 °C в течение 4,5 часа. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и добавляли воду (30 мл) и этилацетат (50 мл), сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , выпаривали растворитель с получением неочищенного продукта. Его наполняли дихлорметаном и очищали хроматографией на силикагеле (20-100%  $\text{EtOAc}$ /гексан). Продукт, 5-фтор-2-(3-фтор-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дио́н, получали в виде белого твердого вещества (0,37 г, выход 42%). ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 317,20  $[M+23]^+$ ;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,45 (с, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,82 (м, 1H), 7,71 (м, 1H), 3,21 (м, 1H), 2,92-2,83 (м, 1H), 2,56-2,44 (м, 2H).

Стадия 6: Получение трет-бутил-4-(2-(3-фтор-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата



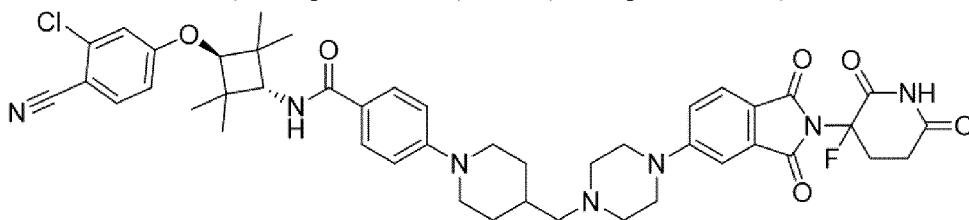
К раствору 5-фтор-2-(3-фтор-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (220 мг, 0,7477 ммоль) в NMP (6 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (258 мкл, 1,49 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (221 мг, 1,19 ммоль), нагревали до 75 °С в течение 2,5 часа. Охлаждали реакционную смесь и разбавляли водой (60 мл), экстрагировали этилацетатом (30 мл) и 10% смесью MeOH/ДХМ (30 мл). Объединенный органический слой сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, выпаривали растворитель с получением неочищенного продукта. Очищали смесь хроматографией на силикагеле (20-100% EtOAc/гексан). Продукт, трет-бутил-4-[2-(3-фтор-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-карбоксилат, получали в виде желтого твердого вещества (128 мг, выход 38%). ЖХ/МС (ИЭР) *m/z*: 483,38 [M+23]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05 (м, 1H), 7,71 (д, J=12 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,08 (д, J=12 Гц, 1H), 3,60 (м, 5H), 3,43 (м, 4H), 2,86-2,81 (м, 1H), 2,57-2,51 (м, 1H), 2,44-2,37 (м, 1H), 1,47 (с, 9H).

Стадия 7: Получение гидрохлорида 2-(3-фтор-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона



К раствору трет-бутил-4-[2-(3-фтор-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (128 мг, 0,2779 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (1 мл, 20,3 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 19 часов. Выпаривали растворитель и получали продукт, гидрохлорид 2-(3-фтор-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона в виде желтого твердого вещества (110 мг, выход 98%). ЖХ/МС (ИЭР) *m/z*: 361,31 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 8: Получение N-((1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-((4-(2-(3-фтор-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)бензамида

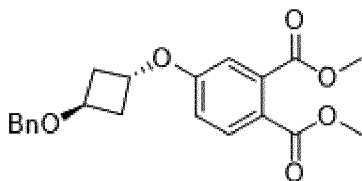


К раствору 4-(4-формилпиперидин-1-ил)-N-((1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-

2,2,4,4-тетраметилциклобутил]бензамида (49,7 мг, 0,1008 ммоль) в дихлорэтане (2 мл) добавляли гидрохлорид 2-(3-фтор-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1,3-диона (40 мг, 0,1008 ммоль), добавляли триэтиламин (42,0 мкл, 0,3023 ммоль) и перемешивали в течение 5 минут, медленно добавляли ацетат бис(ацетилокси)борануидил натрия (21,3 мг, 0,1008 ммоль) и перемешивали белую суспензию при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли воду (5 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл X 2), сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, выпаривали растворитель с получением неочищенного продукта. Очищали его хроматографией на силикагеле (0-20% MeOH/ДХМ). Продукт, 4-[4-({4-[2-(3-фтор-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил} метил)пиперидин-1-ил]-N-[(1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]бензамид, получали в виде желтого твердого вещества (60 мг, выход 71%). ЖХ/МС (ИЭР) *m/z*: 838,67 [M+1]<sup>+</sup>; 1H ЯМР (400 Гц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,39 (с, 1H), 7,87 (д, J=8 Гц, 1H), 7,71-7,64 (м, 3H), 7,46 (д, J=8 Гц, 1H), 7,29 (м, 2H), 7,18 (с, 1H), 6,98-6,91 (м, 3H), 4,29 (с, 1H), 4,02 (д, J=8 Гц, 1H), 3,83 (д, J=12 Гц, 2H), 3,41 (м, 3H), 3,25 (м, 3H), 2,73 (м, 3H), 2,68-2,63 (м, 2H), 2,38 (м, 1H), 2,18-2,12 (м, 4H), 1,90-1,76 (м, 5H), 1,18 (с, 7H), 1,09 (с, 5H).

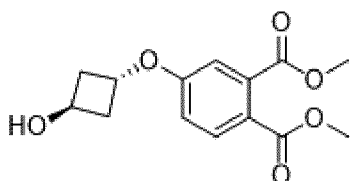
[00247] **Пример синтеза иллюстративного соединения 178: N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутокси)пиперидин-1-ил)бензамид**

Стадия 1: Получение диметил-4-((1r,3r)-3-(бензилокси)циклобутокси)фталата



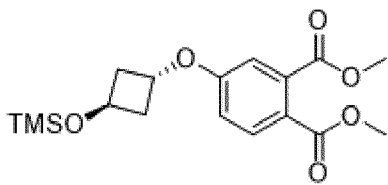
В круглодонную колбу емкостью 100 мл помещали 1,2-диметил-4-гидроксibenзол-1,2-дикарбоксилат (2,50 г, 11,89 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (30,00 мл), к которому добавляли (1s,3s)-3-(бензилокси)циклобутан-1-ол (2,12 г, 11,89 ммоль, 1,00 экв.), PPh<sub>3</sub> (6,24 г, 23,79 ммоль, 2,00 экв.), затем по каплям, в течение 5 минут добавляли раствор DIAD (4,81 г, 23,79 ммоль, 2,00 экв.) в ТГФ (15 мл) при перемешивании при 0 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 15 минут при 0 °С. Полученный раствор оставляли взаимодействовать при перемешивании еще на 15 часов при 60 °С. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Очищали неочищенный продукт препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали 4,00 г (65%) 1,2-диметил-4-[(1r,3r)-3-(бензилокси)циклобутокси]бензол-1,2-дикарбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) *m/z*: 371,05 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадия 2: Получение диметил-4-((1r,3r)-3-гидроксициклобутокси)фталата



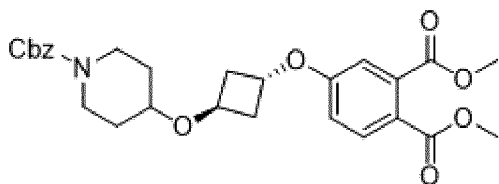
В круглодонную колбу емкостью 100 мл помещали 1,2-диметил-4-[(1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ )-3-(бензилокси)циклобутокси]бензол-1,2-дикарбоксилат (1,99 г, 5,37 ммоль, 1,00 экв.) и Pd/C (10%, 1,15 г, 10,74 ммоль, 2,00 экв.) в MeOH (20,00 мл) и AcOH (1,50 мл) в атмосфере азота. Затем вакуумировали колбу и продували водородом. Реакционную смесь гидрогенизировали при комнатной температуре в течение 3 часов в атмосфере водорода с применением баллона с водородом. Затем фильтровали реакцию смесь через слой целита и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали 1,35 г (90%) 1,2-диметил-4-[(1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ )-3-гидроксициклобутокси]бензол-1,2-дикарбоксилата в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 280,95 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадия 3: Получение диметил-4-((1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ )-3-((триметилсилил)окси)циклобутокси)фталата



В круглодонную колбу емкостью 50 мл помещали 1,2-диметил-4-[(1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ )-3-гидроксициклобутокси]бензол-1,2-дикарбоксилат (1,35 г, 4,82 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (15,00 мл), к которому добавляли ТЭА (975,00 мг, 9,64 ммоль, 2,00 экв.), TMSCl (681,00 мг, 6,27 ммоль, 1,30 экв.). Перемешивали полученный раствор в течение 30 минут при 0 °C на бане с водой/льдом. Полученный раствор оставляли взаимодействовать при перемешивании еще на 2 часа при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Растворяли остаток в 30,00 мл ЭА. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали фильтрат под вакуумом, в результате получали 1,60 г 1,2-диметил-4-[(1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ )-3-((триметилсилил)окси)циклобутокси]бензол-1,2-дикарбоксилата в виде коричневого маслянистого вещества.

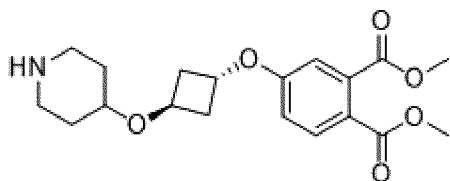
Стадия 4: Получение диметил-4-((1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ )-3-((1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)окси)циклобутокси)фталата



В 3-горлую круглодонную колбу вместимостью 250 мл, которую продували и поддерживали в инертной атмосфере азота, помещали 1,2-диметил-4-[(1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ )-3-((триметилсилил)окси)циклобутокси]бензол-1,2-дикарбоксилат (1,80 г, 5,11 ммоль, 1,00

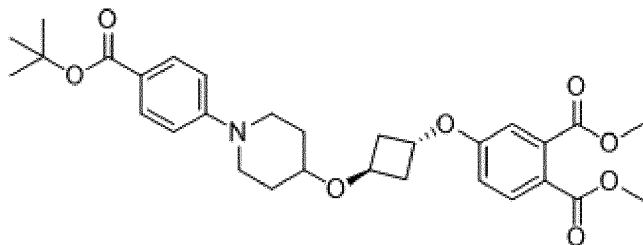
экв.) в ДХМ (50,00 мл), к которому добавляли бензил 4-оксопиперидин-1-карбоксилат (1,90 г, 8,15 ммоль, 1,59 экв.), Et<sub>3</sub>SiH (2,40 г, 20,64 ммоль, 4,04 экв.), TMSOTf (2,27 г, 10,21 ммоль, 2,00 экв.). Перемешивали полученный раствор в течение 5 часов при -78°C на бане с жидким азотом. Полученный раствор оставляли взаимодействовать при перемешивании еще на 30 минут при 0 °С. Полученный раствор оставляли взаимодействовать при перемешивании еще на 2 часа при комнатной температуре. Затем гасили реакцию, добавляя 20 мл воды. Значение pH раствора довели до 4-5 с помощью H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1 моль/л). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (2×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Очищали неочищенный продукт препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали 1,26 г (50%) 1,2-диметил-4-[(1г,3г)-3-([1-[(бензилокси)карбонил]пиперидин-4-ил]окси)циклобутокси]фталата в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) *m/z*: 498,05 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадия 5: Получение диметил-4-((1г,3г)-3-(пиперидин-4-илокси)циклобутокси)фталата



В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 1,2-диметил-4-[(1г,3г)-3-([1-[(бензилокси)карбонил]пиперидин-4-ил]окси)циклобутокси]бензол-1,2-дикарбоксилат (1,26 г, 2,53 ммоль, 1,00 экв.) и Pd/C (10%, 541 мг, 5,06 ммоль, 2,00 экв.) в MeOH (15,00 мл) в атмосфере азота. Затем вакуумировали колбу и продували водородом. Гидрировали реакцию смесь при комнатной температуре в течение 1 часа в атмосфере водорода из водородного баллона. Затем фильтровали реакцию смесь через слой целита и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. В результате получали 778,00 мг 1,2-диметил-4-[(1г,3г)-3-(пиперидин-4-илокси)циклобутокси]бензол-1,2-дикарбоксилата в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) *m/z*: 364,00 [M+1]<sup>+</sup>.

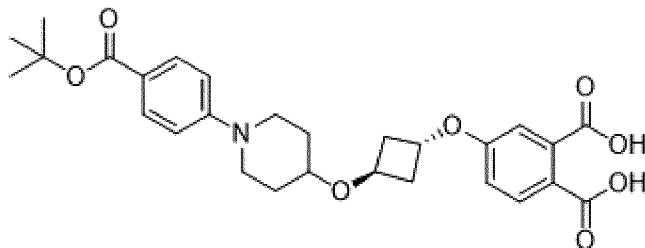
Стадия 6: Получение диметил-4-((1г,3г)-3-((1-(4-(трет-бутоксикарбонил)фенил)пиперидин-4-ил)окси)циклобутокси)фталата



В круглодонную колбу вместимостью 50 мл помещали 1,2-диметил-4-[(1г,3г)-3-(пиперидин-4-илокси)циклобутокси]бензол-1,2-дикарбоксилат (778,00 мг, 2,14 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (30,00 мл), к которому добавляли ТЭА (1,10 г, 10,87 ммоль, 5,08 экв.), Cu(OAc)<sub>2</sub> (1,20 г, 6,61 ммоль, 3,09 экв.), [4-[(трет-бутоксикарбонил)фенил]бороновую кислоту (1,43 г, 6,42 ммоль, 3,00 экв.) в атмосфере азота. Затем вакуумировали колбу и продували

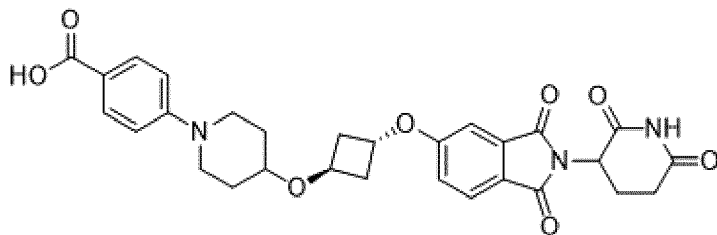
кислородом. Перемешивали полученный раствор в течение 48 часов при комнатной температуре в атмосфере кислорода из кислородного баллона. Отфильтровывали твердое вещество. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Очищали неочищенный продукт препаративной флэш-ВЭЖХ. В результате получали 330,00 мг (29%) 1,2-диметил-4-[(1*r*,3*r*)-3-[(1-[4-[(трет-бутокси)карбонил]фенил]пиперидин-4-ил)окси]циклобутокси]бензол-1,2-дикарбоксилата в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 540,10  $[M+1]^+$ .

Стадия 7: Получение 4-((1*r*,3*r*)-3-((1-(4-(трет-бутоксикарбонил)фенил)пиперидин-4-ил)окси)циклобутокси)фталевой кислоты



В круглодонную колбу вместимостью 50 мл помещали 1,2-диметил-4-[(1*r*,3*r*)-3-[(1-[4-[(трет-бутокси)карбонил]фенил]пиперидин-4-ил)окси]циклобутокси]бензол-1,2-дикарбоксилат (185,00 мг, 0,34 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (16,00 мл) и ТГФ (2,00 мл), к которому добавляли NaOH (водн.) (1 моль/л, 4,00 мл, 11,76 экв.). Перемешивали полученный раствор в течение 12 часов при 40 °С. Охлаждали реакционную смесь до 0 °С на бане с водой/льдом. Значение рН раствора доводили до 2-3 с помощью HCl (водн.) (4 моль/л). Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Растворяли остаток в НОАС:ДХМ (5 мл : 15 мл). Отфильтровывали твердое вещество. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, в результате получали 150,00 мг 4-[(1*r*,3*r*)-3-[(1-[4-[(трет-бутокси)карбонил]фенил]пиперидин-4-ил)окси]циклобутокси]бензол-1,2-дикарбоновой кислоты в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 512,25  $[M+1]^+$ .

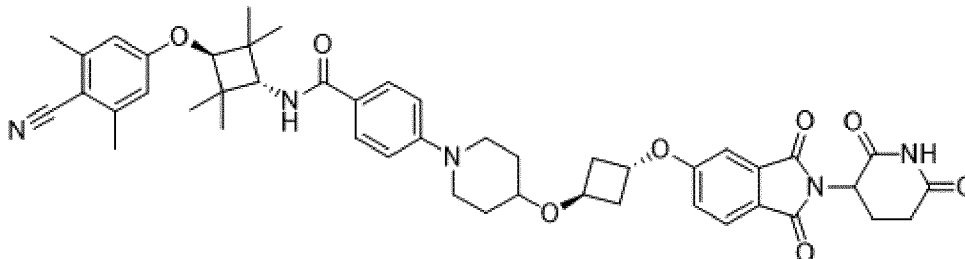
Стадия 8: Получение 4-(4-((1*r*,3*r*)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутокси)пиперидин-1-ил)бензойной кислоты



В круглодонную колбу вместимостью 50 мл помещали 4-[(1*r*,3*r*)-3-[(1-[4-[(трет-бутокси)карбонил]фенил]пиперидин-4-ил)окси]циклобутокси]бензол-1,2-дикарбоновую кислоту (150,00 мг, 0,29 ммоль, 1,00 экв.) в НОАс (5,00 мл), к которой добавляли NaOAc (73,00 мг, 0,89 ммоль, 3,03 экв.), гидрохлорид 3-аминопиперидин-2,6-диона (95,12 мг, 0,58 ммоль, 2 экв.). Перемешивали полученный раствор в течение 2 часов при 120 °С. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Наносили остаток на силикагелевую колонку со смесью

дихлорметан/метанол (8:1). В результате получали 87,00 мг (54%) 4-[4-[(1*r*,3*r*)-3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил]окси]циклобутокси]пиперидин-1-ил]бензойной кислоты в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 548,15 [M+1]<sup>+</sup>.

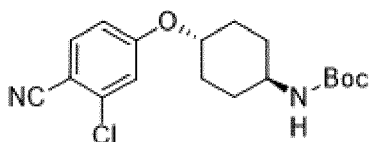
Стадия 9: Получение N-((1*r*,3*r*)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-((1*r*,3*r*)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутокси)пиперидин-1-ил]бензамида



В круглодонную колбу вместимостью 25 мл, которую продували и поддерживали в инертной атмосфере аргона, помещали 4-[4-[(1*r*,3*r*)-3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил]окси]циклобутокси]пиперидин-1-ил]бензойную кислоту (87,00 мг, 0,16 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (3,00 мл), к которой добавляли DIEA (103,00 мг, 0,80 ммоль, 5,02 экв.), НАТУ (96,00 мг, 0,25 ммоль, 1,59 экв.), гидрохлорид 2,6-диметил-4-[(1*r*,3*r*)-3-амино-2,2,4,4-тетраметилциклобутокси]бензонитрила (70,84 мг, 0,23 ммоль, 1,44 экв.). Перемешивали полученный раствор в течение 4 часов при комнатной температуре. Затем гасили реакцию, добавляя 20 мл воды. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (5×30 мл). Полученную смесь промывали насыщенным соевым раствором (3×30 мл). Сушили смесь над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ. В результате получали 73,60 мг (58%) N-[(1*r*,3*r*)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-4-[4-[(1*r*,3*r*)-3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил]окси]циклобутокси]пиперидин-1-ил]бензамида в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 802,25 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 Гц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,12 (с, 1H), 7,85-7,83 (м, 1H), 7,75-7,73 (м, 2H), 7,51-7,49 (м, 1H), 7,28-7,21 (м, 2H), 6,98-6,96 (м, 2H), 6,55 (с, 2H), 5,14-5,05 (м, 2H), 4,42-4,39 (м, 1H), 4,22 (с, 1H), 4,04-4,02 (м, 1H), 3,69-3,66 (м, 2H), 3,07-2,94 (м, 2H), 2,93-2,81 (м, 1H), 2,64-2,53 (м, 1H), 2,46-2,37 (м, 9H), 2,07-1,83 (м, 4H), 1,45 (м, 2H), 1,21 (м, 7H), 1,13 (м, 7H).

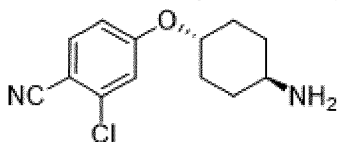
[00248] **Пример синтеза иллюстративного соединения 24: N-((1*r*,4*r*)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-5-(4-(((1*r*,3*r*)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(2-метоксиэтил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид**

Стадия 1: Получение трет-бутил-((1*r*,4*r*)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)карбамата



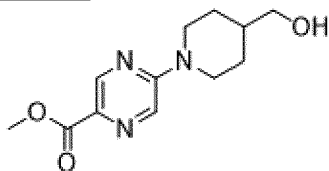
В круглодонную колбу вместимостью 50,0 мл помещали трет-бутил-N-[(1r,4r)-4-гидроксициклогексил]карбамат (500,0 мг, 2,32 ммоль, 1,00 экв.), N, N-диметилформаид (10,0 мл), гидрид натрия (82,8 мг, 3,45 ммоль, 1,50 экв.), 2-хлор-4-фторбензонитрил (432,6 мг, 2,78 ммоль, 1,20 экв.). Перемешивали полученный раствор в течение 2 часов при 0 °С на бане с водой/льдом. Затем гасили реакцию, добавляя 20,0 мл воды. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (40,0 мл) и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали хлоридом натрия (40,0 мл). Сушили смесь над безводным сульфатом натрия. Остаток вносили в колонку с силикагелем со смесью этилацетат/петролейный эфир (1/2). Собранные фракции объединяли и концентрировали под вакуумом. В результате получали 470,0 мг (58%) трет-бутил-N-[(1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил]карбамата в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 295,0  $[M+1]^+$ .

Стадия 2: Получение 4-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)окси)-2-хлорбензонитрила



В круглодонную колбу вместимостью 50,0 мл помещали трет-бутил-N-[(1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил]карбамат (470,0 мг, 1,34 ммоль, 1,00 экв.), метанол (5,0 мл), хлороводород. Перемешивали полученный раствор в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. В результате получали 340,0 мг (88%) гидрохлорида 2-хлор-4-[[[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]окси]бензонитрила в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 250,90  $[M+1]^+$ .

Стадия 3: Получение метил-5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксилата

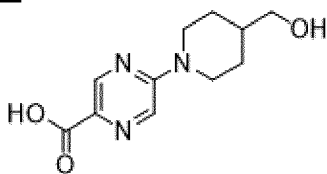


В круглодонную колбу вместимостью 50 мл помещали метил-5-хлорпиразин-2-карбоксилат (2 г, 11,59 ммоль, 1 экв.), ДМСО (15 мл, 0,19 ммоль, 0,017 экв.), DIEA (0,2 мл, 0,000 экв.), пиперидин-4-илметанол (1,3 мг, 0,01 ммоль, 1 экв.). Перемешивали полученный раствор в течение 16 часов при 120 °С на масляной бане. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3) и объединяли органические слои. Полученную смесь промывали насыщенным солевым раствором (10 мл x 1). Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Наносили остаток на силикагелевую колонку со смесью дихлорметан/метанол (1:1). В результате получали 2,21 г (65%) метил-5-[4-



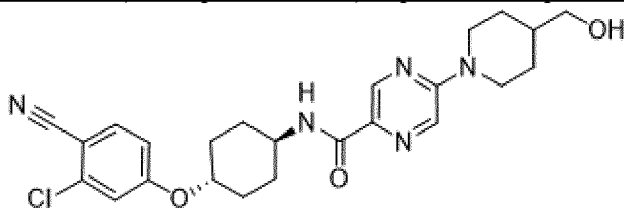
(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]пиразин-2-карбоксилата в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 251,13  $[M+1]^+$ .

Стадия 4: Получение 5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты



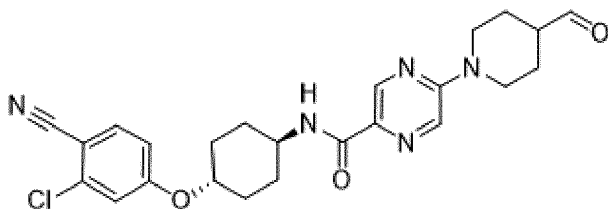
В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали метил-5-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]пиразин-2-карбоксилат (2,21 г, 8,79 ммоль, 1 экв.), метанол (40 мл), Lithiomol (0,633 мг, 0,03 ммоль, 0,003 экв.), воду (10 мл). Перемешивали полученный раствор в течение 16 часов при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь. Доводили pH до 4 с помощью 1 М HCl. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (30 мл x 3) и объединяли органические слои. Полученную смесь промывали насыщенным соевым раствором (10 мл x 1). Полученную смесь концентрировали под вакуумом. В результате получали 1,7042 г (81,67%) 5-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]пиразин-2-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 237,11  $[M+1]^+$ .

Стадия 5: Получение N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-5-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид



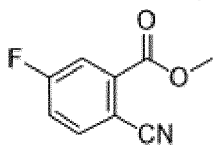
В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали 5-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]пиразин-2-карбоновую кислоту (310 мг), ДМФА (15 мл), DIEA (563,69 мг), 2-хлор-4-[[[(1s,4s)-4-аминоциклогексил]окси]бензонитрил (250 мг), BOP (386,28 мг). Перемешивали полученный раствор в течение 2 часов при комнатной температуре. Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (50 мл x 3) и промывали органический слой насыщенным соевым раствором (30 мл x 1). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Наносили остаток на силикагелевую колонку со смесью дихлорметан/метанол (10:1). Собранные фракции объединяли и концентрировали под вакуумом. В результате получали 243,5 мг 5-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-N-[(1s,4s)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил]пиразин-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 469,19  $[M+1]^+$ .

Стадия 6: Получение N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-5-(4-формилпиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид



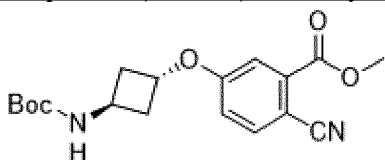
В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали 5-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-N-[(1R,4R)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил]пиразин-2-карбоксамид (150,1 мг, 0,32 ммоль, 1 экв.), дихлорметан (15 мл, 0,18 ммоль, 0,553 экв.), реагент Десс-Мартина (271,37 мг). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 3) и промывали органический слой насыщенным солевым раствором (30 мл x 1). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. В результате получали 200 мг 5-(4-формилпиперидин-1-ил)-N-[(1R,4R)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил]пиразин-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 467,17 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадия 7: Получение метил-2-циано-5-фторбензоата



В круглодонную колбу вместимостью 100 мл, которую продували и поддерживали в инертной атмосфере азота, помещали метил-2-бром-5-фторбензоат (5 г, 21,46 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (30 мл), к которому добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,95 г, 2,13 ммоль, 0,10 экв.), Zn(CN)<sub>2</sub> (5 г, 42,57 ммоль, 1,98 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при 120 °С в атмосфере азота. Затем гасили реакцию, добавляя 150 мл воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×150 мл) и объединяли органические слои, промывали насыщенным солевым раствором (3×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Наносили остаток на силикагелевую колонку, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (от 0:100 до 1:4). В результате получали 1,5 г (39,02%) метил-2-циано-5-фторбензоата в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 179,95 [M+1]<sup>+</sup>.

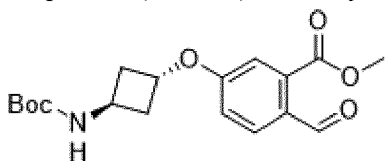
Стадия 8: Получение метил-5-((1R,3R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутокси)-2-цианобензоата



В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали трет-бутил-N-[(1R,3R)-3-гидроксициклобутил]карбамат (3 г, 16,02 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (20 мл), к которому добавляли NaH (1 г, 25 ммоль, 1,56 экв., 60%) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали

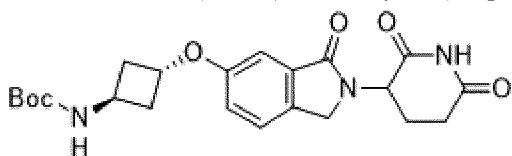
в течение 30 минут и затем добавляли метил-2-циано-5-фторбензоат (3,2 г, 17,86 ммоль, 1,11 экв.) при 0 °С. Перемешивали реакционную смесь в течение 1,5 часа при комнатной температуре. Затем гасили реакцию, добавляя 100 мл воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×150 мл) и объединяли органические слои, промывали насыщенным соевым раствором (3×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Наносили остаток на силикагелевую колонку, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (от 0:100 до 1:4). В результате получали 2,9 г (52,16%) метил-2-циано-5-[(1r,3r)-3-[[трет-бутокси]карбонил]амино]циклобутокси]бензоата в виде желтого маслянистого вещества.

Стадия 9: Получение метил-5-((1r,3r)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутокси)-2-формилбензоата



В круглодонную колбу вместимостью 250 мл, которую продували и поддерживали в инертной атмосфере азота, помещали метил-2-циано-5-[(1r,3r)-3-[[трет-бутокси]карбонил]амино]циклобутокси]бензоат (2,9 г, 8,37 ммоль, 1 экв.) в пиридине (20 мл), к которому последовательно добавляли AcOH (10 мл), H<sub>2</sub>O (10 мл), Ni Ренея (3,6 г, 42,02 ммоль, 5,02 экв.), NaH<sub>2</sub>PO<sub>2</sub> (4,5 г, 42,45 ммоль, 5,07 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь в течение 12 часов при 70 °С и затем гасили, добавляя 50 мл водного раствора HCl (1 М). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл) и объединяли органические слои, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Наносили остаток на силикагелевую колонку, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (от 0:100 до 1:4). В результате получали 1,2 г (41,02%) метил-2-формил-5-[(1r,3r)-3-[[трет-бутокси]карбонил]амино]циклобутокси]бензоата в виде светло-желтого маслянистого вещества.

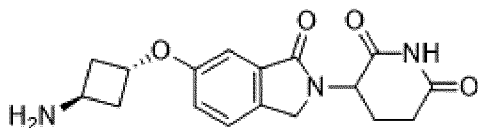
Стадия 10: Получение трет-бутил-((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)карбамата



В круглодонную колбу вместимостью 50 мл помещали метил-2-формил-5-[(1r,3r)-3-[[трет-бутокси]карбонил]амино]циклобутокси]бензоат (380 мг, 1,09 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл), к которому добавляли гидрохлорид 3-аминопиперидин-2,6-диона (360 мг, 2,19 ммоль, 2,01 экв.), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (350 мг, 1,65 ммоль, 1,52 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученный раствор в течение 24 часов при комнатной температуре и затем гасили, добавляя 50 мл воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл) и

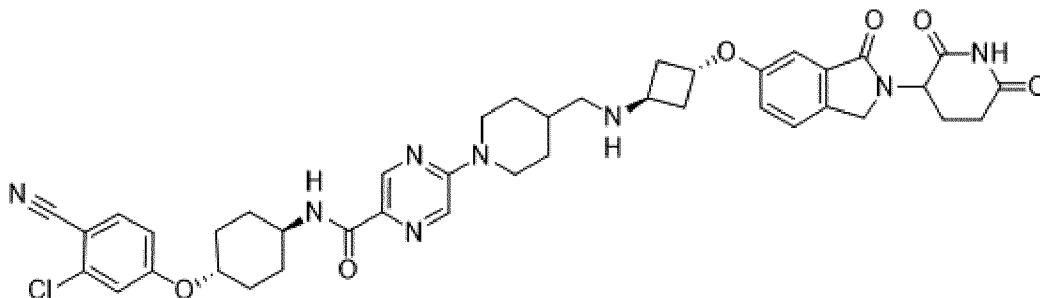
объединяли органические слои, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Наносили остаток на силикагелевую колонку, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (от 0:100 до 3:1). В результате получали 346 мг (74,07%) трет-бутил-N-[(1r,3r)-3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]окси]циклобутил]карбамата в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 452,10 [M+23]<sup>+</sup>.

Стадия 11: Получение 3-(6-((1r,3r)-3-аминоциклобутокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона



В круглодонную колбу вместимостью 50 мл помещали трет-бутил-N-[(1r,3r)-3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]окси]циклобутил]карбамат (620 мг, 1,44 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл), к которому добавляли ТФК (2 мл). Перемешивали полученный раствор в течение 1,5 часа при комнатной температуре. Концентрировали смесь под вакуумом. В результате получали 450 мг 3-[1-оксо-6-[(1r,3r)-3-аминоциклобутокси]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 330,10 [M+23]<sup>+</sup>.

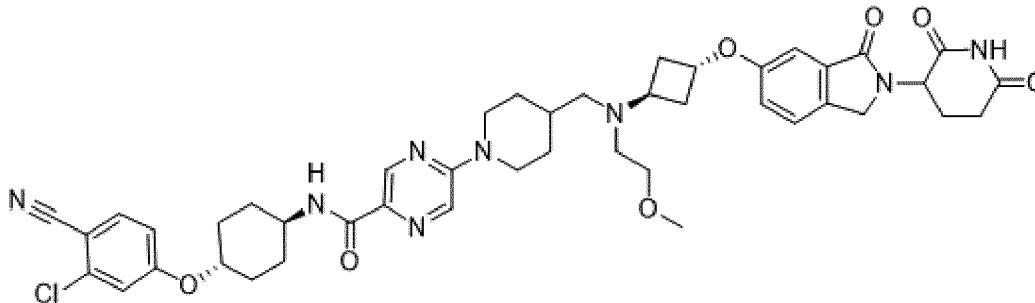
Стадия 12: Получение N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид



В круглодонную колбу вместимостью 50 мл помещали 3-[1-оксо-6-[(1r,3r)-3-аминоциклобутокси]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (340 мг, 1,03 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл), к которому добавляли 5-(4-формилпиперидин-1-ил)-N-[(1r,4r)-4-(4-циано-3-метилфенокси)циклогексил]пиразин-2-карбоксамид (480 мг, 1,03 ммоль, 1 экв.), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (330 мг, 1,56 ммоль, 1,51 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученный раствор в течение 3 часов при комнатной температуре и затем гасили, добавляя 50 мл воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл) и объединяли органические слои, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Наносили остаток на силикагелевую колонку, элюируя смесью дихлорметан/метанол (10:1). В результате получали 320 мг (39,68%) 5-[4-(((1r,3r)-3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]окси]циклобутил)амино)метил]пиперидин-1-ил]-N-[(1r,4r)-4-

(4-циано-3-метилфенокси)циклогексил]пиразин-2-карбоксамид в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 781,25  $[M+23]^+$ .

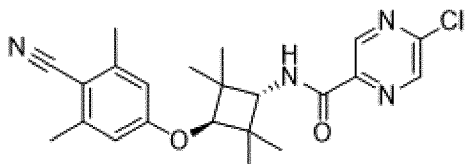
Стадия 13: Получение N-((1г,4г)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-5-(4-(((1г,3г)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(2-метоксиэтил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид



В круглодонную колбу вместимостью 50 мл помещали 5-[4-(((1г,3г)-3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]окси]циклобутил)амино]метил)пиперидин-1-ил]-N-[(1г,4г)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил]пиразин-2-карбоксамид (120 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) в ДМСО (5 мл), к которому добавляли 1-бром-2-метоксиэтан (33 мг, 0,24 ммоль, 1,55 экв.), DIEA (40 мг, 0,31 ммоль, 2,02 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученный раствор в течение 36 часов при комнатной температуре. Затем концентрировали смесь и очищали неочищенный продукт препаративной ВЭЖХ. В результате получали 12,4 мг (9,64%) 5-[4-[[[(оксетан-3-ил)](1г,3г)-3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-5-ил]окси]циклобутил]амино]метил]пиперидин-1-ил]-N-[(1г,4г)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил]пиразин-2-карбоксамид в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 839,30  $[M+1]^+$ ;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,97 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,08-8,06 (д, 1H), 7,87-7,84 (д, 1H), 7,52-7,49 (д, 1H), 7,38-7,37 (м, 1H), 7,14-7,11 (м, 2H), 7,01-7,00 (м, 1H), 5,09 (м, 1H), 4,80 (м, 1H), 4,49-4,40 (м, 3H), 4,34-4,26 (м, 2H), 3,87-3,75 (м, 1H), 3,48-3,38 (м, 3H), 3,24 (с, 3H), 3,02-2,91 (м, 3H), 2,62-2,51 (м, 2H), 2,40-2,00 (м, 10H), 1,86-1,82 (м, 5H), 1,63-1,48 (м, 4H), 1,24 (м, 1H), 1,10-1,06 (м, 2H).

[00249] **Синтез 5-хлор-N-((1г,3г)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетрамethylциклобутил)пиразин-2-карбоксамид**

Стадия 1: Получение 5-хлор-N-((1г,3г)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетрамethylциклобутил)пиразин-2-карбоксамид

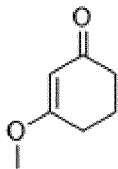


К раствору 5-хлорпиразин-2-карбоновой кислоты (2,00 г, 12,63 ммоль, 1,30 экв.) в дихлорметане (35 мл) добавляли 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триокса трифосфинан-2,4,6-триоксид (12,36 г, 19,43 ммоль, 11,55 экв., чистота 50%, 2,00 экв.), триэтиламин (3,93 г, 38,85 ммоль, 5,41 мл, 4,00 экв.) и 4-(3-амино-2,2,4,4-тетрамethylциклобутоксид)-2,6-

диметилбензонитрил (3,00 г, 9,71 ммоль, 1,00 экв., гидрохлоридная соль) при 20 °С. Перемешивали смесь при 20 °С в течение 15 часов. Разбавляли смесь водой (40 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат=от 8:1 до 1:1) с получением 5-хлор-N-[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]пиразин-2-карбоксамида (3,60 г, 8,72 ммоль, выход 90%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 413,1 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,02 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,91 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,18 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,74 (с, 2H), 4,32 (с, 1H), 4,00 (д, J=9,2 Гц, 1H), 2,42 (с, 6H), 1,22 (с, 6H), 1,14 (с, 6H).

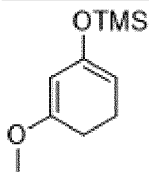
[00250] **Пример синтеза иллюстративного соединения 207: N-(((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(этил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид**

Стадия 1: Получение 3-метоксициклогекс-2-ен-1-она



К раствору циклогексан-1,3-диона (15 г, 133,78 ммоль, 1 экв.) в MeOH (260 мл) добавляли тетрагидрохлорид титана (1 M, 4 мл, 0,03 экв.) в дихлорметане (4 мл) при 15 °С, перемешивали смесь при 15 °С в течение 0,5 часа. Выливали смесь в воду (200 мл) и экстрагировали водную фазу эфиром (50 мл x 5). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл x 2), сушили с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-метоксициклогекс-2-ен-1-она в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 127,2 [M+1]<sup>+</sup>.

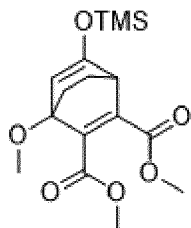
Стадия 2: Получение ((5-метоксициклогекса-1,5-диен-1-ил)окси)триметилсилана



К раствору 3-метоксициклогекс-2-ен-1-она (8,65 г, 68 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (80 мл) добавляли диизопропиламид лития (2 M, 41 мл, 1,2 экв.) в атмосфере азота. Перемешивали смесь при -70 °С в течение 10 минут, затем в полученную смесь добавляли триметилхлорсилан (7,45 г, 68 ммоль, 8,70 мл, 1 экв.). Перемешивали смесь при -70 °С в течение 1 часа. Выливали смесь в раствор хлорида аммония (насыщ., 20 мл) и экстрагировали водную фазу этилацетатом (50 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл x 2), сушили с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Получали (5-

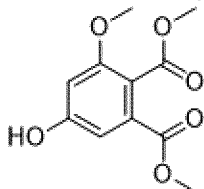
метоксициклогекса-1,5-диен-1-ил)окситриметилсилан (13,5 г) в виде желтого маслянистого вещества.

Стадия 3: Получение диметил-1-метокси-5-((триметилсилил)окси)бицикло[2,2,2]окта-2,5-диен-2,3-дикарбоксилата



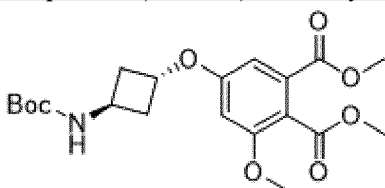
К раствору (5-метоксициклогекса-1,5-диен-1-ил)окситриметилсилана (13,5 г, 68 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (100 мл) по каплям добавляли диметилбут-2-индиоат (9,77 г, 68 ммоль, 1,01 экв.) при  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Затем повышали температуру реакции до  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  за 1 час. Перемешивали смесь при  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 1 часа. Концентрировали смесь в вакууме с получением диметил-1-метокси-5-((триметилсилил)окси)бицикло[2,2,2]окта-2,5-диен-2,3-дикарбоксилата (20 г) в виде желтого маслянистого вещества.

Стадия 4: Получение диметил-5-гидрокси-3-метоксифталата



Раствор диметил-1-метокси-5-((триметилсилил)окси)бицикло[2,2,2]окта-2,5-диен-2,3-дикарбоксилата (20 г, 58,75 ммоль, 1 экв.) в ксилоле (5 мл) перемешивали при  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 12 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ. Получали диметил-5-гидрокси-3-метоксифталат (11 г, 45,79 ммоль, выход 77%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 503,1  $[2\text{M}+23]^+$ .

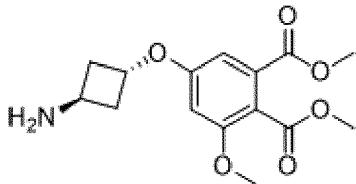
Стадия 5: Получение диметил-5-((1r,3r)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутокси)-3-метоксифталата



К раствору диметил-5-гидрокси-3-метокси-бензол-1,2-дикарбоксилата (2 г, 8,33 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране (40 мл) добавляли трет-бутил-N-(3-гидроксициклобутил)карбамат (1,71 г, 9 ммоль, 1,1 экв.), трифенилфосфин (2,62 г, 9,99 ммоль, 1,2 экв.) при  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Затем в полученную смесь добавляли диизопропилазодикарбоксилат (2,02 г, 9,99 ммоль, 1,9 мл, 1,2 экв.) в тетрагидрофуране (10 мл). Перемешивали смесь при  $15\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 12 часов. Выливали смесь в воду (20 мл) и экстрагировали водную фазу этилацетатом (20 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (20 мл x 2), сушили с помощью безводного

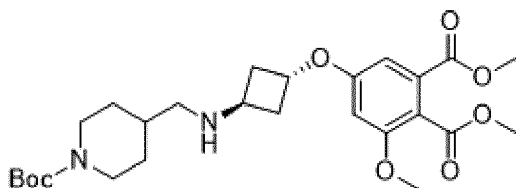
сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=20/1-5/1). Получали диметил-5-((1*r*,3*r*)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутокси)-3-метоксифталат (2,7 г, 6,59 ммоль, выход 79%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 432,2 [M+23]<sup>+</sup>.

Стадия 6: Получение диметил-5-((1*r*,3*r*)-3-аминоциклобутокси)-3-метоксифталата



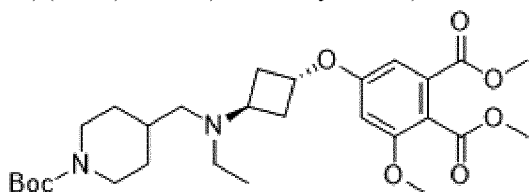
К раствору диметил-5-[3-(трет-бутоксикарбониламино)циклобутокси]-3-метоксибензол-1,2-дикарбоксилата (3 г, 7,33 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (5 мл) добавляли хлористоводородную кислоту в диоксане (4 М, 20 мл, 10 экв.). Перемешивали смесь при 15°C в течение 0,5 часа. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении с получением остатка. Получали продукт (2,5 г, соль хлористоводородной кислоты) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 310,1 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадия 7: Получение диметил-5-((1*r*,3*r*)-3-(((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)метил)амино)циклобутокси)-3-метоксифталата



К раствору диметил-5-(3-аминоциклобутокси)-3-метоксибензол-1,2-дикарбоксилата (2,4 г, 6,94 ммоль, 1 экв., соль хлористоводородной кислоты) в дихлорэтано (30 мл) по каплям добавляли триэтиламин (3,51 г, 34 ммоль, 4,8 мл, 5 экв.) при 15 °С. После добавления перемешивали смесь при указанной температуре в течение 10 минут и затем по каплям добавляли трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (1,11 г, 5,21 ммоль, 0,75 экв.) при 15 °С. Полученную смесь перемешивали при 15°C в течение 20 минут. Затем добавляли ацетат боргидрида натрия (4,41 г, 20 ммоль, 3 экв.) при 15 °С, перемешивали смесь при 15°C в течение 0,5 часа. Экстрагировали смесь дихлорметаном (40 мл x 5). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток дополнительно очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=20/1, 7/1). Получали продукт (1,9 г, 3,75 ммоль, выход 54%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 407,3 [M-99]<sup>+</sup>.

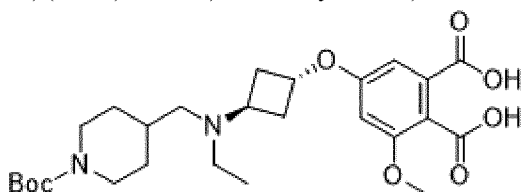
Стадия 8: Получение диметил-5-((1*r*,3*r*)-3-(((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)метил)(этил)амино)циклобутокси)-3-метоксифталата





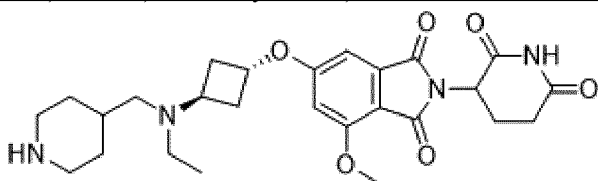
К раствору иодэтана (753,68 мг, 4,83 ммоль, 386,50 мкл, 4,00 экв.) и диметил-5-[3-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метиламино]циклобутокси]-3-метоксибензол-1,2-дикарбоксилата (612,00 мг, 1,21 ммоль, 1,00 экв.) в ацетонитриле (5 мл) добавляли карбонат калия (584,38 мг, 4,23 ммоль, 3,50 экв.). Перемешивали смесь при 70°C в течение 3 часов. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении с получением остатка. Разбавляли остаток водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл x 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (этилацетат/метанол=10/1) с получением продукта (405,00 мг, 0,76 ммоль, выход 62%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 535,2 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,88 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,60 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,14 (с, 1H), 3,89 (д, J=13,6 Гц, 9H), 3,47 (с, 1H), 2,70 (с, 4H), 2,56 (д, J=6,0 Гц, 2H), 2,24-2,44 (м, 4H), 2,19 (д, J=6,8 Гц, 2H), 1,77 (с, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,26 (с, 2H), 0,96 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 9: Получение 5-((1г,3г)-3-(((1-трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)метил)(этил)амино)циклобутокси)-3-метоксифталевой кислоты



К раствору диметил-5-[3-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метилэтиламино]циклобутокси]-3-метоксибензол-1,2-дикарбоксилата (405,00 мг, 0,76 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (10 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (127,15 мг, 3,03 ммоль, 4,00 экв.) в воде (2 мл). Перемешивали смесь при 40°C в течение 2 часов. Концентрировали реакцию смесь при пониженном давлении. Разбавляли остаток водой (20 мл) и доводили до pH 5-6 с помощью хлористоводородной кислоты (1 М). Затем экстрагировали смесь этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл x 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта (200 мг, 0,39 ммоль, выход 52%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 507,2 [M+1]<sup>+</sup>.

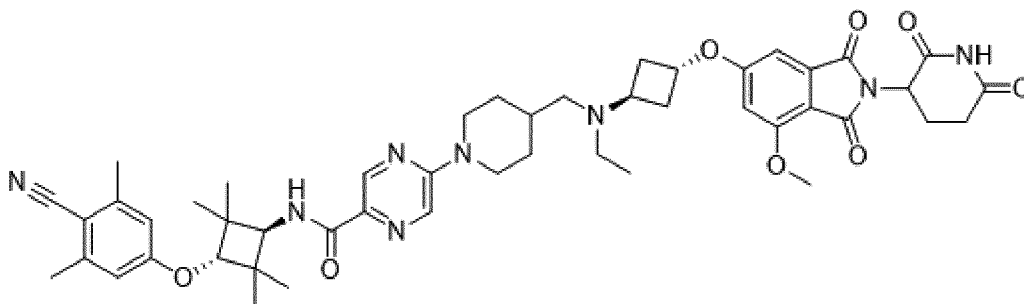
Стадия 10: Получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-((1г,3г)-3-(этил(пиперидин-4-илметил)амино)циклобутокси)-4-метоксиизоиндолин-1,3-диона



К раствору 5-[3-[(1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидил)метилэтиламино]циклобутокси]-3-метоксифталевой кислоты (200,00 мг, 0,40

ммоль, 1,00 экв.) в уксусной кислоте (10 мл) добавляли ацетат натрия (97,16 мг, 1,18 ммоль, 3,00 экв.) и 3-аминопиперидин-2,6-дион (77,98 мг, 0,47 ммоль, 1,20 экв., гидрохлоридная соль). Перемешивали смесь при 110°C в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением продукта (138,00 мг, 0,25 ммоль, выход 64%, формиат) в виде черно-коричневого маслянистого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 499,2  $[M+1]^+$ .

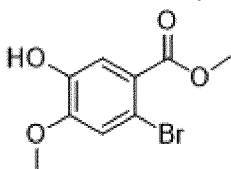
Стадия 11: Получение N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(этил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид



К раствору 2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-6-[3-[этил-(4-пиперидилметил)амино]циклобутокси]-4-метоксиизоиндолин-1,3-диона (128,00 мг, 0,24 ммоль, 1,00 экв., формиат) и 5-хлор-N-[3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]пиразин-2-карбоксамид (97,05 мг, 0,24 ммоль, 1,00 экв.) в диметилсульфоксиде (2 мл) добавляли диизопропилэтиламин (60,75 мг, 0,47 ммоль, 81,88 мкл, 2,00 экв.). Перемешивали смесь при 120°C в течение 2 часов. Фильтровали реакционную смесь с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением продукта (78,30 мг, 0,078 ммоль, выход 33%, чистота 98%, соль трифторуксусной кислоты) в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 875,5  $[M+1]^+$ ; <sup>1</sup>H ЯМР (400 Гц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,09 (с, 1 H), 9,24-9,42 (м, 1 H), 8,62 (с, 1 H), 8,38 (с, 1 H), 7,81 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 6,83-6,94 (м, 2 H), 6,76 (с, 2 H), 4,99-5,12 (м, 2 H), 4,52 (д, J=11,2 Гц, 2 H), 4,30 (с, 1 H), 4,15 (д, J=7,2 Гц, 1 H), 3,88-3,99 (м, 5 H), 3,46-3,57 (м, 4 H), 2,74-3,31 (м, 6 H), 2,53-2,71 (м, 3 H), 2,43 (с, 6 H), 1,76-2,23 (м, 4 H), 1,19 (с, 10 H), 1,12 (с, 6 H).

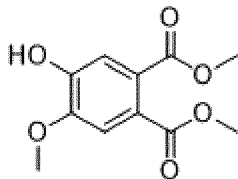
[00251] **Пример синтеза иллюстративного соединения 199: N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид**

Стадия 1: Получение метил-2-бром-5-гидрокси-4-метоксибензоата



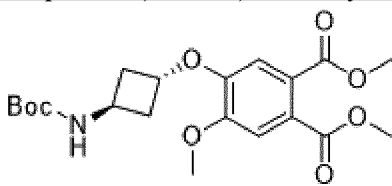
К перемешиваемому раствору 2-бром-5-гидрокси-4-метоксибензойной кислоты (1,00 г, 4,048 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH по каплям, частями добавляли тионилхлорид (1,44 г, 12,144 ммоль, 3,00 экв.) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 50 °С. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (40 мл). Гасили реакцию смесью воды и льда при 0 °С. Полученную смесь промывали водой (3×30 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. В результате получали метил-2-бром-5-гидрокси-4-метоксибензоат (900 мг, 85,16%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 261,00 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадия 2: Получение диметил-4-гидрокси-5-метоксифталата



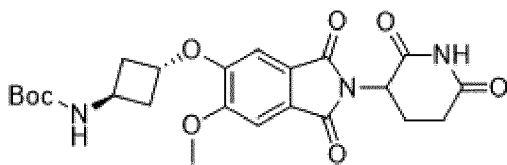
К раствору метил-2-бром-5-гидрокси-4-метоксибензоата (900,00 мг, 3,447 ммоль, 1,00 экв.), DPPP (497,64 мг, 1,207 ммоль, 0,35 экв.), DIEA (2004,95 мг, 15,513 ммоль, 4,5 экв.) и Pd(OAc)<sub>2</sub> (232,19 мг, 1,034 ммоль, 0,3 экв.) в 10 мл MeOH добавляли толуол в реакторе высокого давления. Продували смесь азотом в течение 5 минут и затем наполняли монооксидом углерода до 40 атм при 100 °С в течение ночи. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и фильтровали для удаления нерастворимого твердого вещества. Экстрагировали водный слой CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×40 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc 1:1) с получением продукта (760 мг, 91,78%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 241,06 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадия 3: Получение диметил-4-((1r,3r)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутокси)-5-метоксифталата



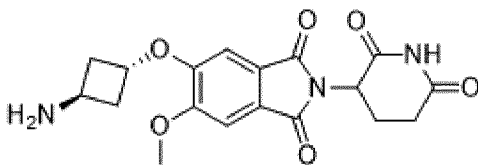
К перемешиваемому раствору 1,2-диметил-4-гидрокси-5-метоксибензол-1,2-дикарбоксилата (1,50 г, 6,245 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-N-[(1s,3s)-3-гидроксициклобутил]карбамата (1,17 г, 6,245 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ по частям добавляли PPh<sub>3</sub> (3,28 г, 12,489 ммоль, 2 экв.) и DIAD (2,53 г, 12,489 ммоль, 2 экв.) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 50 °С. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл). Полученную смесь промывали водой (3×30 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией. В результате получали 1,2-диметил-4-метокси-5-[(1r,3r)-3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]циклобутокси]бензол-1,2-дикарбоксилат (2,5 г, 97,78%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 410,17 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадия 4: Получение трет-бутил-((1 $\alpha$ ,3 $\gamma$ )-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)карбамата



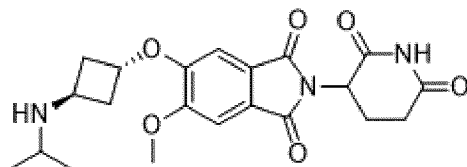
К перемешиваемому раствору 1,2-диметил-4-метокси-5-[[ $(1\alpha,3\gamma)$ ]-3-[[трет-бутоксикарбонил]амино]циклобутоксикарбонил]бензол-1,2-дикарбоксилата (2,56 г, 6,253 ммоль, 1,00 экв.) и 3-аминопиперидин-2,6-диона (2,40 г, 18,758 ммоль, 3 экв.) в пиридине по частям добавляли LiI (2,51 г, 18,758 ммоль, 3 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь облучали микроволновым излучением в течение 3 часов при 120 °С. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл). Полученную смесь промывали водой (3×30 мл). Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью ПЭ/ЕтОАс (1:1) с получением продукта (1,2 г, 40,53%) в виде серого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 418,00 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадия 5: Получение 5-((1 $\alpha$ ,3 $\gamma$ )-3-аминоциклобутоксикарбонил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-метоксиизоиндолин-1,3-диона



К перемешиваемому раствору трет-бутил-N-[[ $(1\alpha,3\gamma)$ ]-3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-метокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]окси]циклобутил]карбамата (1,20 г, 2,534 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ частями, по каплям добавляли 2,2,2-трифторацетальдегид (5 мл) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением продукта. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 374,13 [M+1]<sup>+</sup>.

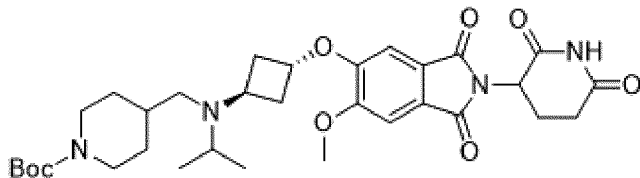
Стадия 6: Получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((1 $\alpha$ ,3 $\gamma$ )-3-(изопропиламино)циклобутоксикарбонил)-6-метоксиизоиндолин-1,3-диона



К перемешиваемому раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-метокси-6-[[ $(1\alpha,3\gamma)$ ]-3-аминоциклобутоксикарбонил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона (1,10 г, 2,946 ммоль, 1,00 экв.) и пропан-2-она (1,71 г, 29,462 ммоль, 10,00 экв.) в ДХМ и MeOH по частям добавляли СТАВ (5,00 г, 23,569 ммоль, 8,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере азота. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью

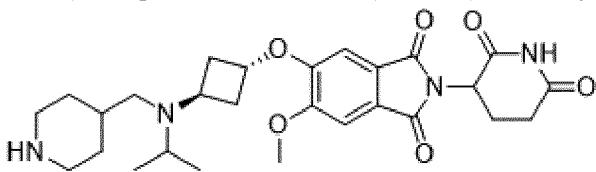
$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (10:1) с получением продукта (1,2 г, 98,04%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 416,17  $[\text{M}+1]^+$ .

Стадия 7: Получение трет-бутил-4-(((1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ )-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил]пиперидин-1-карбоксилата



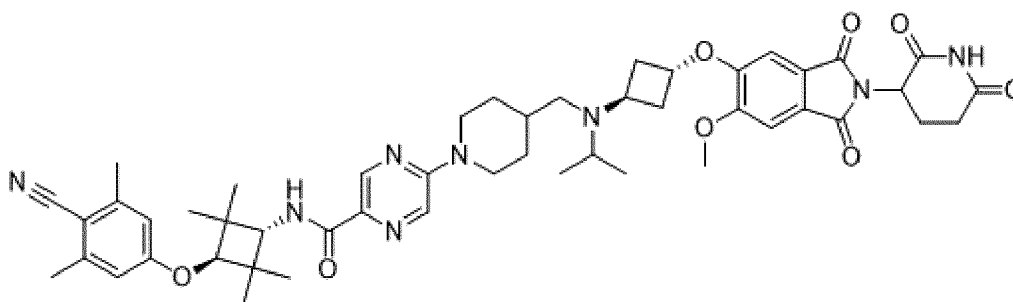
К перемешиваемому раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-метокси-6-[(1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ )-3-[(пропан-2-ил)амино]циклобутокси]-2,3-дигидро-1 $\text{H}$ -изоиндол-1,3-диона (1,20 г, 2,888 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (1,85 г, 8,665 ммоль, 3,00 экв.) в  $i\text{-PrOH}$  (30,00 мл) по частям добавляли  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  (2,46 г, 8,665 ммоль, 3,00 экв.) и  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (1,09 г, 17,331 ммоль, 6,00 экв.) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл). Полученную смесь промывали водой (3x20 мл). Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией. В результате получали продукт (550 мг, 31,08%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 613,32  $[\text{M}+1]^+$ .

Стадия 8: Получение 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-((1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ )-3-(изопропил(пиперидин-4-илметил)амино)циклобутокси)-6-метоксиизоиндолин-1,3-диона



К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-[[[(пропан-2-ил)[(1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ )-3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-метокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1 $\text{H}$ -изоиндол-5-ил]окси]циклобутил]амино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (550,00 мг, 1 экв.) в ДХМ частями, по каплям добавляли 2,2,2-трифторацетальдегид (2,00 мл) при 0°С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением продукта. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 513,26  $[\text{M}+1]^+$ .

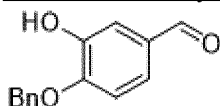
Стадия 9: Получение N-((1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ )-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ )-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил]пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид



К перемешиваемому раствору 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-метокси-6-[(1*r*,3*r*)-3-[(изопропил(пиперидин-4-илметил)амино]циклобутокси]изоиндол-1,3-диона (550,00 мг, 1,073 ммоль, 1,00 экв.) и 5-хлор-N-[(1*r*,3*r*)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]пиразин-2-карбоксамида (487,35 мг, 1,180 ммоль, 1,1 экв.) в ДМФА по частям добавляли  $K_2CO_3$  (444,86 мг, 3,219 ммоль, 3 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60 °С. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (40 мл). Экстрагировали водный слой  $EtOAc$  (3×30 мл). Полученную смесь промывали водой (3×20 мл). Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией. В результате получали 5-[4-[(изопропил[(1*r*,3*r*)-3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-метокси-1,3-диоксоизоиндол-5-ил]окси]циклобутил]амино]метил]пиперидин-1-ил]-N-[(1*r*,3*r*)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]пиразин-2-карбоксамид (363,0 мг, 38,05%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 889,30  $[M+1]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 Гц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  11,09 (с, 1H), 8,61 (д,  $J=1,3$  Гц, 1H), 8,34 (д,  $J=1,4$  Гц, 1H), 7,80 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,77 (с, 2H), 5,09 (дд,  $J=13,0, 5,4$  Гц, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,51 (д,  $J=12,8$  Гц, 2H), 4,30 (с, 1H), 3,99-3,91 (м, 4H), 3,66 (к,  $J=8,2$  Гц, 1H), 3,04-2,82 (м, 4H), 2,64-2,52 (м, 1H), 2,43 (с, 6H), 2,27 (с, 1H), 2,22 (дд,  $J=19,4, 10,0$  Гц, 3H), 2,03 (д,  $J=13,1$  Гц, 1H), 1,86 (д,  $J=12,8$  Гц, 2H), 1,70 (с, 1H), 1,20 (с, 6H), 1,12 (с, 8H), 0,93 (д,  $J=6,6$  Гц, 6H).

[00252] **Пример синтеза иллюстративного соединения 227: N-((1*r*,3*r*)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((1*r*,3*r*)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метокси-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил]пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид**

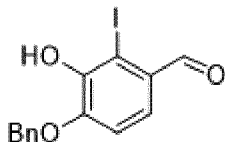
Стадия 1: Получение 4-(бензилокси)-3-гидроксibenзальдегида



В круглодонную колбу вместимостью 500 мл помещали 3,4-дигидроксibenзальдегид (50,00 г, 361,999 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (150,00 мл), KI (3,00 г, 18,100 ммоль, 0,05 экв.),  $K_2CO_3$  (55,03 г, 398,199 ммоль, 1,10 экв.). Затем по каплям добавляли  $BnBr$  (66,87 г, 390,959 ммоль, 1,08 экв.) при перемешивании при 0 °С. Перемешивали полученный раствор в течение 5 часов при 0 °С на бане с водой/льдом. Разбавляли полученный раствор, используя 500 мл ЭА. Промывали полученную смесь насыщенным соевым раствором (2×500 мл). Сушили смесь над безводным сульфатом

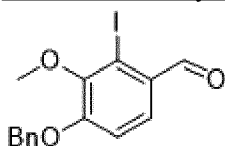
натрия и концентрировали. Наносили остаток на силикагелевую колонку со смесью этилацетат/петролейный эфир (0%-50%). В результате получали 13,3 г (16,10%) 4-(бензилокси)-3-гидроксибензальдегида в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 228,90  $[M+1]^+$ .

Стадия 2: Получение 4-(бензилокси)-3-гидрокси-2-иодбензальдегида



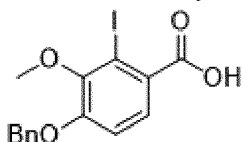
В круглодонную колбу вместимостью 1000 мл добавляли 4-(бензилокси)-3-гидроксибензальдегид (10,00 г, 43,812 ммоль, 1,00 экв.) и пиридин (100,00 мл, 1242,353 ммоль, 28,36 экв.) при 0 °С. К полученной выше смеси добавляли монохлорид иода (8,54 г, 52,575 ммоль, 1,20 экв.) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали еще 3 дня при 0 °С. Экстрагировали полученную смесь EtOEt (300×3 мл). Объединенные органические слои промывали водой (500×5 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью ПЭ/EtOAc (1:1) с получением 4-(бензилокси)-3-гидрокси-2-иодбензальдегида (3,5 г, 22,56%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 354,98  $[M+1]^+$ .

Стадия 3: Получение 4-(бензилокси)-2-иод-3-метоксибензальдегида



К перемешиваемому раствору/смеси 4-(бензилокси)-3-гидрокси-2-иодбензальдегида (2,75 г, 0,008 ммоль, 1,00 экв.) и MeI (3,31 г, 0,023 ммоль, 3 экв.) по частям добавляли ацетон (50,00 мл, 680,107 ммоль, 87583,68 экв.) при комнатной температуре в атмосфере воздуха. К полученной выше смеси частями, по каплям добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,22 г, 0,023 ммоль, 3 экв.) в течение 2 минут при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали еще 3 часа при 50 °С. Оставляли смесь остывать до комнатной температуры. Экстрагировали полученную смесь EtOAc (3 x100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (5×100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10:1) с получением 4-(бензилокси)-2-иод-3-метоксибензальдегида (3 г, 104,93%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 368,99  $[M+1]^+$ .

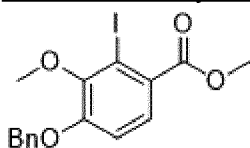
Стадия 4: Получение 4-(бензилокси)-2-иод-3-метоксибензойной кислоты



К перемешиваемому раствору/смеси 4-(бензилокси)-2-иод-3-метоксибензальдегида

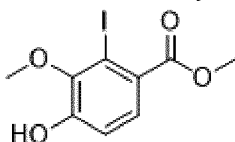
(3,00 г, 8,148 ммоль, 1,00 экв.) и 2-метил-2-бутена (21,15 г, 301,491 ммоль, 37,00 экв.) добавляли *t*-BuOH (84,00 мл, 883,953 ммоль, 108,48 экв.) и ТГФ (77,00 мл, 950,410 ммоль, 116,64 экв.) при комнатной температуре в атмосфере воздуха. К полученной выше смеси по каплям, частями добавляли NaClO<sub>2</sub> (6,63 г, 73,336 ммоль, 9,00 экв.) и NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (6,84 г, 57,039 ммоль, 7,00 экв.) и H<sub>2</sub>O (6,50 мл, 360,804 ммоль, 44,28 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали еще 5 часов при комнатной температуре. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (15:1) с получением 4-(бензилокси)-2-иод-3-метоксибензальдегида (3,5 г, 111,81%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 5: Получение метил-4-(бензилокси)-2-иод-3-метоксибензоата



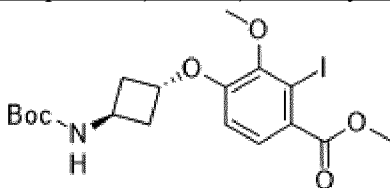
К перемешиваемой смеси 4-(бензилокси)-2-иод-3-метоксибензойной кислоты (3,50 г, 9,111 ммоль, 1,00 экв.) и TMSCHN<sub>2</sub> (3,12 г, 27,315 ммоль, 3,00 экв.) добавляли MeOH (35,15 мл, 1096,976 ммоль, 95,29 экв.) и ДХМ (35,15 мл, 413,863 ммоль, 60,69 экв.) при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (20:1) с получением метил-4-(бензилокси)-2-иод-3-метоксибензоата (3,23 г, 44,71%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) *m/z*: 399,05 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадия 6: Получение метил-4-гидрокси-2-иод-3-метоксибензоата



К перемешиваемому раствору метил-4-(бензилокси)-2-иод-3-метоксибензоата (2,00 г) и диметилсульфида (30,00 мл) по частям добавляли ТФК (90,00 мл) при 0 °С в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью ПЭ/EtOAc (1:1) с получением метил-4-гидрокси-2-иод-3-метоксибензоата (1,3 г) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) *m/z*: 309,07 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадия 7: Получение метил-4-((1*r*,3*r*)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутокси)-2-иод-3-метоксибензоата

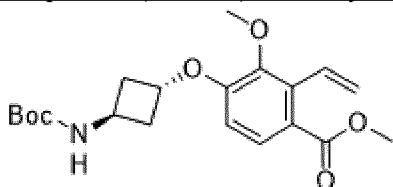


К перемешиваемой смеси метил-4-гидрокси-2-иод-3-метоксибензоата (1,30 г, 4,220



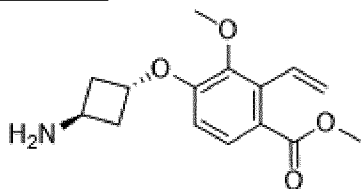
ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-N-[(1s,3s)-3-гидроксициклобутил]карбамата (0,79 г, 4,220 ммоль, 1,00 экв.) добавляли ТГФ (20,00 мл, 246,860 ммоль, 58,50 экв.) и PPh<sub>3</sub> (2,21 г, 8,440 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере воздуха. К полученной выше смеси добавляли DIAD (1,71 г, 8,440 ммоль, 2,00 экв.) при 0 °С. Полученную смесь дополнительно перемешивали в течение ночи при 50 °С. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (100×3 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100×5 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью ПЭ/EtOAc (1:1) с получением метил-2-иод-3-метокси-4-[(1r,3r)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклобутокси]бензоата (1,6 г, 79,44%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) *m/z*: 500,07 [M+23]<sup>+</sup>.

Стадия 8: Получение метил-4-((1r,3r)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутокси)-3-метокси-2-винилбензоата



В круглодонную колбу вместимостью 100 мл, которую продували и поддерживали в инертной атмосфере азота, помещали метил-2-иод-3-метокси-4-[(1r,3r)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклобутокси]бензоат (1,70 г, 3,562 ммоль, 1,00 экв.), этенилтрифтор-лямбда4-боран калия (2385,47 мг, 17,809 ммоль, 5,00 экв.), PPh<sub>3</sub> (186,84 мг, 0,712 ммоль, 0,20 экв.), PdCl<sub>2</sub> (63,16 мг, 0,356 ммоль, 0,10 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4641,94 мг, 14,247 ммоль, 4,00 экв.), ТГФ (16,00 мл, 0,222 ммоль, 0,06 экв.), H<sub>2</sub>O (10,00 мл, 0,555 ммоль, 0,16 экв.). Перемешивали полученный раствор в течение 6 часов при 85 °С на масляной бане. Концентрировали полученную смесь. Наносили остаток на силикагелевую колонку со смесью этилацетат/петролейный эфир (0%-100%). В результате получали 530 мг (39%) продукта в виде твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) *m/z*: 321,95 [M-55]<sup>+</sup>.

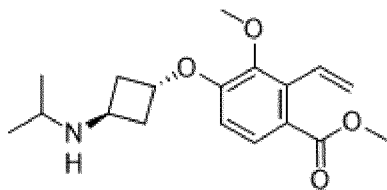
Стадия 9: Получение метил-4-((1r,3r)-3-аминоциклобутокси)-3-метокси-2-винилбензоата



В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали метил-2-этинил-3-метокси-4-[(1r,3r)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклобутокси]бензоат (530,00 мг, 1,404 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (5,00 мл, 0,059 ммоль, 0,04 экв.), трифторацетальдегид (3,00 мл, 0,031 ммоль, 0,02 экв.). Перемешивали полученный раствор в течение 2 часов при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь. В результате получали 500 мг (128,40%) метил-2-этинил-3-метокси-4-[(1r,3r)-3-аминоциклобутокси]бензоата в виде желтого

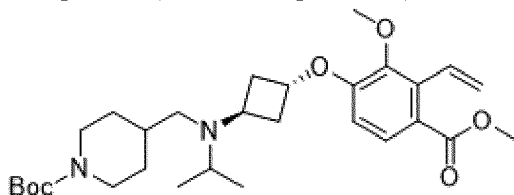
маслянистого вещества.

Стадия 10: Получение метил-4-((1*r*,3*r*)-3-(изопропиламино)циклобутокси)-3-метокси-2-винилбензоата



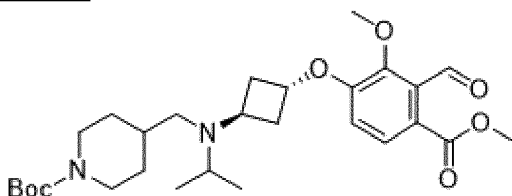
В круглодонную колбу вместимостью 50 мл помещали метил-2-этенил-3-метокси-4-[(1*r*,3*r*)-3-аминоциклобутокси]бензоат (500,00 мг, 1,803 ммоль, 1,00 экв.), ацетон (523,58 мг, 9,015 ммоль, 5,00 экв.), ДХМ (5,00 мл). Затем несколькими порциями добавляли СТАВ (1146,37 мг, 5,409 ммоль, 3,00 экв.) при 0 °С. Перемешивали полученный раствор в течение 2 часов при комнатной температуре. Наносили остаток на силикагелевую колонку со смесью дихлорметан/метанол (10:1). В результате получали 610 мг продукта в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 320,15 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадия 11: Получение трет-бутил-4-((изопропил((1*r*,3*r*)-3-(2-метокси-4-(метоксикарбонил)-3-винилфенокси)циклобутил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилата



В круглодонную колбу вместимостью 50 мл помещали метил-2-этенил-3-метокси-4-[(1*r*,3*r*)-3-(изопропиламино)циклобутокси]бензоат (610,00 мг, 1,910 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (1221,97 мг, 5,729 ммоль, 3,00 экв.), ДХМ (10,00 мл). Затем несколькими порциями добавляли СТАВ (2023,85 мг, 9,549 ммоль, 5,00 экв.) при 0 °С. Перемешивали полученный раствор в течение ночи при комнатной температуре. Отфильтровывали твердое вещество. Концентрировали полученную смесь. Наносили остаток на силикагелевую колонку со смесью H<sub>2</sub>O:ACN (100%-0%). В результате получали 400 мг (40,54%) продукта в виде желтого маслянистого вещества. ЖХ/МС (ИЭР)  $m/z$ : 517,40 [M+1]<sup>+</sup>.

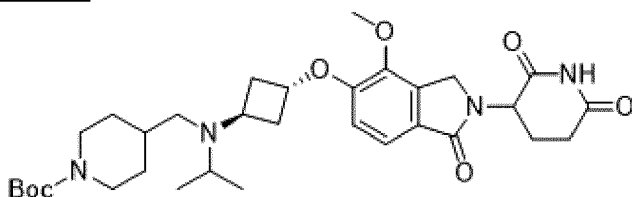
Стадия 12: Получение трет-бутил-4-(((1*r*,3*r*)-3-(3-формил-2-метокси-4-(метоксикарбонил)фенокси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилата



[00253] В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали трет-бутил-4-((изопропил[(1*r*,3*r*)-3-[3-этенил-2-метокси-4-

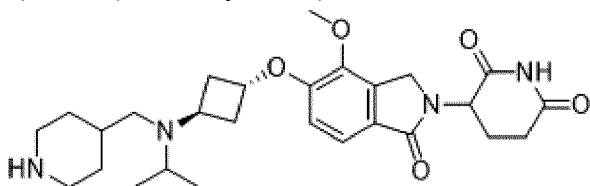
(метоксикарбонил)феноксидциклобутил]амино]метил)пиперидин-1-карбоксилат (200,00 мг, 0,387 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (25,00 мл), NaIO<sub>4</sub> (248,38 мг, 1,161 ммоль, 3,00 экв.), NMO (136,04 мг, 1,161 ммоль, 3,00 экв.), OsO<sub>4</sub> (19,68 мг, 0,077 ммоль, 0,20 экв.), H<sub>2</sub>O (5,00 мл). Перемешивали полученный раствор в течение 10 минут при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь. Наносили остаток на силикагелевую колонку со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:2). В результате получали 61 мг (30,38%) продукта в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) *m/z*: 519,25 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадия 13: Получение трет-бутил-4-(((1*r*,3*r*)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метокси-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилата



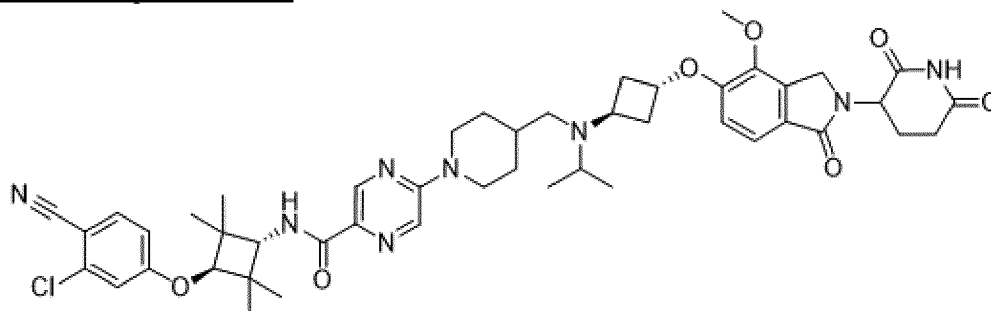
В круглодонную колбу вместимостью 50 мл помещали трет-бутил-4-((изопропил[(1*r*,3*r*)-3-[3-формил-2-метокси-4-(метоксикарбонил)феноксидциклобутил]амино]метил)пиперидин-1-карбоксилат (61,00 мг, 0,118 ммоль, 1,00 экв.), 3-аминопиперидин-2,6-дион (15,07 мг, 0,118 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (5,00 мл, 0,059 ммоль, 0,50 экв.), АсОН (0,50 мл, 0,008 ммоль, 0,07 экв.). Затем несколькими порциями добавляли СТАВ (124,63 мг, 0,588 ммоль, 5,00 экв.) при 0 °С. Перемешивали полученный раствор в течение ночи при комнатной температуре. Разбавляли полученный раствор, используя 50 мл ДХМ. Полученную смесь промывали насыщенным солевым раствором (1×50 мл). Сушили твердое вещество в печи при пониженном давлении. Наносили остаток на силикагелевую колонку со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:1). В результате получали 50 мг (71,00%) продукта в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) *m/z*: 599,20 [M+1]<sup>+</sup>.

Стадия 14: Получение 3-(5-(((1*r*,3*r*)-3-(изопропил(пиперидин-4-илметил)амино)циклобутокси)-4-метокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона



В круглодонную колбу вместимостью 25 мл помещали трет-бутил-4-((изопропил[(1*r*,3*r*)-3-[[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метокси-1-оксо-3*H*-изоиндол-5-ил]окси]циклобутил]амино]метил)пиперидин-1-карбоксилат (50,00 мг, 0,084 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (2,00 мл), трифторацетальдегид (1,00 мл, 0,010 ммоль, 0,12 экв.). Перемешивали полученный раствор в течение 1 часа при комнатной температуре. Концентрировали полученную смесь. В результате получали 45 мг продукта в виде желтого твердого вещества.

Стадия 15: Получение N-(((1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метокси-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид



В круглодонную колбу вместимостью 25 мл помещали 3-[4-метокси-1-оксо-5-[[1r,3r)-3-[изопропил(пиперидин-4-илметил)амино]циклобутокси]-3Н-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион (45,00 мг, 0,090 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (1,00 мл), 5-хлор-N-(((1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)пиразин-2-карбоксамид (38,00 мг, 0,090 ммоль, 1,00 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25,00 мг, 0,180 ммоль, 2,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при 100 °С на масляной бане. Очищали полученную смесь препаративной ВЭЖХ. В результате получали 8,2 мг продукта в виде грязновато-белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР) *m/z*: 881,50 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDC13) δ 8,84 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,02 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,78 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=8,8, 4,2 Гц, 2H), 6,99 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,87-6,78 (м, 2H), 5,36 (с, 1H), 5,32 (с, 3H), 5,21 (дд, J=13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,57-4,44 (м, 3H), 4,35 (д, J=16,1 Гц, 1H), 4,15 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,09 (с, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,77 (с, 2H), 2,98 (с, 3H), 2,95-2,78 (м, 1H), 2,42-2,31 (м, 1H), 2,31-2,19 (м, 1H), 2,02 (д, J=7,0 Гц, 2H), 1,33 (с, 5H), 1,26 (д, J=22,0 Гц, 16H), 1,00 (с, 3H), 0,90 (т, J=6,4 Гц, 1H).

[00254] **Контроль уровня белка**

[00255] В настоящем изобретении также предложены способы контроля уровней белка в клетке. Предложенный способ основан на применении соединений, описанных в данном документе, таким образом, что разрушение белка-мишени AR *in vivo* будет приводить к уменьшению количества белка-мишени в биологической системе, предпочтительно для обеспечения конкретной терапевтической пользы.

[00256] Следующие примеры использованы для содействия описанию настоящего изобретения, но их не следует рассматривать как ограничивающие настоящее изобретение каким-либо образом.

[00257] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложены следующие иллюстративные бифункциональные молекулы, разрушающие AR (соединения в таблицах 1A-1C или соединения 1-247), в том числе их соли, полиморфы, аналоги, производные и дейтерированные формы.

[00258] В любом аспекте или варианте реализации, описанном в настоящем документе, предложенное соединение представляет собой соединение, выбранное из иллюстративных соединений 1-247 или из таблиц 1А, 1В и 1С.

[00259] **Анализ для испытания разрушения AR, обусловленного соединениями согласно настоящему изобретению.**

[00260] **Твердофазный иммуноферментный анализ андрогенового рецептора.** В следующем анализе проводили оценку соединений на клетках LNCaP и/или VCaP с использованием аналогичных протоколов. Протоколы, использованные в отношении клеток VCaP, описаны ниже. Твердофазный иммуноферментный анализ андрогенового рецептора проводили с использованием PathScan AR Sandwich ELISA (Cell Signaling, № по каталогу 12850) в соответствии со следующими стадиями анализа.

[00261] Клетки VCaP высевали при плотности 40000 клеток/лунка в объеме 100 мкл/лунка в среде для количественного определения VCaP [RPMI без фенолового красного (Gibco, № по каталогу 11835-030); 5% очищенной на активированном угле (обработанной декстраном) FBS (Omega Scientific, № по каталогу FB-04); 1% пенстрепса (Life Technologies, Gibco, № по каталогу 10378-016)] в планшетах Corning 3904. Клетки выращивали в течение как минимум 3 дней.

[00262] Сначала в клетки вводили дозы соединений, разбавленных в 0,01% ДМСО, в полипропиленовом планшете, избегая использования внешних столбиков, в соответствии со следующим протоколом: (1)(i) получали планшет с 1000х исходным раствором в ДМСО; (ii) 20 мМ исходный раствор, разбавленный 1/6,7 в ДМСО (5 мкл+28,3 мкл ДМСО)=3 мМ в ряд Н; (iii) выполняли серийные разведения в 1/2 логарифмических дозах (10 мкл бифункционального соединения+20 мкл ДМСО) из ряда Н в направлении ряда В, при этом ряд А был зарезервирован для ДМСО; (iv) в общей сложности получали 7 доз (конечная концентрация в этом 1000х планшете будет составлять 3 мМ, 1 мМ, 333 мкМ, 111 мкМ, и т.д.). (2)(i) получали планшет с 10х исходным раствором в среде; (ii) переносили 2,5 мкл 1000х исходного раствора в новый планшет с 10х исходным раствором (использовали 12-канальную пипетку, начиная с А (контроль с ДМСО) и проходя через Н. После добавления в этот планшет 247,5 мкл среды его использовали в качестве 10х исходного раствора; (iii) получали среду с 1 нМ R1881 для получения планшета с 10х исходным раствором; (iv) добавляли 247,5 мкл среды с 1 нМ R1881 в каждую лунку планшета с 10х исходным раствором, перемешивали.

[00263] Затем в клетки добавляли 22 мкл 10х исходного раствора и инкубировали в течение 5 часов. Получали 1х буфер для лизиса клеток Cell Signaling (№ по каталогу 9803; входит в набор) с получением концентрации 50 мкл/лунка и хранили на льду. Среду аспирировали и добавляли 100 мкл на лунку буфера для лизиса клеток Lx. Клетки помещали в шейкер, расположенный в холодном помещении, на 10 минут и встряхивали со скоростью 7. Перемешивали смесь лизата и переносили 20 мкл в 100 мкл разбавителя на планшете для твердофазного иммуноферментного анализа (0,15 мкг/мл - 0,075 мкг/мл). Смесь лизата и

разбавителя хранили при 4°C в течение ночи на шейкере, расположенном в холодном помещении, при скорости 5 (умеренное вращение).

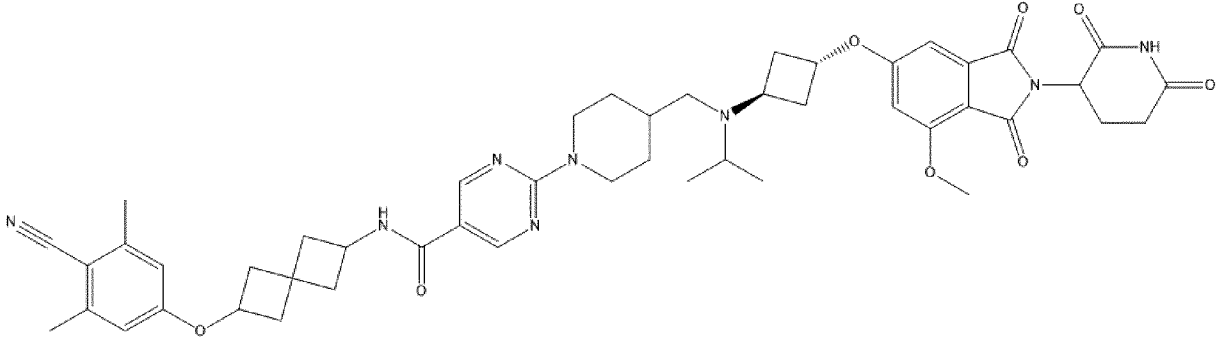
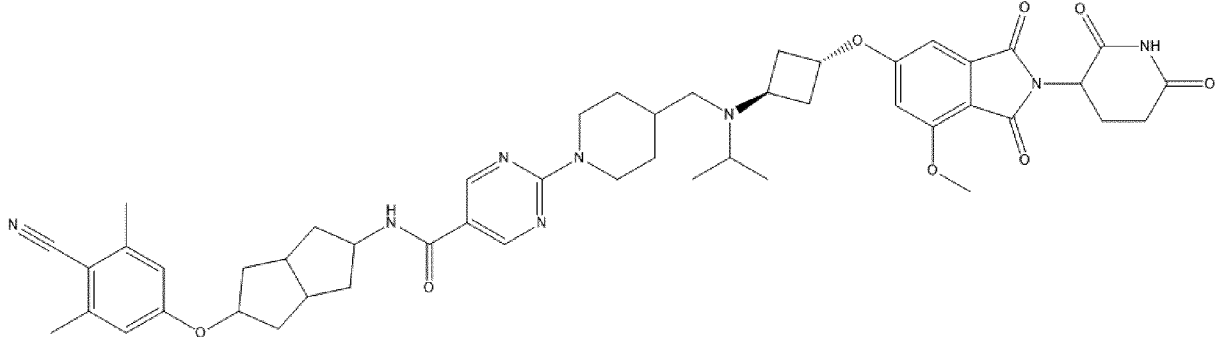
[00264] Смесь лизата и разбавителя встряхивали в течение 30 минут при 37°C. Оставляли антитело к AR мыши, анти-мышинное антитело, ТМВ и стоп-раствор достигать комнатной температуры. Получали 1x буфер для твердофазного иммуноферментного анализа, включенный в набор, и загружали в резервуар. Среду из планшета отбрасывали, планшет для твердофазного иммуноферментного анализа сильно постукивали по бумажному полотенцу и промывали 4x 200 мкл промывочного буфера для твердофазного иммуноферментного анализа с помощью промывочного устройства для планшетов для первых трех промывок и с помощью восьмиканального аспиратора для четвертой промывки для более тщательной аспирации раствора.

[00265] Затем добавляли 100 мкл/лунку мышинового Ab для обнаружения AR; закрывали планшет и встряхивали при 37°C в течение 1 часа; среду из планшетов отбрасывали, планшеты постукивали по бумажному полотенцу и четыре раза промывали 200 мкл промывочного буфера для твердофазного иммуноферментного анализа с помощью промывочного устройства для планшетов для первых трех промывок и восьмиканального аспиратора для четвертой промывки; добавляли 100 мкл/лунка анти-мышинового Ab, конъюгированного с HRP (входит в состав набора); планшеты закрывали и встряхивали при 37°C в течение 30 минут; реагент ТМВ оставляли достигать комнатной температуры; среду из планшета отбрасывали, планшеты постукивали по бумажному полотенцу и промывали четыре раза 200 мкл промывочного буфера для твердофазного иммуноферментного анализа с помощью промывочного устройства для планшетов для первых трех промывок и восьмиканального аспиратора для четвертой промывки; планшеты постукивали по бумажному полотенцу; в каждую лунку добавляли по 100 мкл ТМВ и встряхивали планшет в течение 2 минут, наблюдая за цветом. После появления светло-голубого цвета добавляли стоп-раствор (100 мкл). Планшеты встряхивали и считывали при 450 нм.

[00266] Прогрессирование рака предстательной железы у пациентов, получающих антиандрогенную терапию, обычно затрагивает один из нескольких механизмов усиленной передачи сигналов к андрогеновым рецепторам (AR), в том числе усиленный внутриопухолевый синтез андрогенов, повышенную экспрессию AR и мутации AR. Бифункциональные молекулы, описанные в настоящем документе, одновременно связываются с выбранной мишенью и лигазой E3, вызывая убиквитинирование посредством индуцированной близости и разрушение патологического белка-мишени. В отличие от традиционного ингибирования мишени, которое является конкурентным процессом, разрушение является прогрессивным способом. Как таковой, он менее чувствителен к увеличению количества эндогенного лиганда, экспрессии белка-мишени или мутациям в мишени. Таким образом, данная технология считается оптимальной в отношении направленности на механизмы устойчивости AR у пациентов с раком предстательной железы.

[00267] Анализировали полученные данные и наносили на график с применением программного обеспечения GraphPad Prism. Анализировали иллюстративные соединения из таблиц 1А, 1В и 1С, и полученные данные представлены ниже в таблицах 2А, 2В и 2С. Категории DC50 (нМ) (деградация AR в твердофазном иммуноферментном анализе на клетках LNCaP и/или VCaP) в таблицах 2А, 2В и 2С являются следующими:  $A < 1$  нМ;  $1 \leq B < 10$  нМ;  $10 \leq C < 100$  нМ;  $D \geq 100$  нМ. Категории Dmax (%) (деградация AR в твердофазном иммуноферментном анализе на клетках LNCaP и/или VCaP) в таблице 2 являются следующими:  $A \geq 70$ ;  $50 \leq B < 70$ ;  $C < 50$

Таблица 1А. Иллюстративные гетеробифункциональные соединения согласно настоящему изобретению.

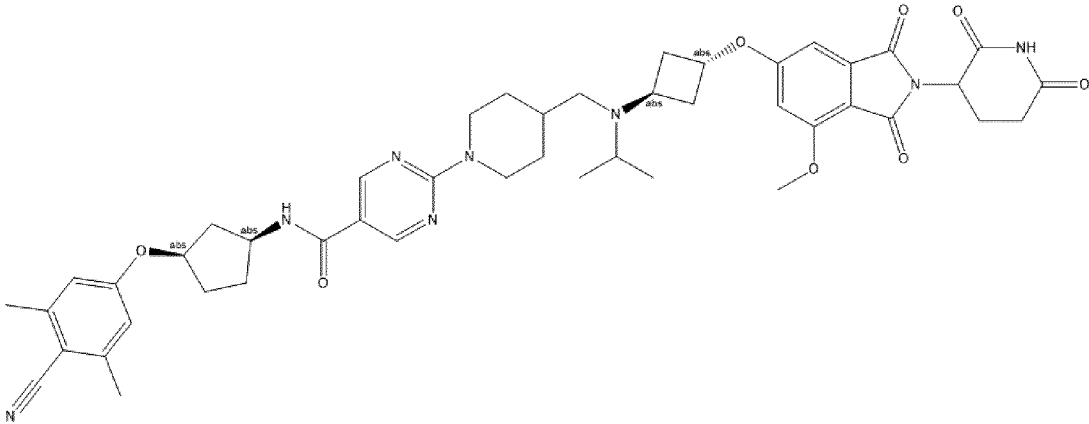
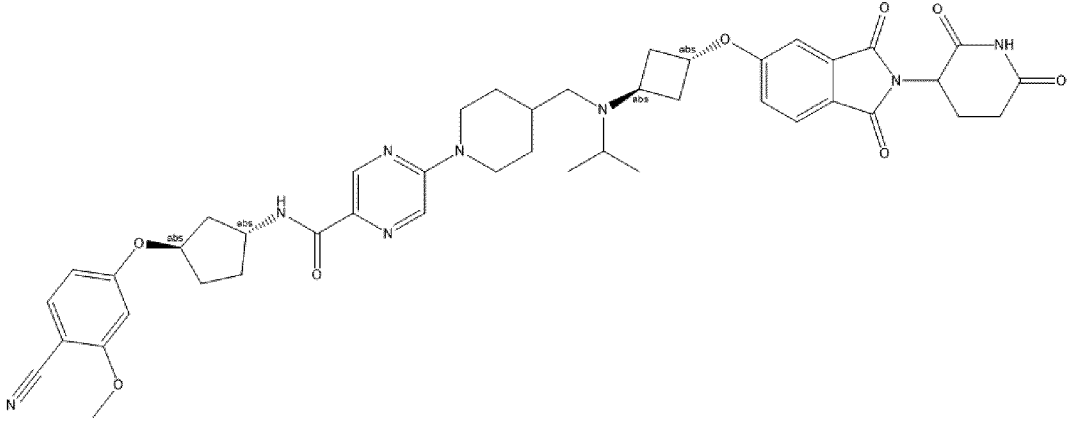
| Соединение № | Структура                                                                            | Название                                                                                                                                                                                                                         | Схема |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1            |    | <p>N-(6-(4-циано-3,5-диметилфенокси)спиро[3.3]гептан-2-ил)-2-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p> | 1 и 2 |
| 2            |  | <p>N-(5-(4-циано-3,5-диметилфенокси)октагидропентален-2-ил)-2-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изо</p>                                                         | 1 и 2 |



|   |  |                                                                                                                                                                                                                                     |       |
|---|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|   |  | пропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид                                                                                                                                                                           |       |
| 3 |  | N-(2-(4-циано-3,5-диметилбензил)октагидроциклопента[с]пиррол5-ил)-2-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид | 1 и 2 |
| 4 |  | N-((1R,3S)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)циклопентил)-2-(4-(((1r,3R)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изо                                                                      | 1 и 2 |

|   |  |                                                                                                                                                                                                                         |       |
|---|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|   |  | пропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид                                                                                                                                                               |       |
| 5 |  | N-((1S,3S)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)циклопентил)-2-(4-(((1r,3S)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид | 1 и 2 |
| 6 |  | N-((1R,3S)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)циклопентил)-5-(4-(((1r,3R)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пип                                                | 1 и 2 |

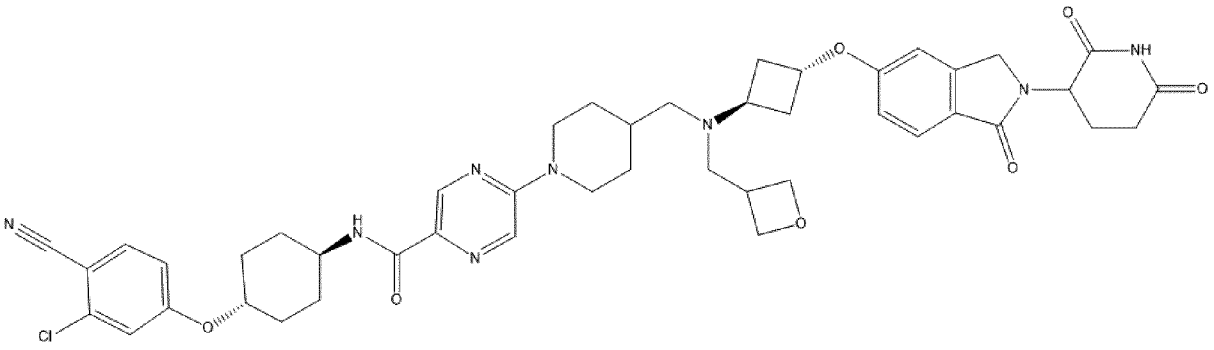
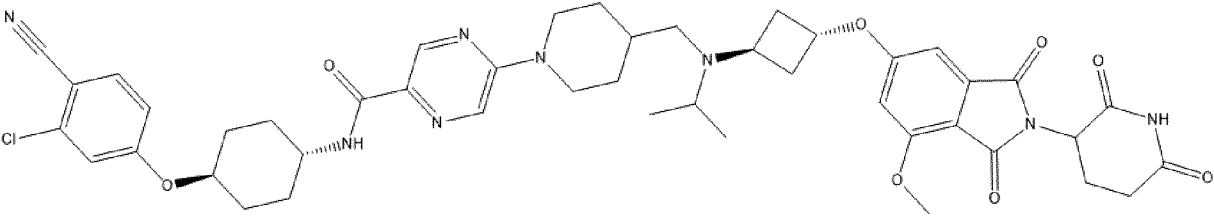
|   |  |                                                                                                                                                                                                                         |       |
|---|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|   |  | еридин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид                                                                                                                                                                                       |       |
| 7 |  | N-((1S,3S)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)циклопентил)-5-(4-(((1r,3S)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид               | 1 и 2 |
| 8 |  | N-((1R,3R)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)циклопентил)-2-(4-(((1r,3R)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-2-карбоксамид | 1 и 2 |

|    |                                                                                     | 5-карбоксамид                                                                                                                                                                                                                  |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 9  |   | <p>N-((1S,3R)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)циклопентил)-2-(4-(((1r,3S)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p> | 1 и 2 |
| 10 |  | <p>N-((1R,3R)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)циклопентил)-5-(4-(((1r,3R)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид</p>               | 1 и 2 |

|    |  |                                                                                                                                                                                                                                           |       |
|----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 11 |  | <p>N-((1S,3R)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)циклопентил)-5-(4-(((1r,3S)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид</p>                          | 1 и 2 |
| 12 |  | <p>рац-N-(2-(4-циано-3,5-диметилбензил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-2-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p> | 1 и 2 |

Таблица 1В. Иллюстративные гетеробифункциональные соединения согласно настоящему изобретению.

| Соеди | Структура | Название | Схема |
|-------|-----------|----------|-------|
|-------|-----------|----------|-------|

| нение<br>№ |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                          |       |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 13         |   | <p>N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-5-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(оксетан-3-илметил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пирозин-2-карбоксамид</p>       | 3 и 4 |
| 14         |  | <p>N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-5-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пирозин-2-карбоксамид</p> | 1 и 4 |

|    |  |                                                                                                                                                                                                              |       |
|----|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 15 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(оксетан-3-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиазин-2-карбоксамид</p>  | 3 и 4 |
| 16 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(2-метоксиэтил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиазин-2-карбоксамид</p> | 3 и 4 |

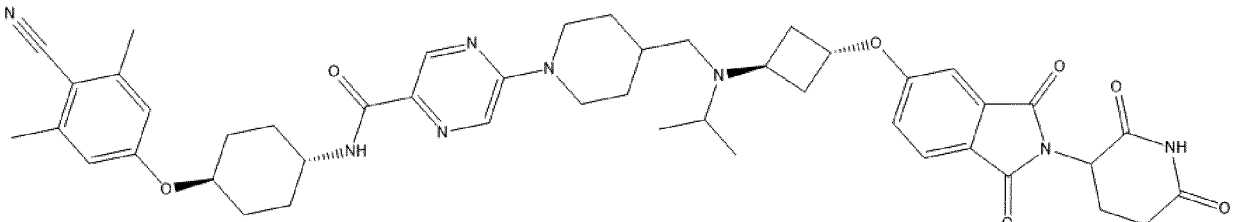
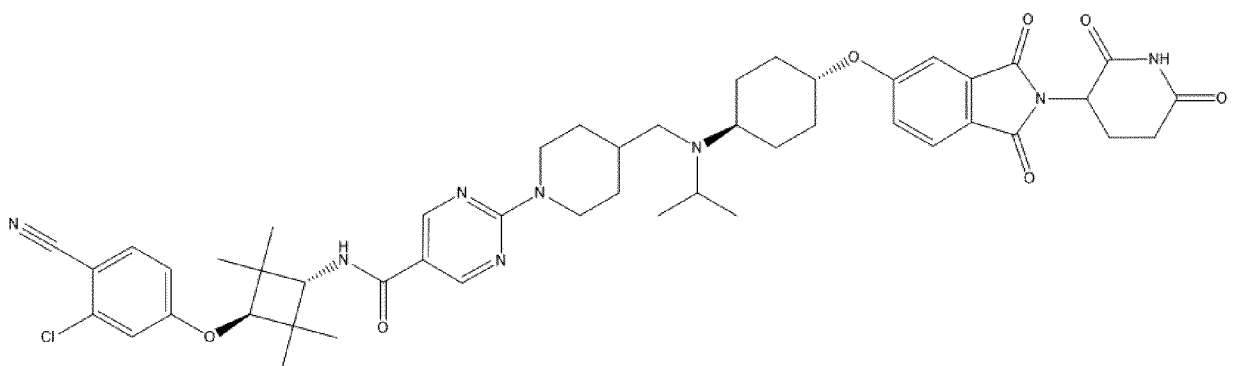
|    |  |                                                                                                                                                                                                                              |       |
|----|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 17 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(4-циано-3,5-диметилфенокси)циклогексил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид</p> | 1 и 4 |
| 18 |  | <p>рац-N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-((4-(2-(3-фтор-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид</p>                              | 5 и 6 |

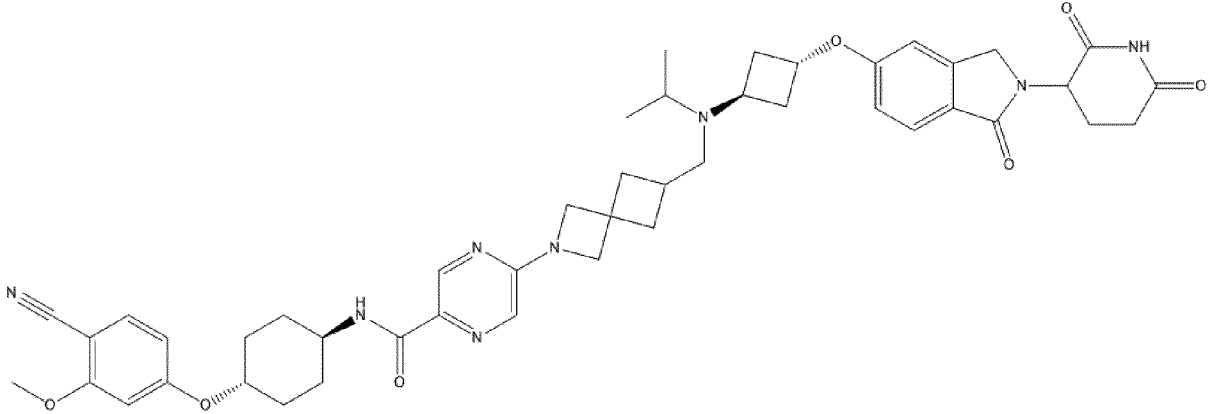
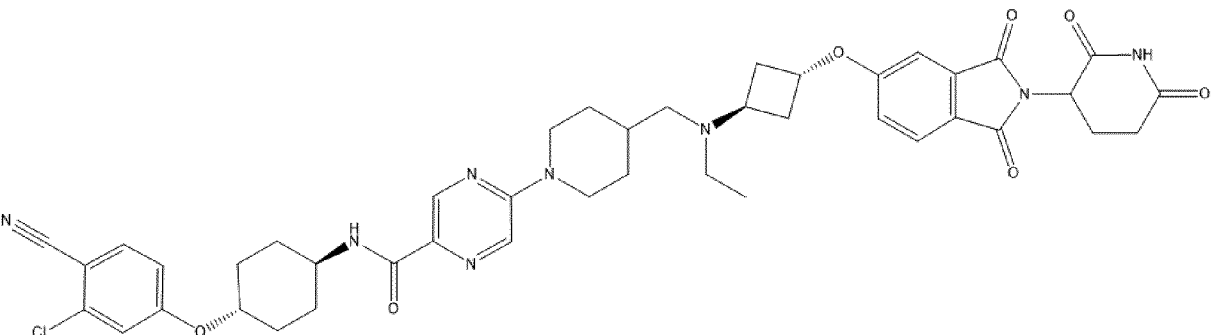


|    |  |                                                                                                                                                                                                                |       |
|----|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 19 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(4-циано-3-метоксифенокси)циклогексил)-5-(4-(((1r,4r)-4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиазин-2-карбоксамид</p>   | 3 и 4 |
| 20 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(4-циано-3-метоксифенокси)циклогексил)-5-(3-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)азетидин-1-ил)пиазин-2-карбоксамид</p> | 7 и 4 |

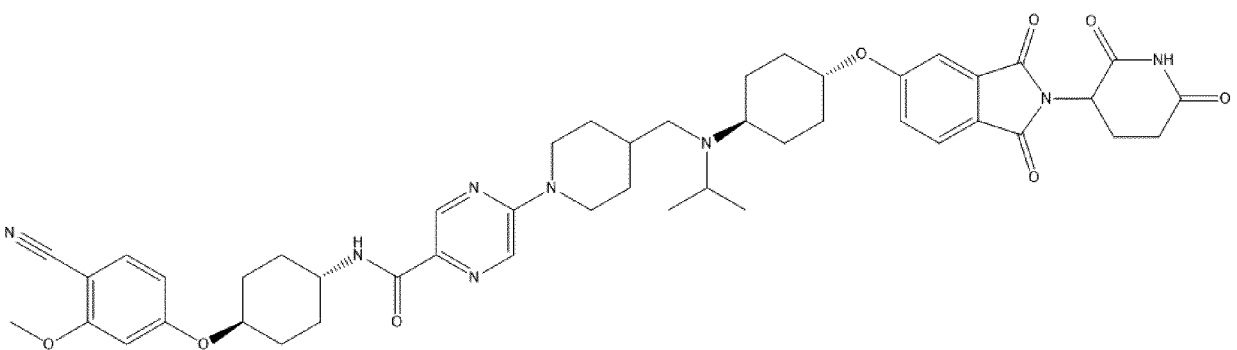
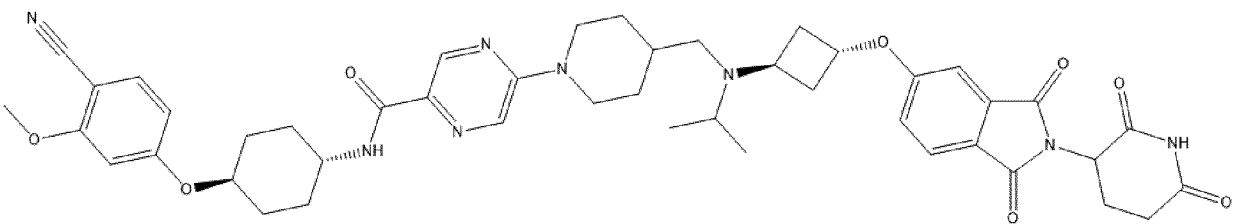
|    |  |                                                                                                                                                                                                                  |       |
|----|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 21 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(оксетан-3-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пирозин-2-карбоксамид</p>     | 3 и 4 |
| 22 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(4-циано-3-метоксифенокси)циклогексил)-5-(3-(((1r,4r)-4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)(изопропил)амино)метил)азетидин-1-ил)пирозин-2-карбоксамид</p> | 7 и 4 |

|    |  |                                                                                                                                                                                                                       |                                          |
|----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| 23 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(4-циано-3,5-диметилфенокси)циклогексил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)ацетамидо)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид</p> | 1 и 4                                    |
| 24 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(2-метоксиэтил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид</p>         | 3 и 4, а также специализированный синтез |

|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                    |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 25 |   | <p>N-((1r,4r)-4-(4-циано-3,5-диметилфенокси)циклогексил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пирозин-2-карбоксамид</p>                 | 7 и 4 |
| 26 |  | <p>N-((1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-2-(4-(((1r,4r)-4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p> | 7     |

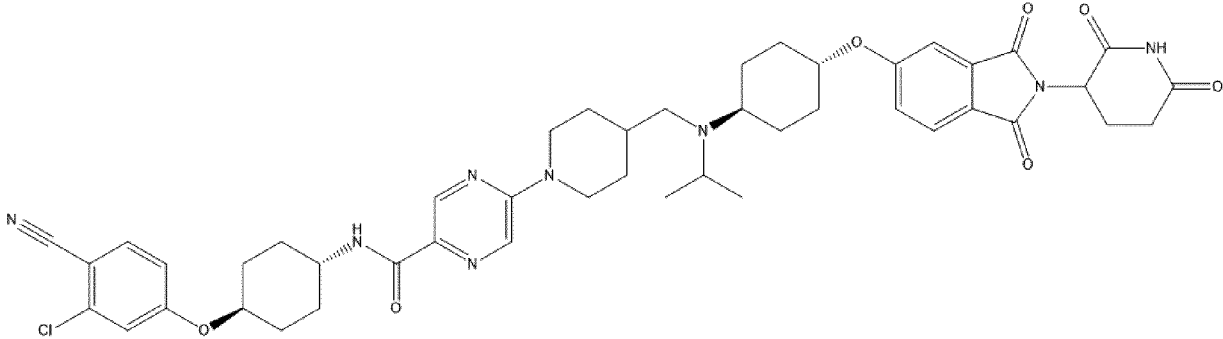
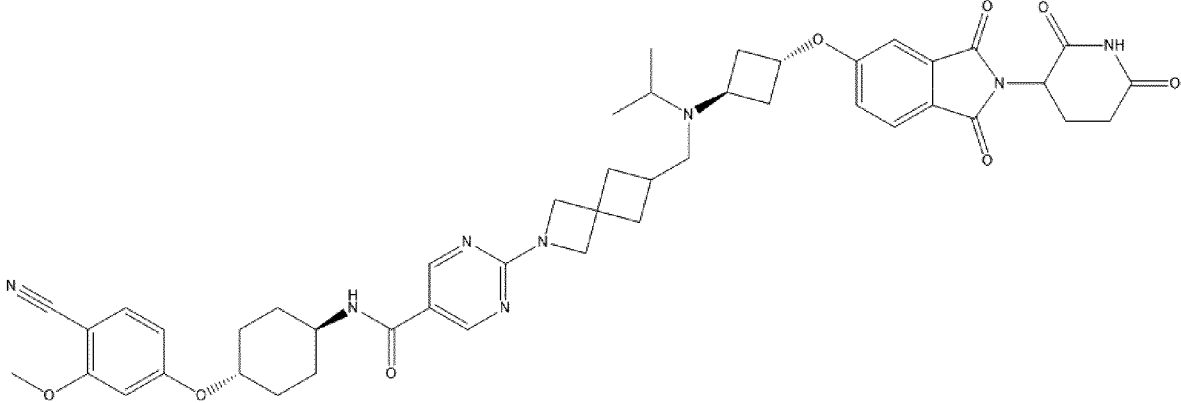
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                           |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 27 |   | <p>N-((1r,4r)-4-(4-циано-3-метоксифенокси)циклогексил)-5-(6-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиразин-2-карбоксамид</p> | 7 и 4 |
| 28 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(этил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид</p>                  | 7 и 4 |

|    |  |                                                                                                                                                                                                                             |       |
|----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 29 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(4-циано-3-метоксифенокси)циклогексил)-5-(4-((N-((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)ацетамидо)метил)пиперидин-1-ил)пиазин-2-карбоксамид</p>                 | 7 и 4 |
| 30 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиазин-2-карбоксамид</p> | 7 и 4 |

|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 31 |   | <p>N-((1<math>\alpha</math>,4<math>\alpha</math>)-4-(4-циано-3-метоксифенокси)циклогексил)-5-(4-(((1<math>\alpha</math>,4<math>\alpha</math>)-4-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид</p> | 7 и 4 |
| 32 |  | <p>N-((1<math>\alpha</math>,4<math>\alpha</math>)-4-(4-циано-3-метоксифенокси)циклогексил)-5-(4-(((1<math>\alpha</math>,3<math>\alpha</math>)-3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид</p>  | 7 и 4 |

|    |  |                                                                                                                                                                                                             |       |
|----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 33 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(4-циано-3-метоксифенокси)циклогексил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(этил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиазин-2-карбоксамид</p>  | 7 и 4 |
| 34 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(4-циано-3-метоксифенокси)циклогексил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиазин-2-карбоксамид</p> | 3 и 4 |



|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                 |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 35 |   | <p>N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-5-(4-(((1r,4r)-4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид</p>                  | 7 и 4 |
| 36 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(4-циано-3-метоксифенокси)циклогексил)-2-(6-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p> | 7 и 4 |

|    |  |                                                                                                                                                                                                                            |       |
|----|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 37 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-5-(3-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)азетидин-1-ил)пирозин-2-карбоксамид</p>               | 7 и 4 |
| 38 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(4-циано-3-метоксифенокси)циклогексил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пирозин-2-карбоксамид</p> | 1 и 4 |

|    |  |                                                                                                                                                                                                           |       |
|----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 39 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(4-циано-3-метоксифенокси)циклогексил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(метил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид</p> | 7 и 4 |
| 40 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-изопропокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид</p>        | 8 и 6 |

|    |  |                                                                                                                                                                                                                      |        |
|----|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 41 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид</p>            | 3 и 4  |
| 42 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид</p> | 9 и 10 |

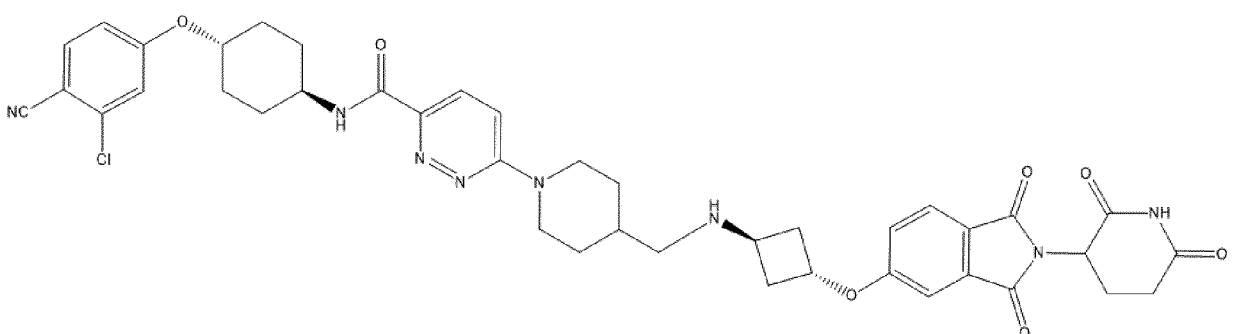
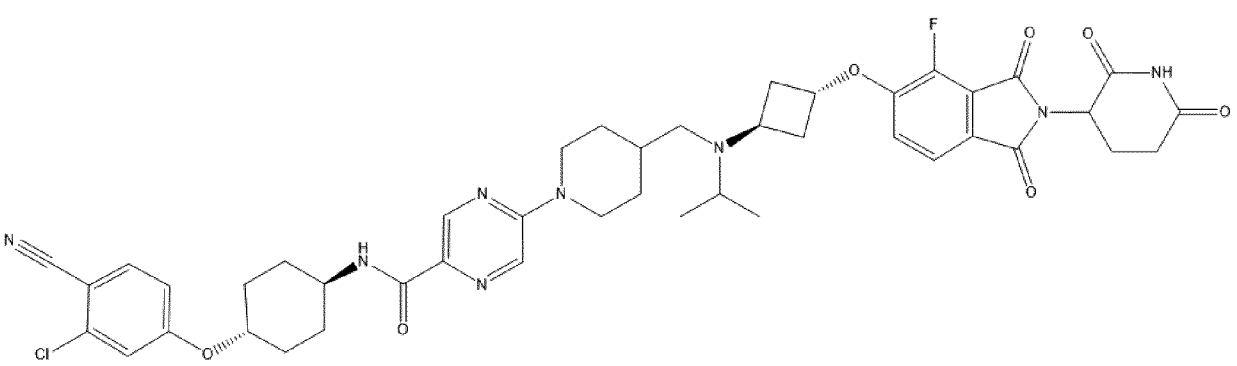
|    |  |                                                                                                                                                                                                                      |       |
|----|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 43 |  | N-((1r,4r)-4-(4-циано-3-этоксифенокси)циклогексил)-5-(3-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)азетидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид              | 7 и 4 |
| 44 |  | N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-изопропокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид | 1 и 4 |

|    |  |                                                                                                                                                                                                                           |        |
|----|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 45 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4,6-дифтор-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид</p>  | 10     |
| 46 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(4-циано-3,5-диметилфенокси)циклогексил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид</p> | 9 и 10 |

|    |  |                                                                                                                                                                                                                     |       |
|----|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 47 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-(((1r,4r)-4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид</p>    | 7 и 4 |
| 48 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(оксетан-3-илметил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиридазин-2-карбоксамид</p> | 3 и 4 |

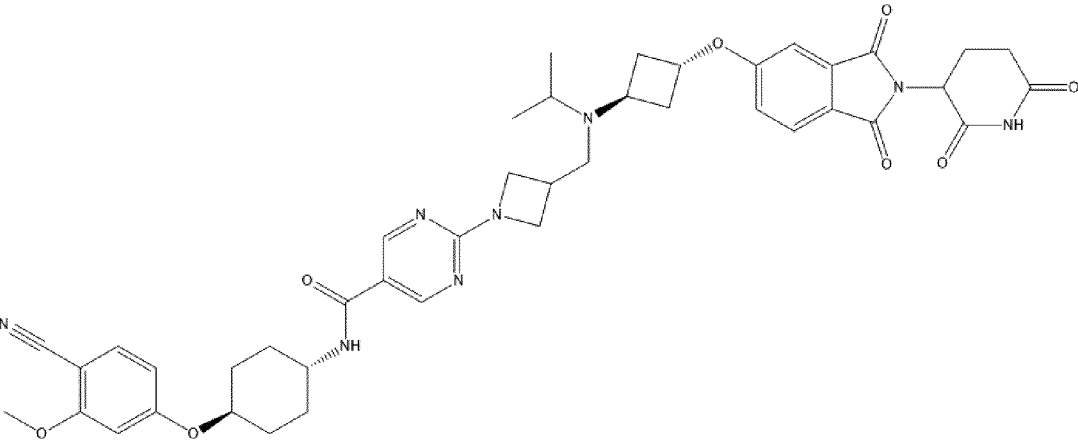
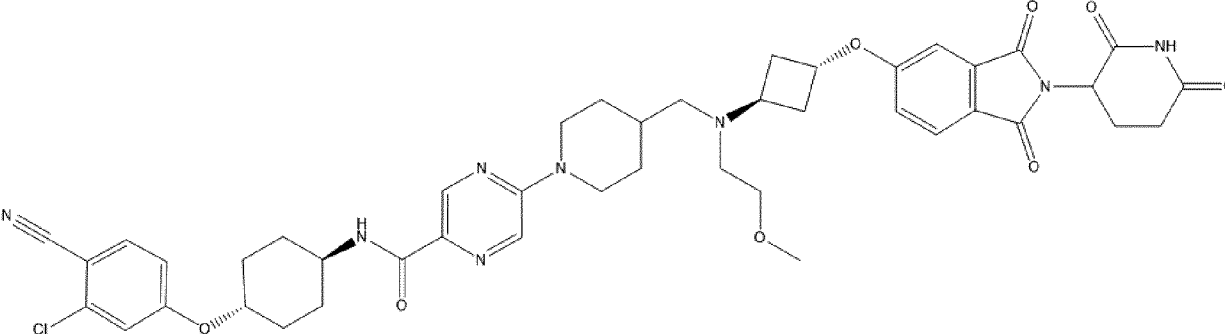
|    |  |                                                                                                                                                                                                                |         |
|----|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 49 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид</p>                    | 11 и 12 |
| 50 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(4-циано-3,5-диметилфенокси)циклогексил)-5-(4-((N-((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)ацетамидо)метил)пиперидин-1-ил)пирозин-2-карбоксамид</p> | 7 и 4   |

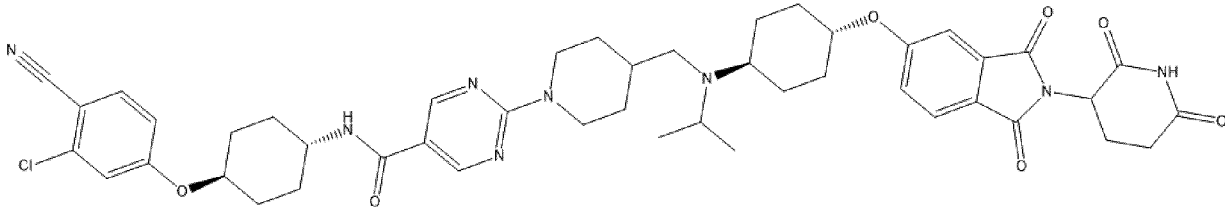
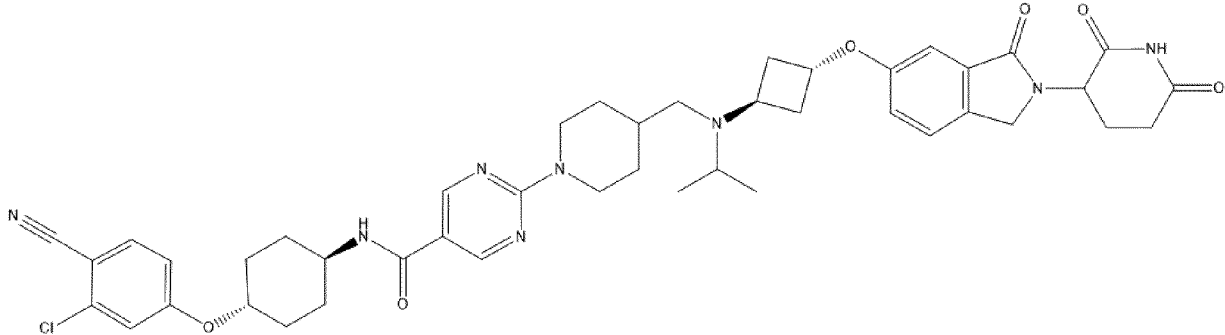


|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                        |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 51 |   | <p>рац-N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид</p>               | 7 и 4 |
| 52 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиридазин-2-карбоксамид</p> | 13    |

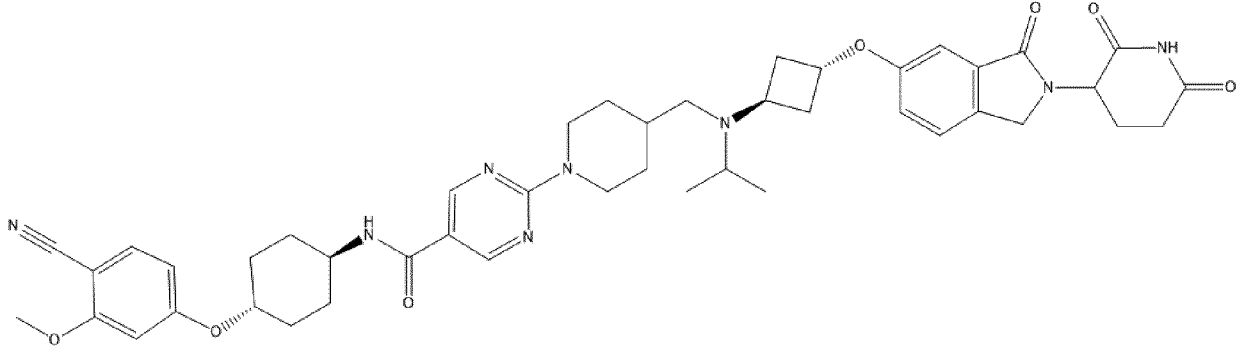
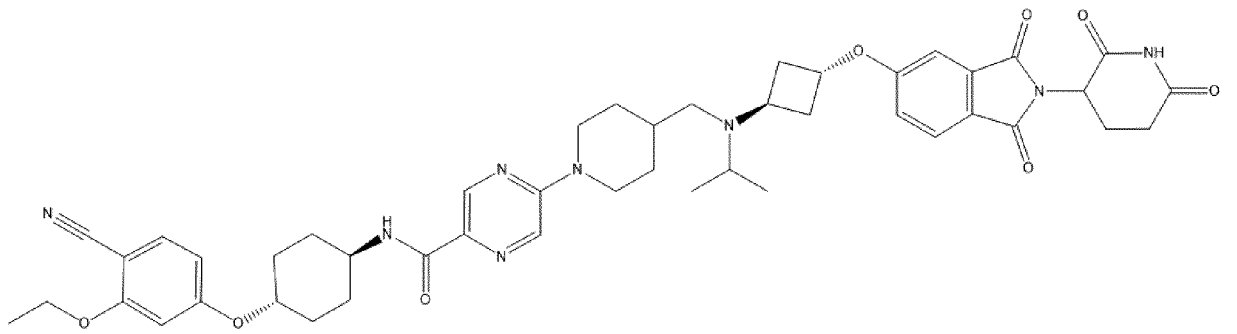
|    |  |                                                                                                                                                                                                                       |                                        |
|----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| 53 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(оксетан-3-илметил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пирозин-2-карбоксамид</p> | 7 и 4                                  |
| 54 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-((4-(2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид</p>                       | 12 с разделением методом хиральной СЖХ |

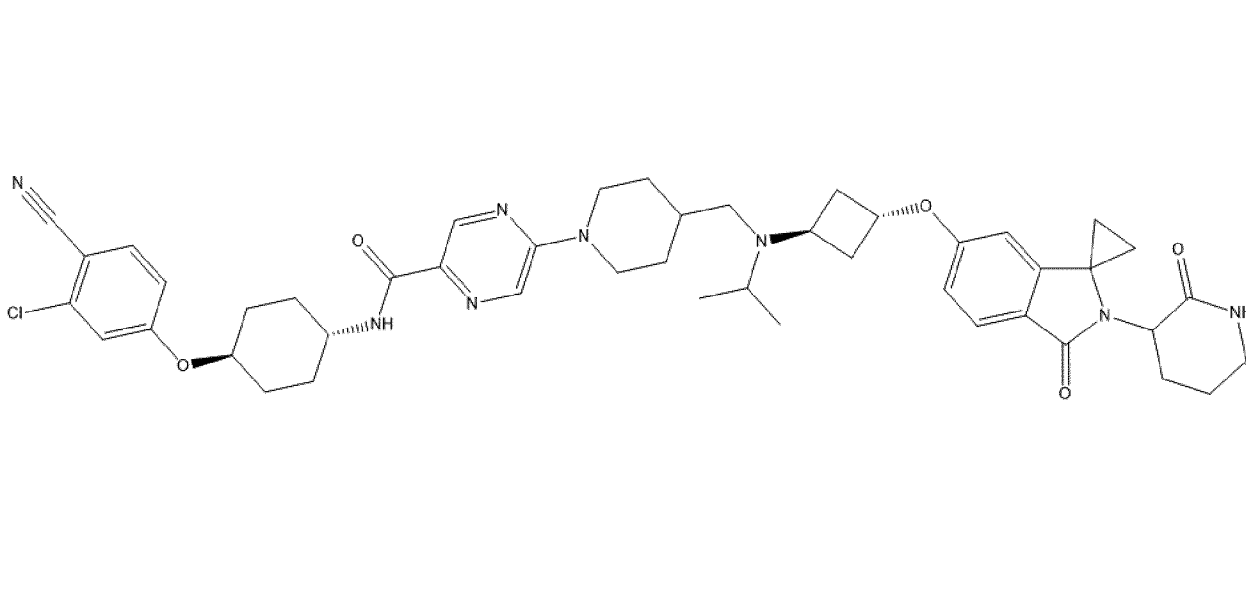
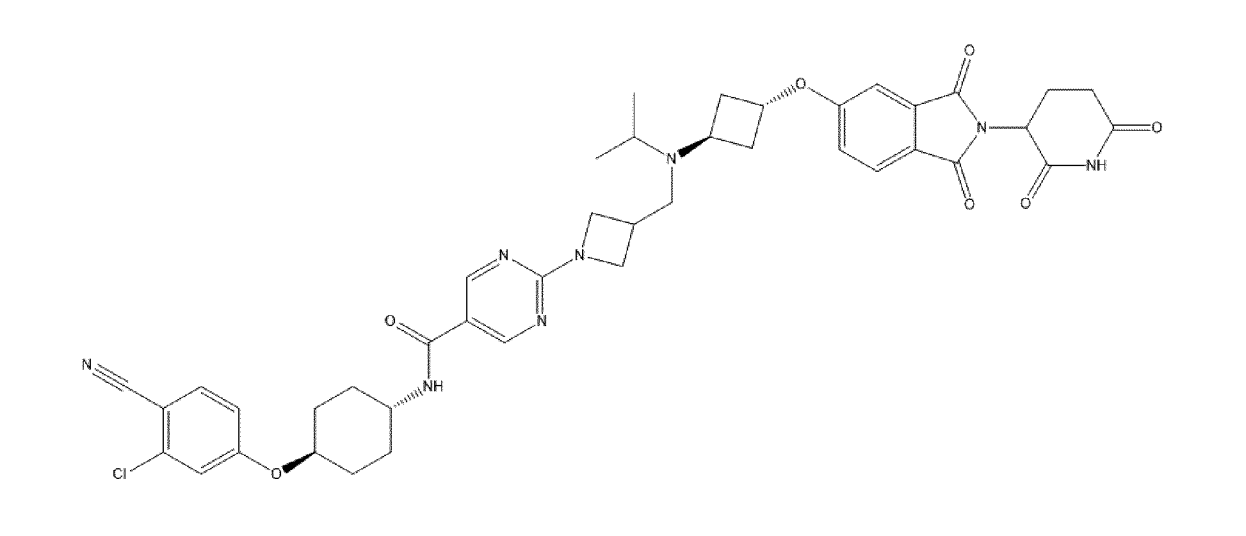
|    |  |                                                                                                                                                                                                                               |       |
|----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 55 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(1-метоксипропан-2-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пирозин-2-карбоксамид</p>      | 7 и 4 |
| 56 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(4-циано-3-метоксифенокси)циклогексил)-5-(6-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)пирозин-2-карбоксамид</p> | 7 и 4 |

|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                   |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 57 |   | <p>N-((1r,4r)-4-(4-циано-3-метоксифенокси)циклогексил)-2-(3-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)азетидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p> | 7 и 4 |
| 58 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(2-метоксиэтил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид</p> | 7 и 4 |

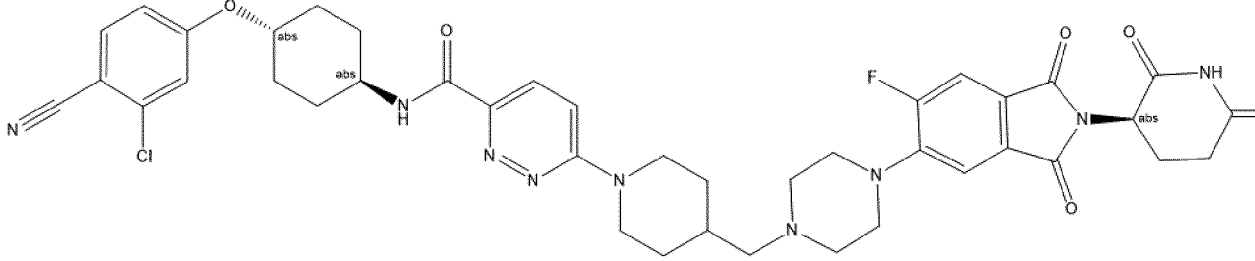
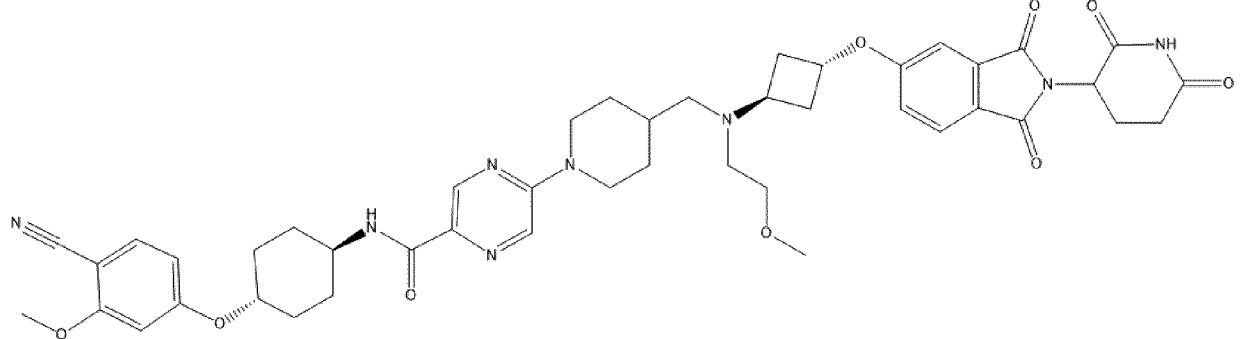
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                  |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 59 |   | <p>N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-2-(4-(((1r,4r)-4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p> | 7 и 4 |
| 60 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-2-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>      | 3 и 4 |

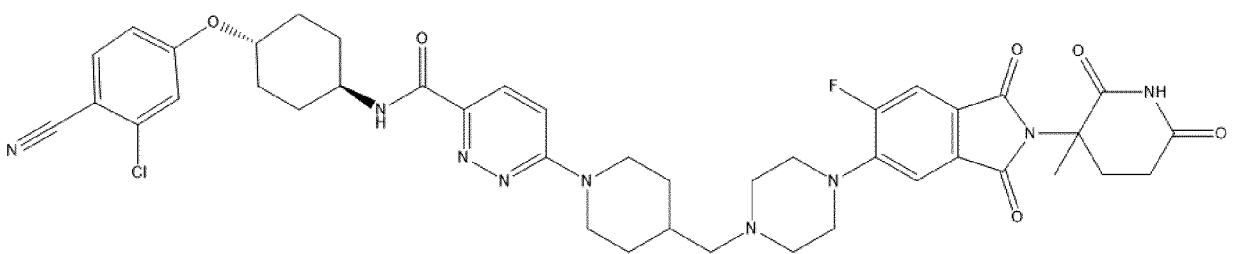
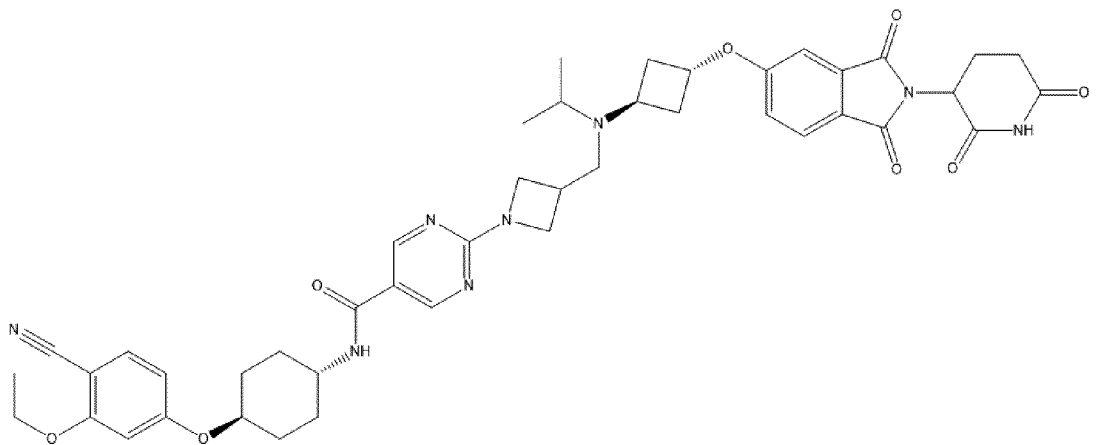
|    |  |                                                                                                                                                                                                                         |       |
|----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 61 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(оксетан-3-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиазин-2-карбоксамид</p>         | 7 и 4 |
| 62 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиазин-2-карбоксамид</p> | 7 и 4 |

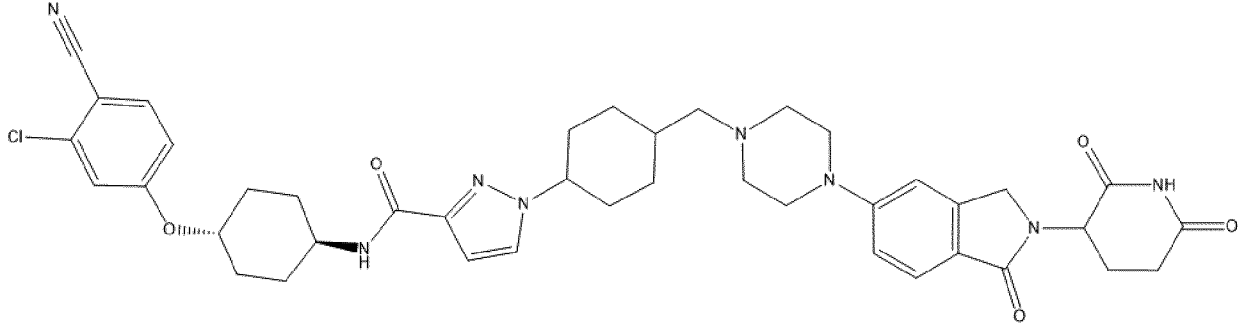
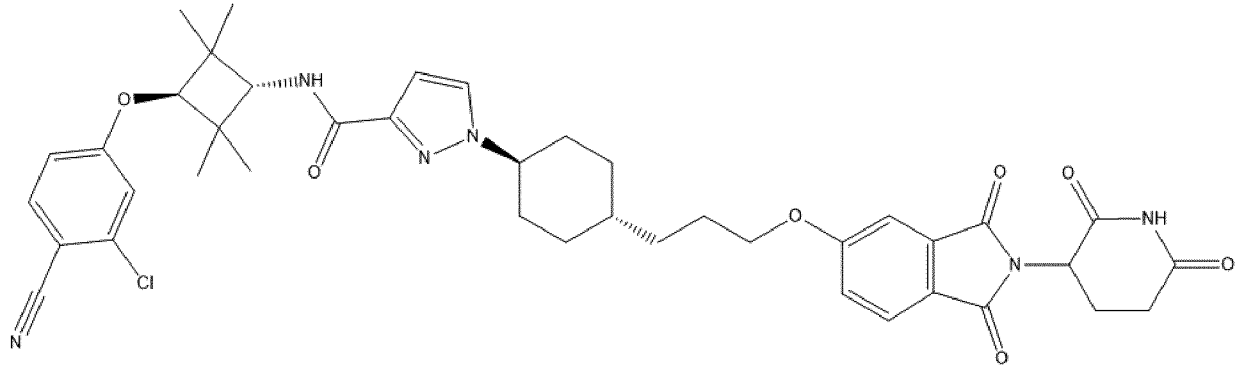
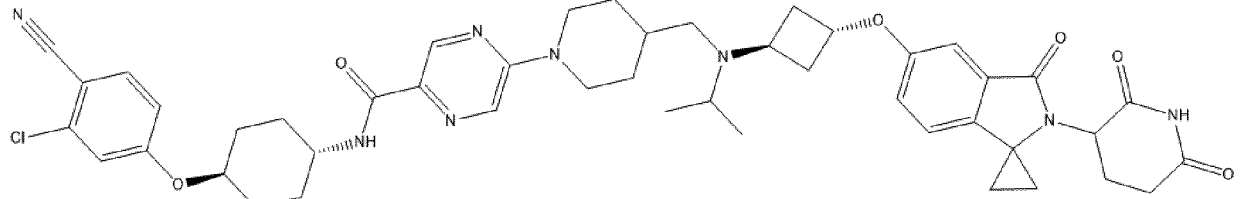
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                 |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 63 |   | <p>N-((1r,4r)-4-(4-циано-3-метоксифенокси)циклогексил)-2-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>  | 3 и 4 |
| 64 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(4-циано-3-этоксифенокси)циклогексил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид</p> | 7 и 4 |

|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                     |        |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 65 |   | <p>N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2'-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3'-оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-6'-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиазин-2-карбоксамид</p> | 14 и 4 |
| 66 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-2-(3-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)азетидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>                      | 7 и 4  |



|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                        |                                               |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 67 |   | <p>N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-((4-(2-((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид</p>                        | <p>12 с разделением методом хиральной СЖХ</p> |
| 68 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(4-циано-3-метоксифенокси)циклогексил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(2-метоксиэтил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиридазин-2-карбоксамид</p> | <p>7 и 4</p>                                  |

|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                  |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 69 |   | <p>N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-(((4-(6-фтор-2-(3-метил-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид</p>             | 15    |
| 70 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(4-циано-3-этоксифенокси)циклогексил)-2-(3-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)азетидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p> | 7 и 4 |

|    |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                      |        |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 71 |    | <p>N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-1-(4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)циклогексил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>                      | 16     |
| 72 |   | <p>N-((1r,3R)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-1-((1r,4R)-4-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)пропил)циклогексил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p> | 17 и 4 |
| 73 |  | <p>N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2'-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3'-</p>                                                                                         | 4 и 18 |

|    |  |                                                                                                                                                                                              |           |
|----|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
|    |  | оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-5'-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид                                                                     |           |
| 74 |  | N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-((4-(6-фтор-2-(1-метил-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид | 19        |
| 75 |  | N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-5-(4-((изопропил((1S,3r)-3-((2-((3S,4R)-4-метил-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-                                           | 20, 7 и 4 |

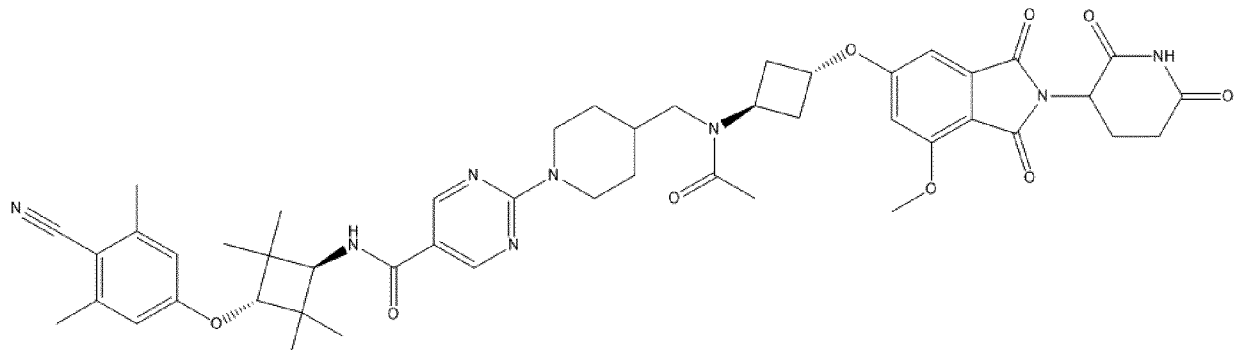
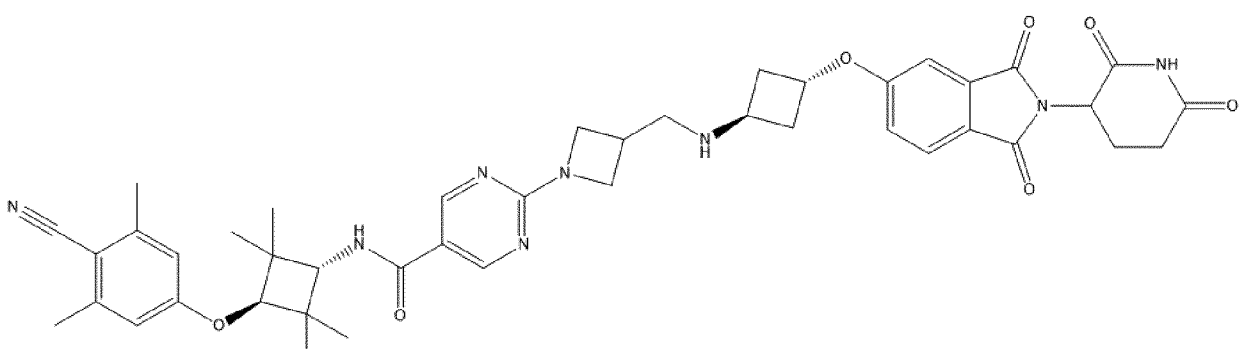
|    |  |                                                                                                                                                                                                                       |           |
|----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
|    |  | ил)окси)циклобутил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид                                                                                                                                                   |           |
| 76 |  | N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-5-(4-((изопропил((1S,3r)-3-((2-((3S,4S)-4-метил-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид | 20, 7 и 4 |
| 77 |  | N-((1r,4r)-4-(3-хлор-4-цианофенокси)циклогексил)-6-(4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил-2,2,3,3,5,5,6,6-                                                              | 12        |

|    |  |                                                                                                                                                                                                                     |       |
|----|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|    |  | d8)метил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид                                                                                                                                                                     |       |
| 78 |  | N-((1r,4r)-4-(4-циано-3-метилфенокси)циклогексил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиридазин-2-карбоксамид | 1 и 4 |

Таблица 1С. Иллюстративные гетеробифункциональные соединения согласно настоящему изобретению.

| Соединение № | Структура | Название | Схема |
|--------------|-----------|----------|-------|
|--------------|-----------|----------|-------|

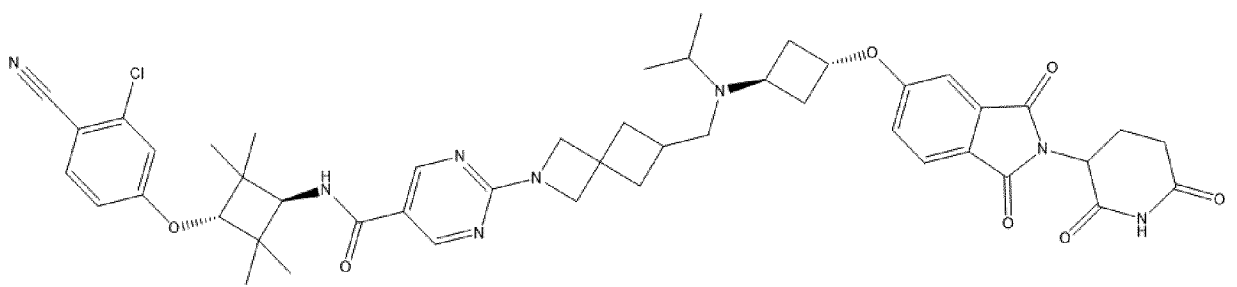
|    |  |                                                                                                                                                                                                                                                  |        |
|----|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 79 |  | <p>N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-2-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p> | 7 и 1  |
| 80 |  | <p>N-((1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-2-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-</p>                               | 21 и 7 |

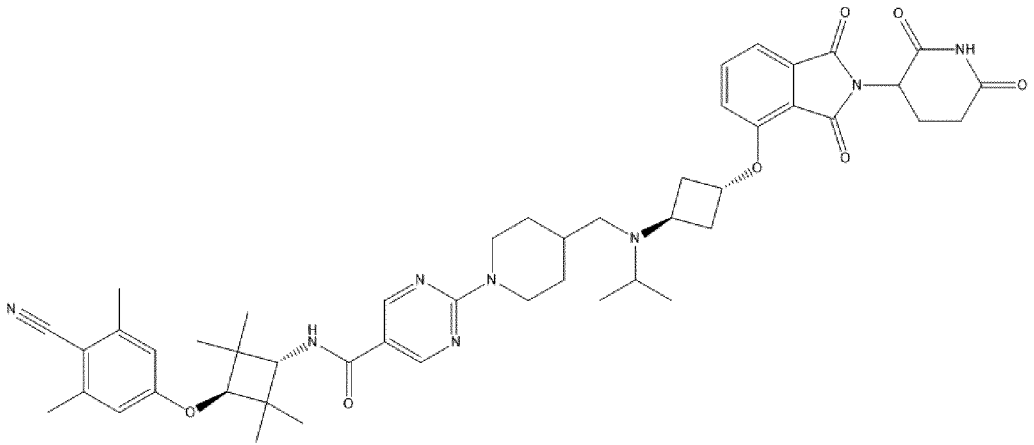
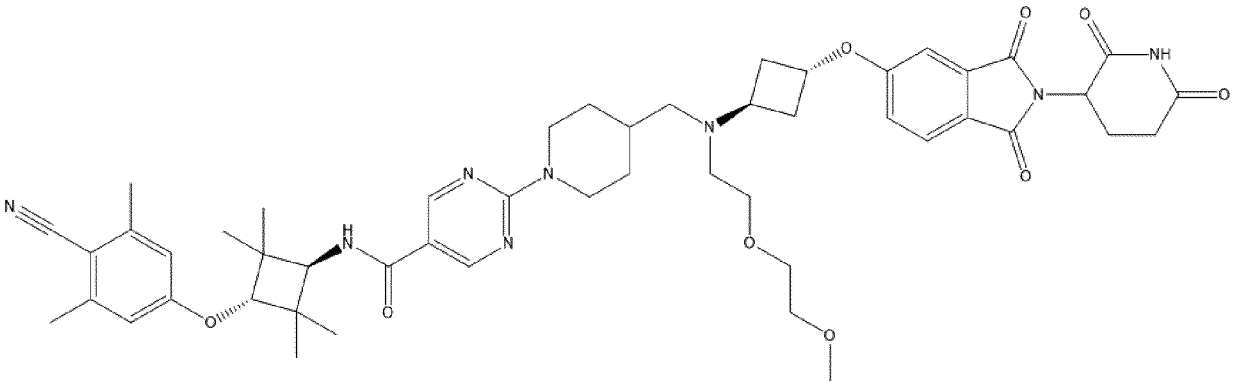
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                              |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|    |                                                                                     | карбоксамид                                                                                                                                                                                                                                  |       |
| 81 |   | <p>N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-2-(4-((N-((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)ацетамидо)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p> | 7 и 1 |
| 82 |  | <p>N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-2-(3-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)амино)метил)азетидин-1-карбоксамид</p>                                  | 7     |



|    |  |                                                                                                                                                                                                                             |                                                                    |
|----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
|    |  | ил)пиримидин-5-карбоксамид                                                                                                                                                                                                  |                                                                    |
| 83 |  | N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-2-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(этил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид  | 7                                                                  |
| 84 |  | N-((1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-2-(4-(((1r,4r)-4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклогексил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид | 7 с<br>использование<br>м<br>аминоклогексанола<br>вместо<br>аминоц |

|    |  |                                                                                                                                                                                                                                    |              |
|----|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
|    |  | иперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид                                                                                                                                                                                              | иклобутанола |
| 85 |  | N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-2-(4-(2-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)азетидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид                         | 22           |
| 86 |  | N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-2-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(метил)азетидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид | 7            |

|    |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                          |   |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|    |                                                                                    | тил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид                                                                                                                                                                                   |   |
| 87 |  | N-(((1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-2-(6-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид | 7 |

|    |                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                        |   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 88 |         | <p>N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-2-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-4-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p> | 7 |
| 89 |  | <p>N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-2-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(2-(2-</p>                                                        | 7 |

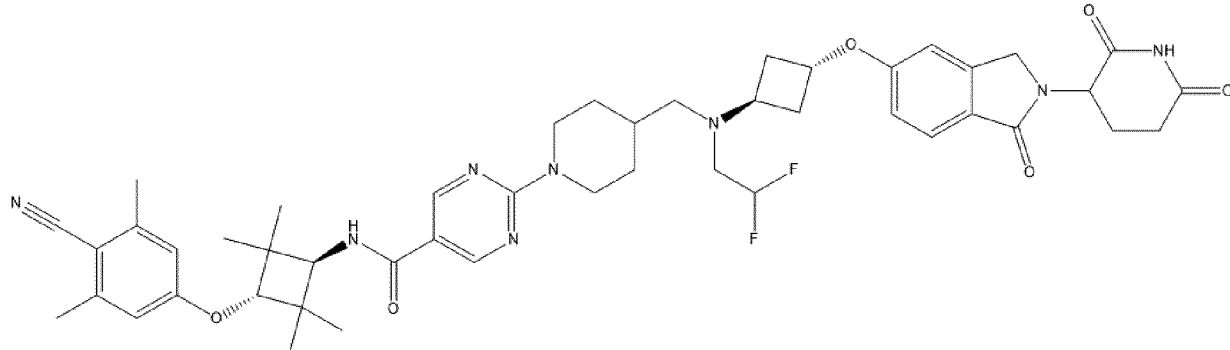
|    |  |                                                                                                                                                                                                                                        |   |
|----|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|    |  | метоксиэтокси)этил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид                                                                                                                                                                  |   |
| 90 |  | N-(((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-2-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(2-морфолиноэтил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид | 7 |

|    |  |                                                                                                                                                                                                                                            |    |
|----|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 91 |  | <p>N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-2-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(2-метоксиэтил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p> | 7  |
| 92 |  | <p>N-((1r,3S)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-2-(((1S,5S)-6-(((1r,3S)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)-</p>                                      | 23 |

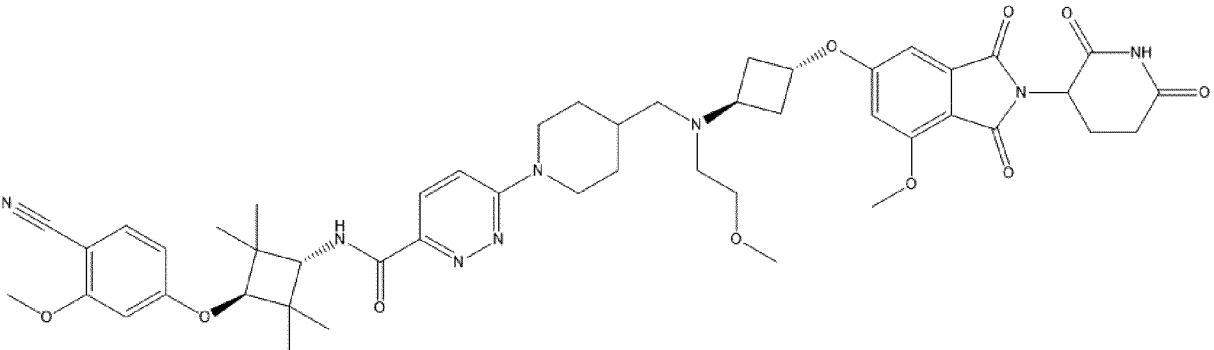
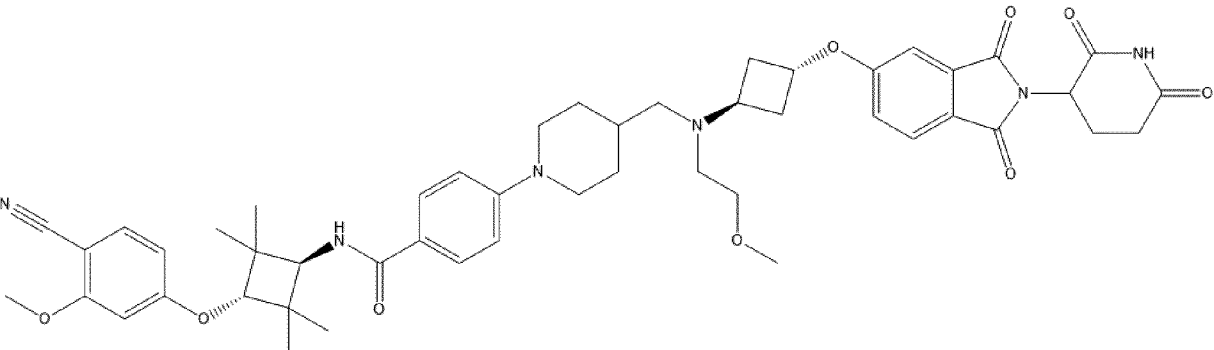
|    |  |                                                                                                                                                                                                       |       |
|----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|    |  | 3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид                                                                                                                                                |       |
| 93 |  | N-((1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)азетидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиазин-2-карбоксамид | 22    |
| 94 |  | N-((1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-                                               | 7 и 1 |

|    |  |                                                                                                                                                                                                                        |   |
|----|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|    |  | ил)окси)циклобутил)(2-метоксиэтил)амино)метил)пиперидин-1-ил)бензамид                                                                                                                                                  |   |
| 95 |  | N-((1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-2-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид | 3 |
| 96 |  | N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-                                                                        | 7 |



|    |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                   |        |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|    |                                                                                    | ил)окси)циклобутил)(2-метоксиэтил)амино)метил)пиперидин-1-ил)бензамид                                                                                                                                                             |        |
| 97 |  | N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-2-(4-(((2,2-дифторэтил)((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид | 21 и 3 |

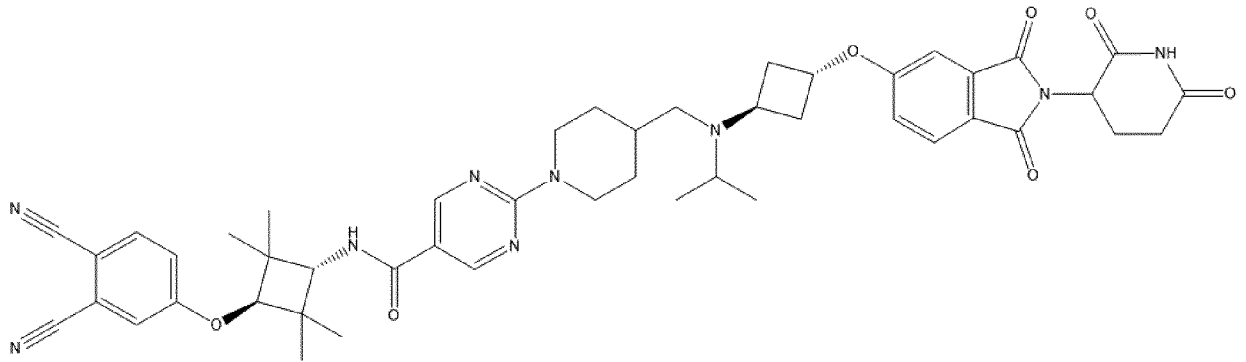
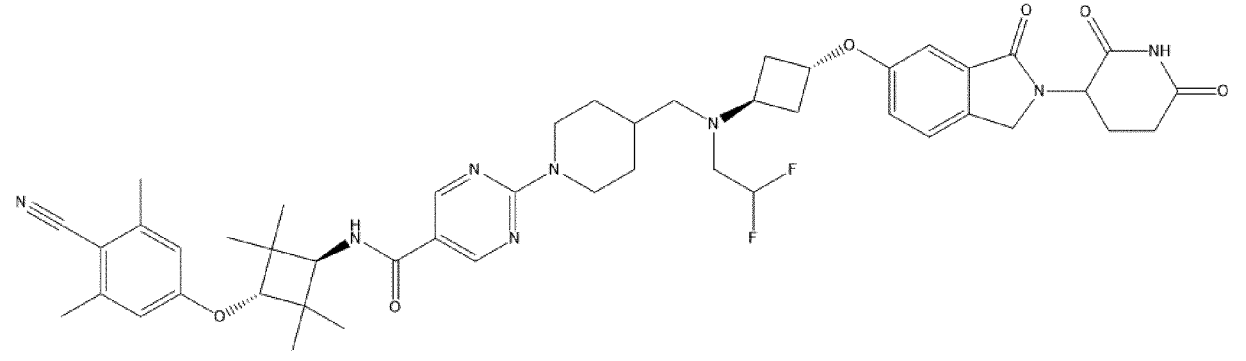
|    |  |                                                                                                                                                                                                                                              |       |
|----|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 98 |  | <p>N-((1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид</p> | 7 и 1 |
| 99 |  | <p>N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)азетидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид</p>                              | 22    |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                    |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 100 |   | <p>N-((1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-6-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(2-метоксиэтил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид</p> | 7 и 1 |
| 101 |  | <p>N-((1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(2-метоксиэтил)амино)мет</p>                                                    | 7     |

|     |  |                                                                                                                                                                                                                                            |         |
|-----|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
|     |  | ил)пиперидин-1-ил)бензамид                                                                                                                                                                                                                 |         |
| 102 |  | N-((1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-6-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид    | 7 и 1   |
| 103 |  | N-((1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-2-(4-(((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-изопропокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид | 24 и 25 |

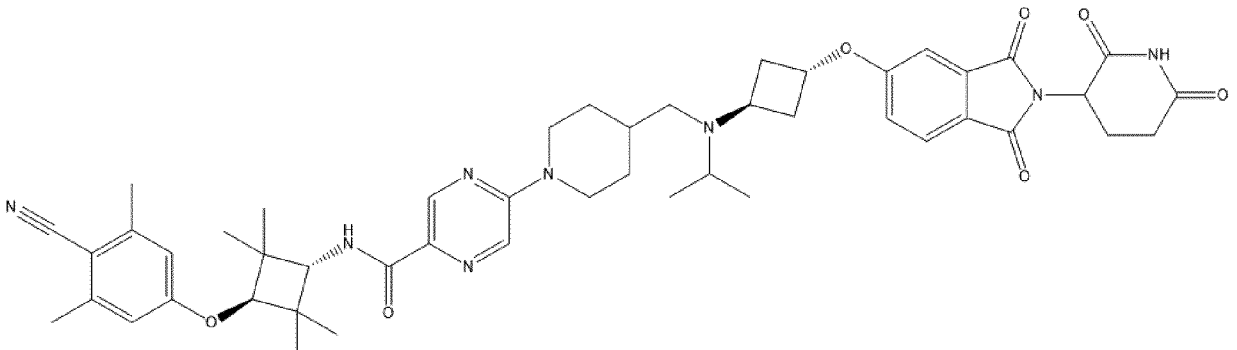
|     |  |                                                                                                                                                                                                                  |                                      |
|-----|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
|     |  | ил)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид                                                                                                                                                                  |                                      |
| 104 |  | N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)бензамид | 7, а также специализированный синтез |
| 105 |  | N-((1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(2-метоксиэтил)амино)мет                  | 7 и 1                                |

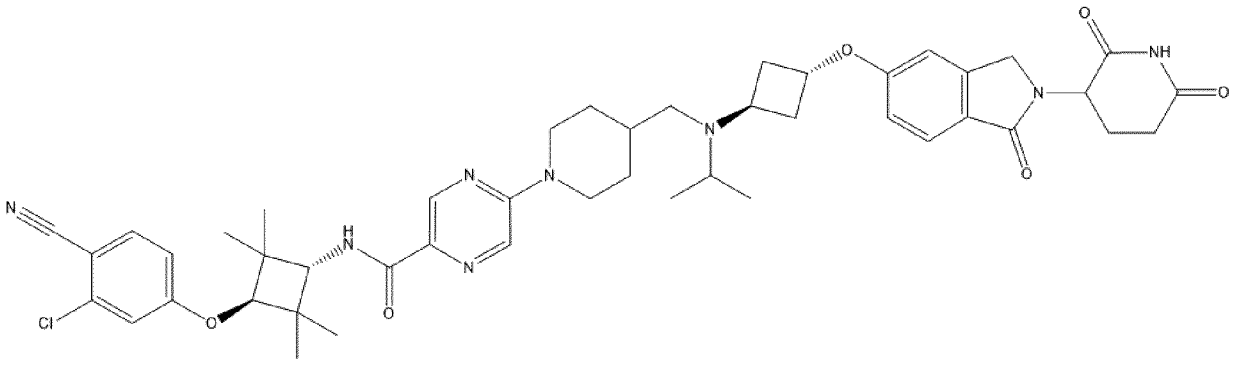
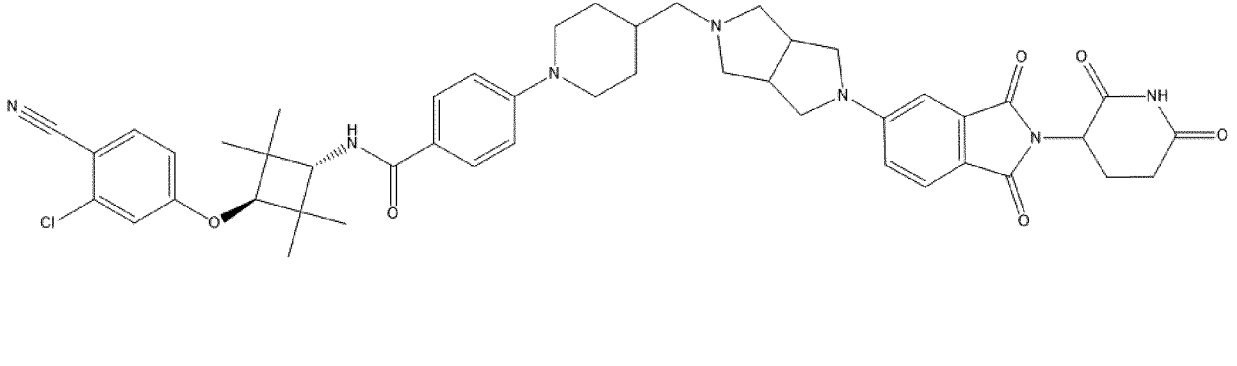
|     |  |                                                                                                                                                                                                                                |       |
|-----|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|     |  | ил)пиперидин-1-ил)<br>ил)бензамид                                                                                                                                                                                              |       |
| 106 |  | N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксиизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(2-метоксиэтил)амино)метил)пиперидин-1-ил)бензамид | 7 и 1 |
| 107 |  | N-((1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(5-(((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксиизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)метил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол2(1H)-                                 | 26    |

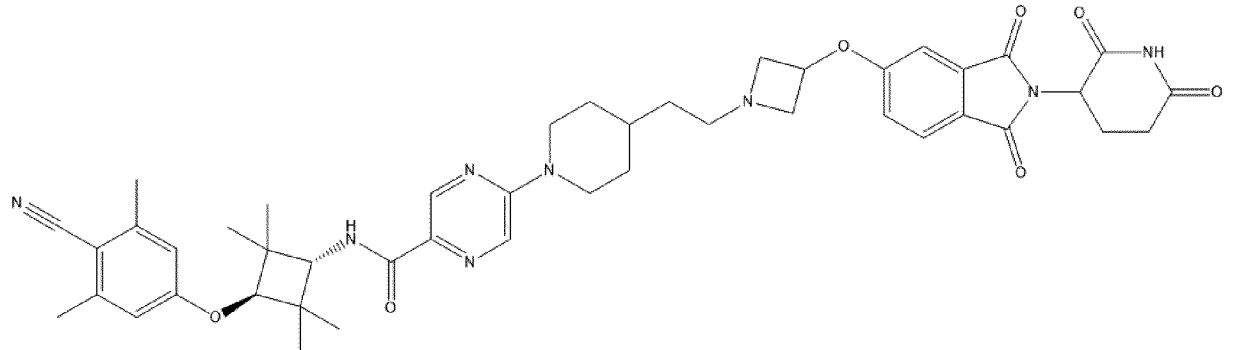
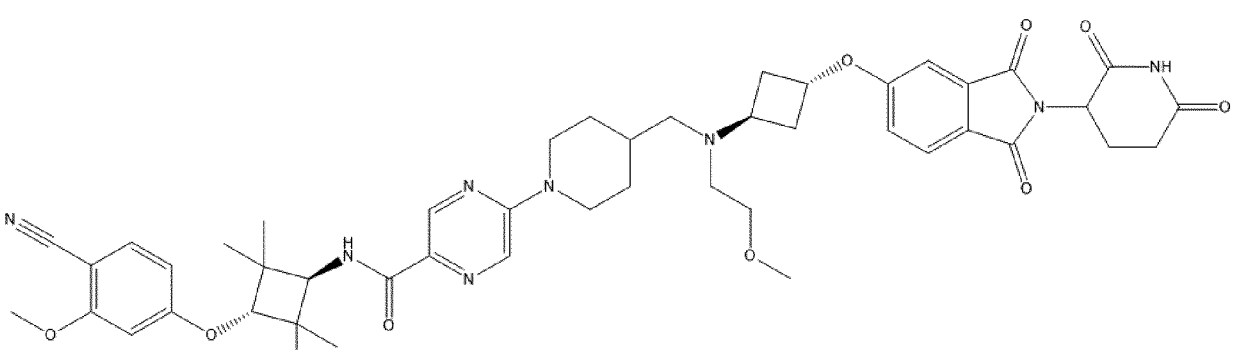
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                   |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 108 |   | <p>ил)бензамид</p> <p>N-((1r,3r)-3-(3,4-дицианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-2-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p> | 27 |
| 109 |  | <p>N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-2-(4-(((2,2-дифторэтил)((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-</p>                                                                               | 3  |

|     |  |                                                                                                                                                                                                                                 |    |
|-----|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|     |  | ил)окси)циклобутил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид                                                                                                                                                           |    |
| 110 |  | N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-6-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид | 7  |
| 111 |  | N-((1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(3-(2-(5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-                                                                                               | 25 |

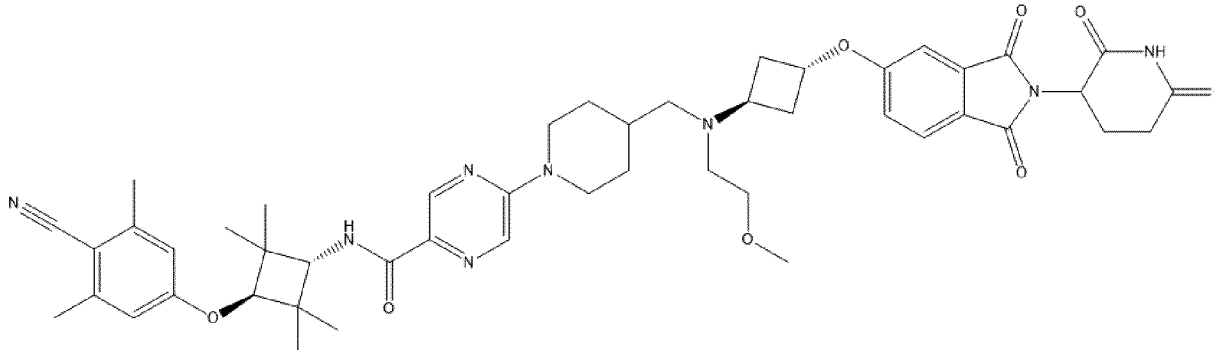
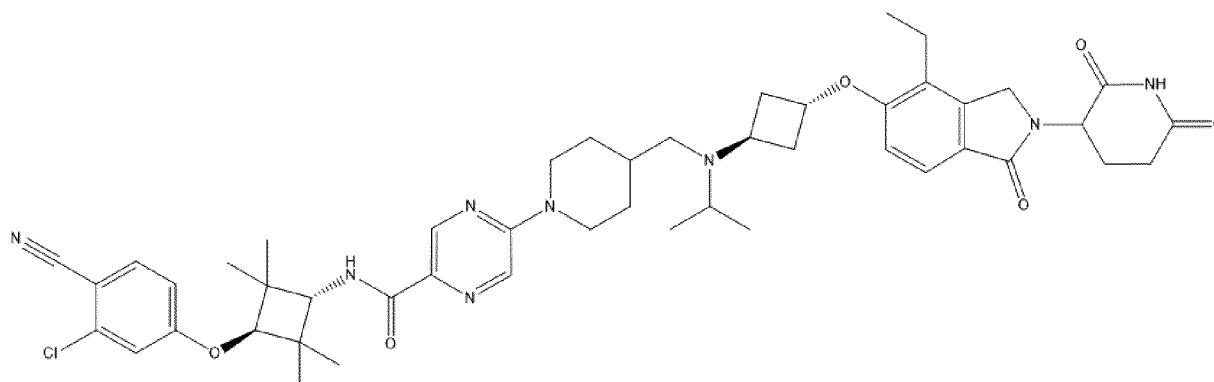


|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                               |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|     |                                                                                    | 5-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)этил)пирролидин-1-ил)бензамид                                                                                                                                                    |   |
| 112 |  | N-((1R,3R)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((1R,3R)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пирозин-2-карбоксамид | 7 |

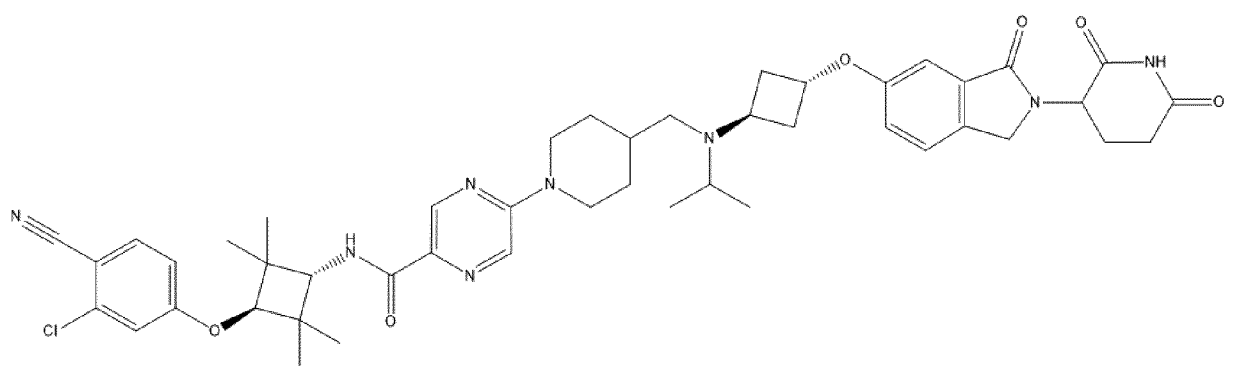
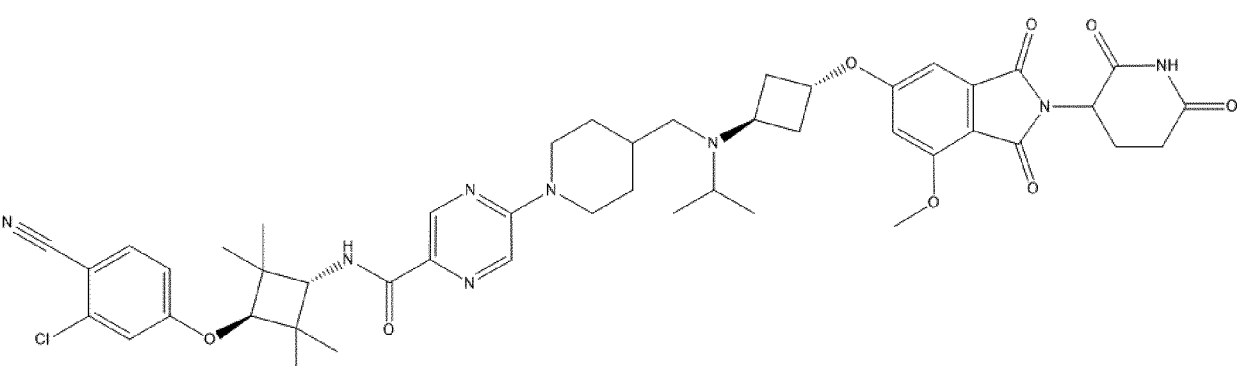
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 113 |   | <p>N-((1<math>\alpha</math>,3<math>\alpha</math>)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((1<math>\alpha</math>,3<math>\alpha</math>)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид</p> | 21 и 7 |
| 114 |  | <p>N-((1<math>\alpha</math>,3<math>\alpha</math>)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-((5-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метил)пиперидин-1-ил)бензамид</p>                                                | 25     |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                             |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 115 |   | <p>N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(2-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)азетидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)пирозин-2-карбоксамид</p>             | 22 |
| 116 |  | <p>N-((1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(2-метоксиэтил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пирозин-2-</p> | 7  |

|     |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |         |
|-----|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
|     |  | карбоксамид                                                                                                                                                                                                                                                                           |         |
| 117 |  | <p>N-((1<math>\alpha</math>,3<math>\gamma</math>)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(3-(((4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид</p>                                   | 28 и 22 |
| 118 |  | <p>N-((1<math>\alpha</math>,3<math>\gamma</math>)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(3-(((1<math>\alpha</math>,3<math>\gamma</math>)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)амино)метил)азетидин-1-ил)пиразин-2-</p> | 7       |

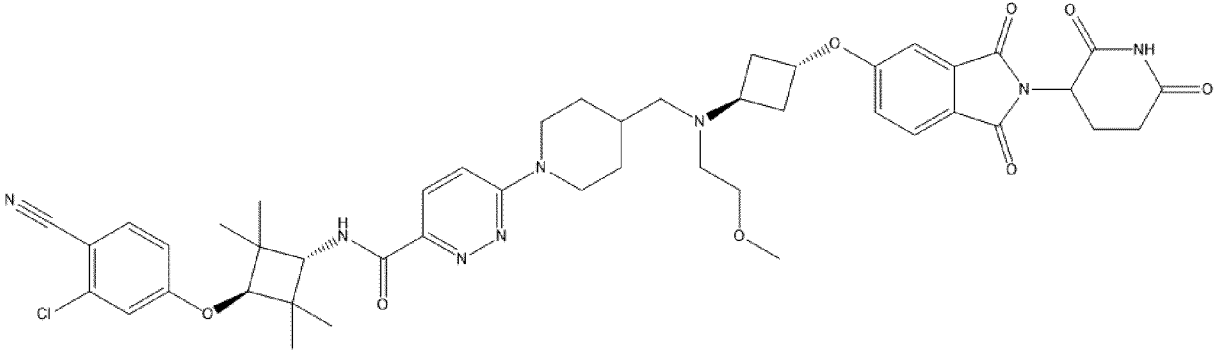
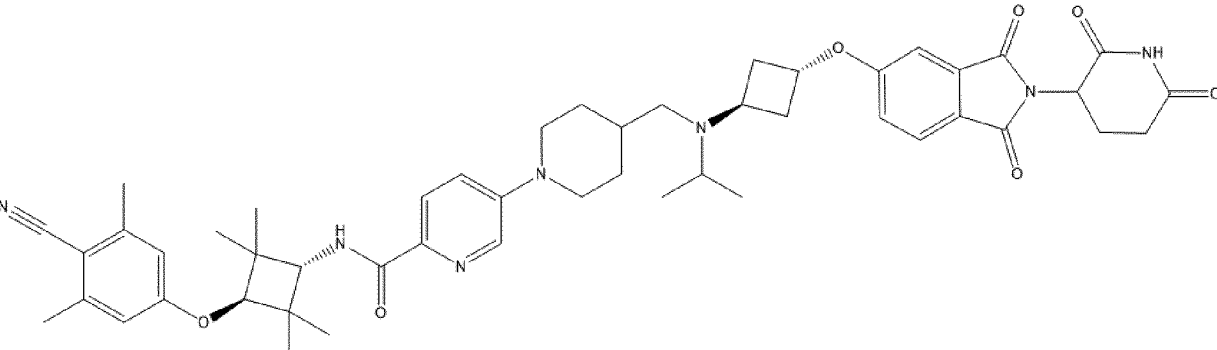
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                    |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|     |                                                                                     | карбоксамид                                                                                                                                                                                                                        |        |
| 119 |   | N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(2-метоксиэтил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пирозин-2-карбоксамид | 7      |
| 120 |  | N-((1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-этил-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)п                                          | 29 и 3 |

|     |  |                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|-----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|     |  | иперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид                                                                                                                                                                                                 |    |
| 121 |  | N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-6-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(2-метоксиэтил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид | 7  |
| 122 |  | N-((1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(6-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-                                                                                       | 23 |

|     |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                          |       |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|     |                                                                                      | ил)окси)циклобутил)(из<br>опропил)амино)метил)-<br>2-азаспиро[3.3]гептан-2-<br>ил)пиразин-2-<br>карбоксамид                                                                                                                                              |       |
| 123 |    | N-((1r,3r)-3-(3-хлор-4-<br>цианофенокси)-2,2,4,4-<br>тетраметилциклобутил)-<br>5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-<br>диоксопиперидин-3-ил)-<br>3-оксоизоиндолин-5-<br>ил)окси)циклобутил)(из<br>опропил)амино)метил)п<br>иперидин-1-ил)пиразин-<br>2-карбоксамид | 3     |
| 124 |  | N-((1r,3r)-3-(3-хлор-4-<br>цианофенокси)-2,2,4,4-<br>тетраметилциклобутил)-<br>5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-<br>диоксопиперидин-3-ил)-<br>7-метокси-1,3-<br>диоксоизоиндолин-5-<br>ил)окси)циклобутил)(из                                                   | 1 и 7 |

|     |  |                                                                                                                                                                                                                   |        |
|-----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|     |  | опропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид                                                                                                                                                          |        |
| 125 |  | N-((1r,3S)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((1S,3S)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)пи перазин-1-ил)бензамид                            | 30     |
| 126 |  | рац-N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(из опропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин- | 21 и 7 |



|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                 |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 127 |   | 2-карбоксамид<br>N-((1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-6-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(2-метоксиэтил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид | 7 |
| 128 |  | N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)п                                                      | 7 |

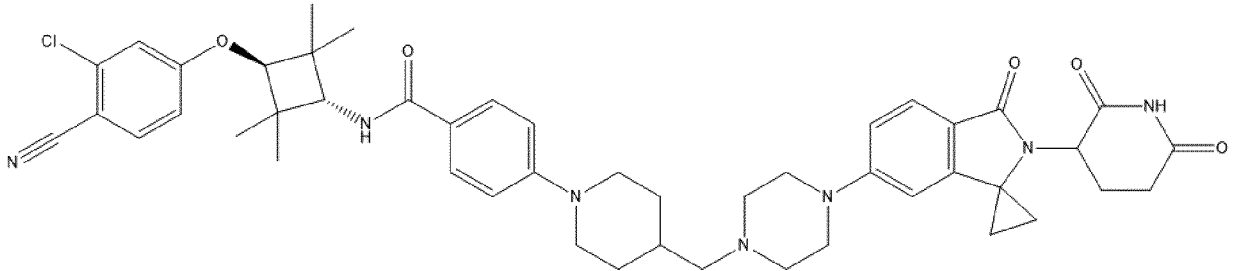
|     |  |                                                                                                                                                                                                                          |                                           |
|-----|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|     |  | иперидин-1-ил)пиколинамид                                                                                                                                                                                                |                                           |
| 129 |  | <p>рац-N-((1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((4-(2-(3-фтор-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)бензамид</p>                      | 5 и 25, а также специализированный синтез |
| 130 |  | <p>N-((1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(3-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)азетидин-1-ил)пиперазин-2-</p> | 7                                         |

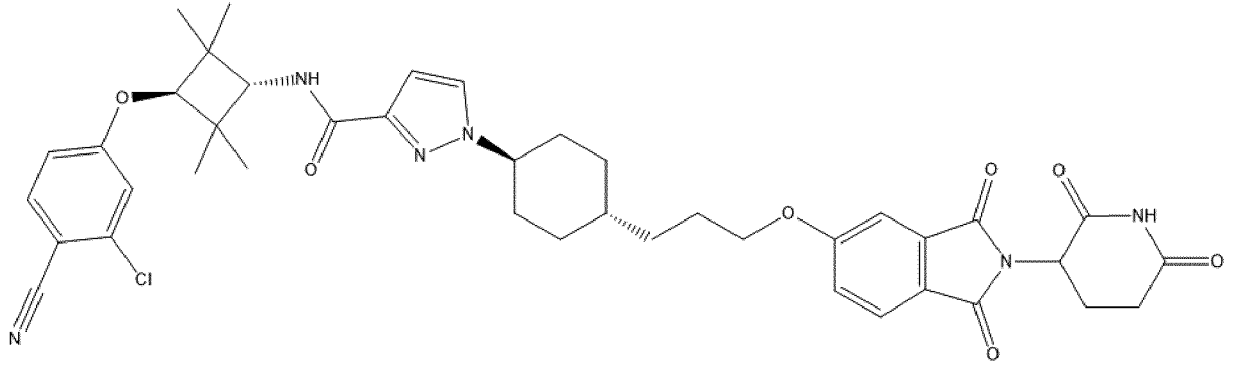
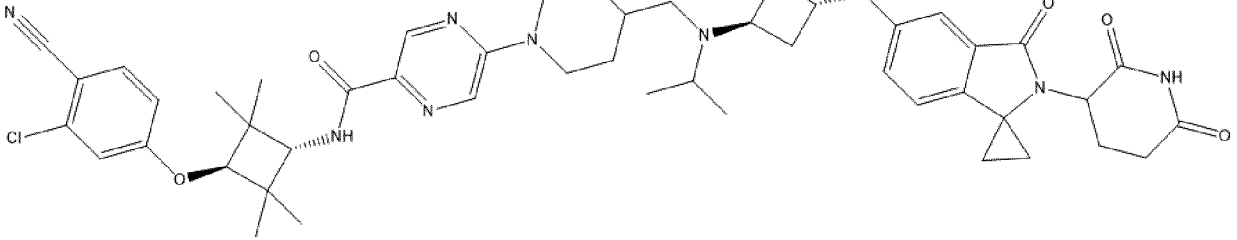
|     |  |                                                                                                                                                                                                                                      |   |
|-----|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|     |  | карбоксамид                                                                                                                                                                                                                          |   |
| 131 |  | <p>N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(3-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)азетидин-1-ил)пирозин-2-карбоксамид</p> | 7 |
| 132 |  | <p>N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)п</p>                                   | 7 |

|     |  |                                                                                                                                                                                                            |    |
|-----|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|     |  | иперидин-1-ил)пиримидин-2-карбоксамид                                                                                                                                                                      |    |
| 133 |  | N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-2-(3-(2-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)азетидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид | 22 |
| 134 |  | N-((1r,3r)-3-(4-циано-3-этоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(3-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)аз                   | 7  |

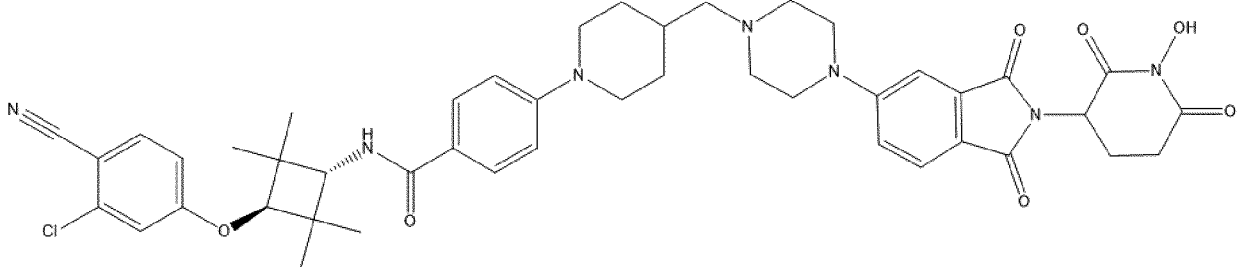
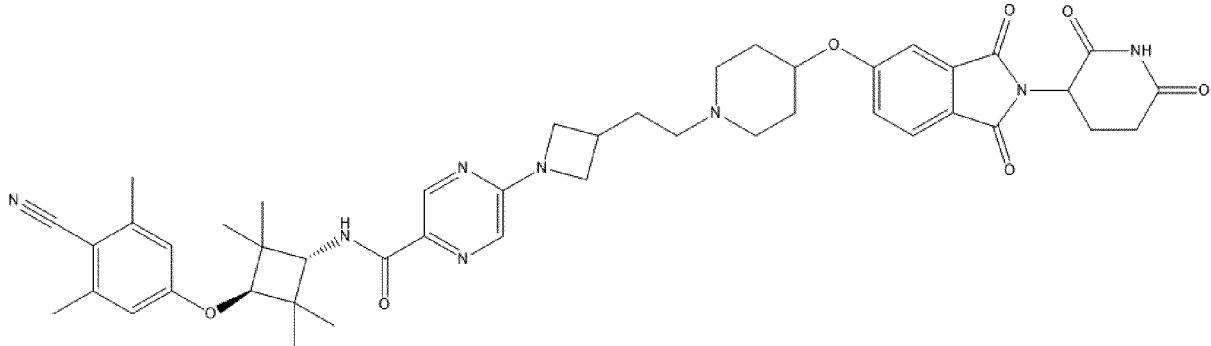
|     |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |       |
|-----|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|     |  | етидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид                                                                                                                                                                                                                                               |       |
| 135 |  | N-((1 $\alpha$ ,3 $\gamma$ )-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((2,2-дифторэтил)((1 $\alpha$ ,3 $\gamma$ )-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид | 7 и 1 |
| 136 |  | N-((1 $\alpha$ ,3 $\gamma$ )-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((2,2-дифторэтил)((1 $\alpha$ ,3 $\gamma$ )-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-                                                                                                        | 7 и 1 |

|     |  |                                                                                                                                                                                                                                          |       |
|-----|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|     |  | 7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)амино)метил)пиперидин-1-ил)бензамид                                                                                                                                                  |       |
| 137 |  | N-((1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((2,2-дифторэтил)((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пирозин-2-карбоксамид | 7 и 1 |
| 138 |  | N-((1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-                                                                                                                      | 14    |

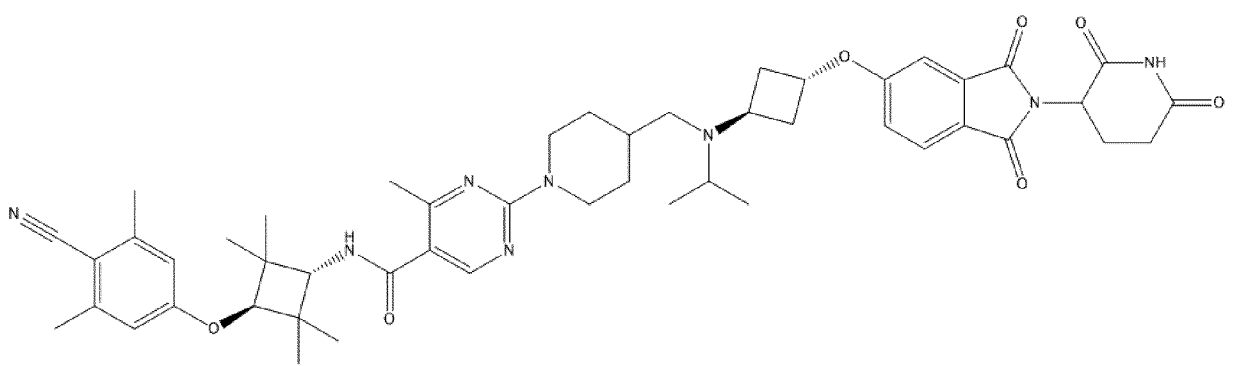
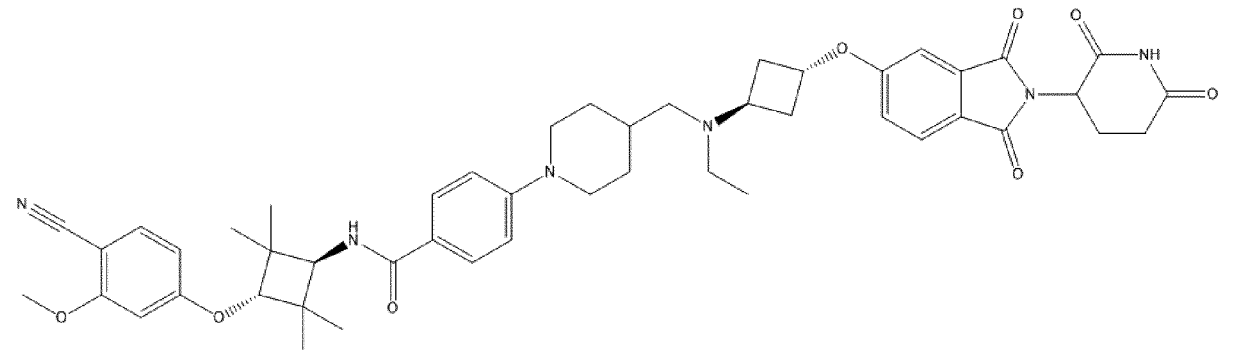
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                  |         |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
|     |                                                                                    | <p>3'-<br/>оксоспиро[циклопропан<br/>-1,1'-изоиндолин]-6'-<br/>ил)окси)циклобутил)(из<br/>опропил)амино)метил)п<br/>иперидин-1-ил)пиразин-<br/>2-карбоксамид</p>                                                                                                 |         |
| 139 |  | <p>N-((1r,3r)-3-(3-хлор-4-<br/>цианофенокси)-2,2,4,4-<br/>тетраметилциклобутил)-<br/>4-(4-((4-(2'-(2,6-<br/>диоксопиперидин-3-ил)-<br/>3'-<br/>оксоспиро[циклопропан<br/>-1,1'-изоиндолин]-6'-<br/>ил)пиперазин-1-<br/>ил)метил)пиперидин-1-<br/>ил)бензамид</p> | 31 и 25 |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                           |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 140 |   | <p>N-((1r,3R)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-1-((1r,4R)-4-(3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)пропил)циклогексил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>                                                   | <p>17, а также предложенный специализированный синтез</p> |
| 141 |  | <p>N-((1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2'-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3'-оксоспиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-5'-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид</p> | <p>18</p>                                                 |



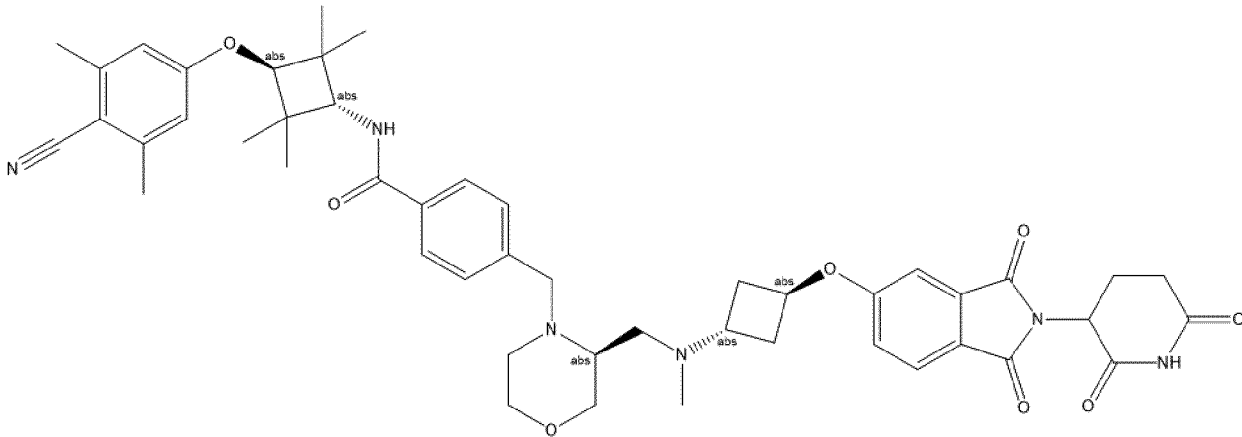
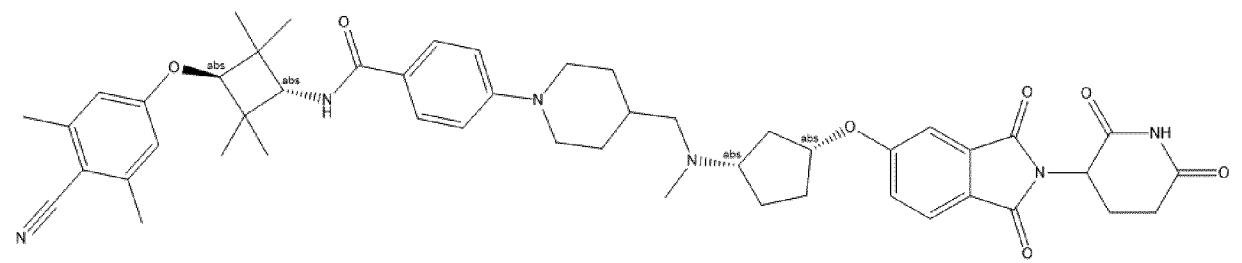
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                 |         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 142 |   | <p>N-((1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-((4-(2-(1-гидрокси-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)бензамид</p>              | 32 и 33 |
| 143 |  | <p>N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(3-(2-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)этил)азетидин-1-ил)пирозин-2-карбоксамид</p> | 22      |

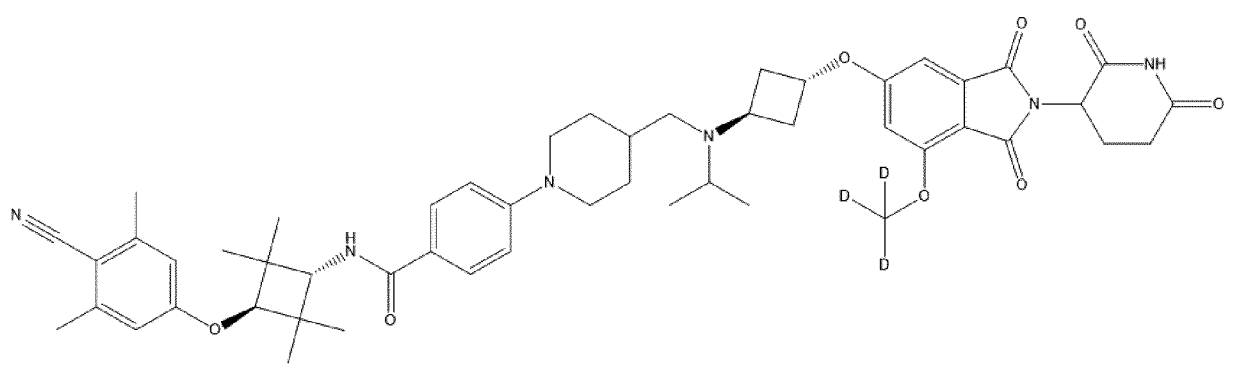
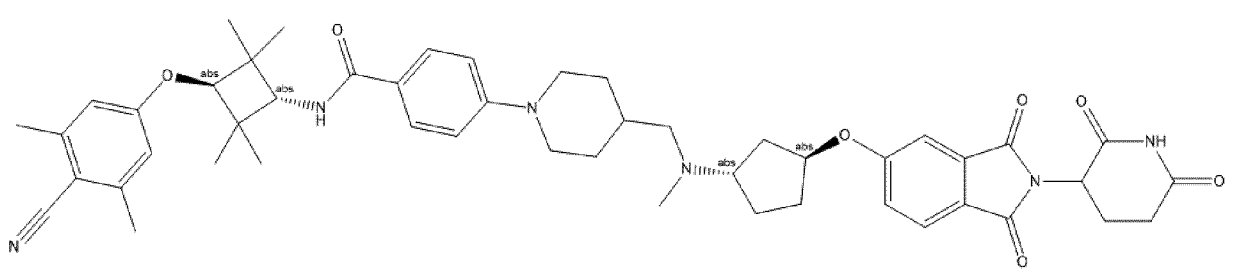
|     |  |                                                                                                                                                                                                                                                        |   |
|-----|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 144 |  | <p>N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-2-(4-(2-((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)-5,8,11-триокса-2-азадодецил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>         | 7 |
| 145 |  | <p>N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-2-(4-(2-((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)-5,8,11,14-тетраокса-2-азапентадecil)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p> | 7 |

|     |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                            |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 146 |    | <p>карбоксамид</p> <p>рац-N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-2-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-4-метилпиримидин-5-карбоксамид</p> | 7                                          |
| 147 |  | <p>N-((1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-</p>                                                                                                                  | 7, а также предложенный специализированный |

|     |  |                                                                                                                                                                                                                                                                 |        |
|-----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|     |  | ил)окси)циклобутил)(эт<br>ил)амино)метил)пипери<br>дин-1-ил)бензамид                                                                                                                                                                                            | синтез |
| 148 |  | N-((1r,3R)-3-(4-циано-<br>3,5-диметилфенокси)-<br>2,2,4,4-<br>тетраметилциклобутил)-<br>4-(((3R)-3-(((1r,3R)-3-<br>((2-(2,6-<br>диоксопиперидин-3-ил)-<br>1,3-диоксоизоиндолин-<br>5-<br>ил)окси)циклобутил)(ме<br>тил)амино)метил)морфо<br>лино)метил)бензамид | 7      |
| 149 |  | рац-N-((1r,3r)-3-(4-<br>циано-3-(метокси-<br>d3)фенокси)-2,2,4,4-<br>тетраметилциклобутил)-<br>4-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-<br>диоксопиперидин-3-ил)-<br>7-(метокси-d3)-1,3-<br>диоксоизоиндолин-5-                                                               | 34     |

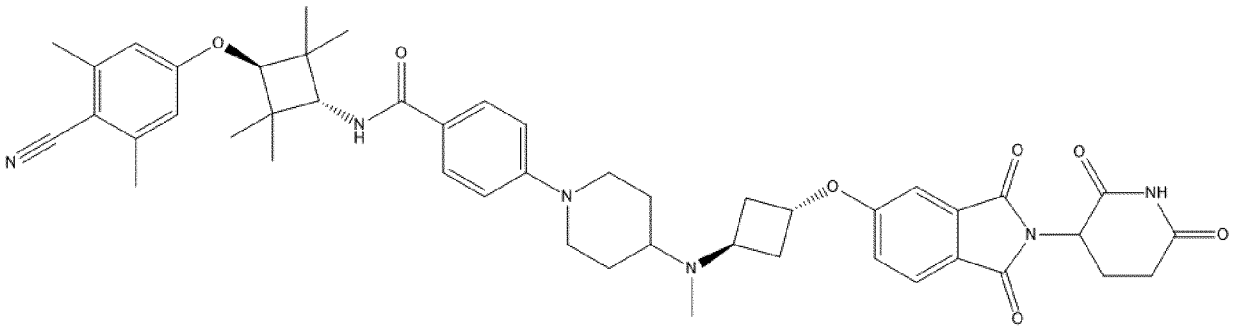
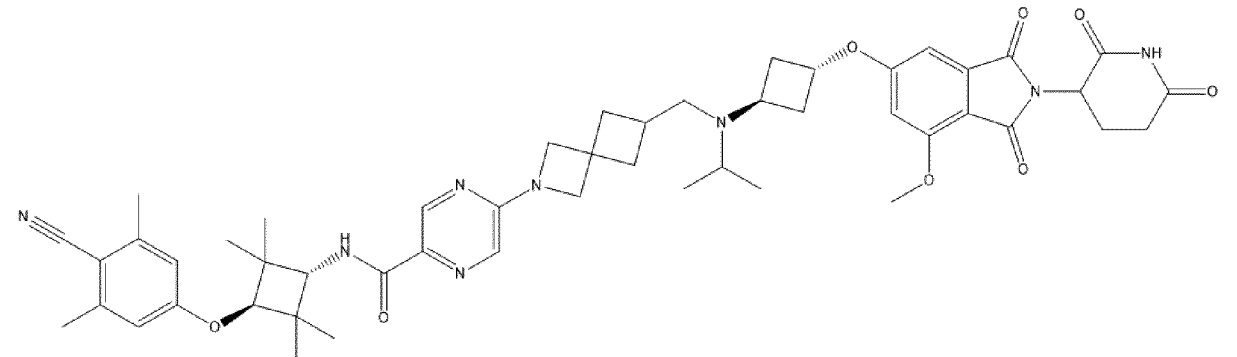
|     |  |                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |
|-----|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|     |  | ил)окси)циклобутил)(из<br>опропил)амино)метил)п<br>иперидин-1-ил)бензамид                                                                                                                                                                                        |        |
| 150 |  | рац-N-((1r,3r)-3-(4-<br>циано-3,5-<br>диметилфенокси)-<br>2,2,4,4-<br>тетраметилциклобутил)-<br>4-(4-(2-(((1r,3r)-3-((2-<br>(2,6-диоксопиперидин-<br>3-ил)-1,3-<br>диоксоизоиндолин-5-<br>ил)окси)циклобутил)(ме<br>тил)амино)этокси)пипер<br>идин-1-ил)бензамид | 54 и 7 |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                               |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 151 |   | <p>N-((1<i>r</i>,3<i>S</i>)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(((3<i>S</i>)-3-(((1<i>r</i>,3<i>S</i>)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(метил)амино)метил)морфолино)метил)бензамид</p> | 7 |
| 152 |  | <p>N-((1<i>r</i>,3<i>S</i>)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((1<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)(метил)амино)метил)пиперидин-1-ил)бензамид</p>              | 7 |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                            |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 153 |   | <p>рац-N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-(метокси-d3)-1,3-диоксиизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)бензамид</p> | 34 |
| 154 |  | <p>N-((1r,3S)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((1S,3S)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксиизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)(метил)амино)метил)пиперидин-1-ил)бензамид</p>                       | 7  |

|     |  |                                                                                                                                                                                                                                                          |         |
|-----|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 155 |  | <p>N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-2-(4-(2-((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)-5,8,11,14,17-пентаокса-2-азаоктадецил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p> | 7       |
| 156 |  | <p>N-((1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-((4-(2-((S)-3-циано-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)бензамид</p>                                                             | 49 и 25 |



|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 157 |   | <p>рац-N-((1r,3r)-3-(4-<br/>циано-3,5-<br/>диметилфенокси)-<br/>2,2,4,4-<br/>тетраметилциклобутил)-<br/>4-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-<br/>диоксопиперидин-3-ил)-<br/>1,3-диоксоизоиндолин-<br/>5-<br/>ил)окси)циклобутил)(ме-<br/>тил)амино)пиперидин-1-<br/>ил)бензамид</p>             | 7     |
| 158 |  | <p>N-((1r,3r)-3-(4-циано-<br/>3,5-диметилфенокси)-<br/>2,2,4,4-<br/>тетраметилциклобутил)-<br/>5-(6-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-<br/>диоксопиперидин-3-ил)-<br/>7-метокси-1,3-<br/>диоксоизоиндолин-5-<br/>ил)окси)циклобутил)(из<br/>опропил)амино)метил)-<br/>2-азаспиро[3.3]гептан-2-</p> | 7 и 1 |

|     |  |                                                                                                                                                                                                                                                                               |    |
|-----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|     |  | ил)пиразин-2-<br>карбоксамид                                                                                                                                                                                                                                                  |    |
| 159 |  | рац-N-((1r,3r)-3-(4-<br>циано-3-<br>метоксифенокси)-<br>2,2,4,4-<br>тетраметилциклобутил)-<br>4-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-<br>диоксопиперидин-3-ил)-<br>7-(метокси-d3)-1,3-<br>диоксоизоиндолин-5-<br>ил)окси)циклобутил)(из<br>опропил)амино)метил)п<br>иперидин-1-ил)бензамид | 34 |
| 160 |  | N-((1r,3r)-3-(4-циано-<br>3,5-диметилфенокси)-<br>2,2,4,4-<br>тетраметилциклобутил)-<br>4-(4-(((1R,3r)-3-((2-((R)-<br>2,6-диоксопиперидин-3-<br>ил)-1,3-<br>диоксоизоиндолин-5-<br>ил)окси)циклобутил)(из                                                                     | 7  |

|     |  |                                                                                                                                                                                                               |        |
|-----|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|     |  | опропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)бензамид                                                                                                                                                                   |        |
| 161 |  | N-((1r,3R)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((1R,3R)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклопентил)(метил)амино)метил)пиперидин-1-ил)бензамид | 7      |
| 162 |  | N-((1r,3S)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((2S)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)бензамид                            | 36 и 7 |

|     |  |                                                                                                                                                                                                                                              |        |
|-----|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|     |  | ил)метил)пиперидин-1-ил)бензамид                                                                                                                                                                                                             |        |
| 163 |  | N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-6-(6-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридазин-3-карбоксамид | 7      |
| 164 |  | N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(2-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-                                                                                 | 34 и 7 |

|     |  |                                                                                                                                                                                                                     |    |
|-----|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|     |  | ил)окси)циклобутил)(метил)амино)этокси)пиперидин-1-ил)бензамид                                                                                                                                                      |    |
| 165 |  | рац-N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(этил)амино)пиперидин-1-ил)бензамид | 34 |
| 166 |  | N-((1r,3R)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((1R,3S)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-                                                                     | 7  |

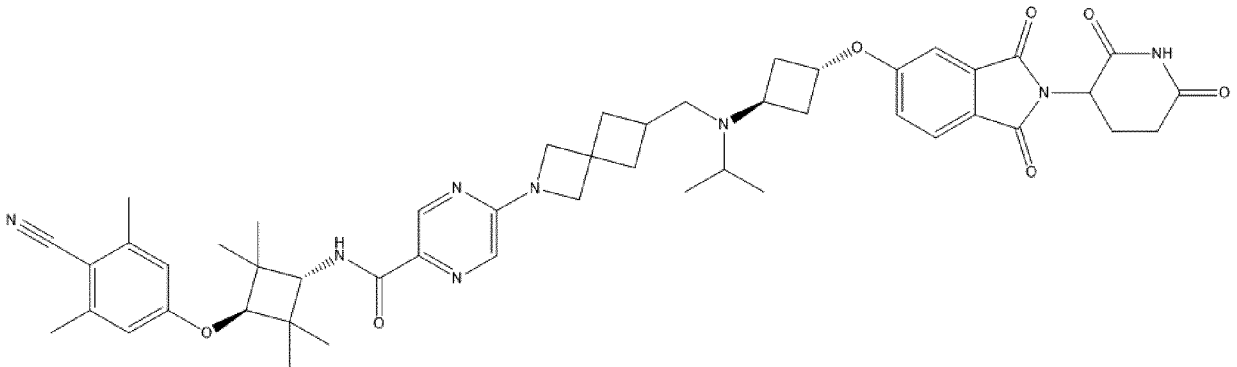
|     |  |                                                                                                                                                                                            |        |
|-----|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|     |  | ил)окси)циклопентил)(метил)амино)метил)пиперидин-1-ил)бензамид                                                                                                                             |        |
| 167 |  | N-((1r,3R)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-((2R)-2-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)морфолино)бензамид      | 38 и 3 |
| 168 |  | N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(этил)амино)метил)пипери | 7      |

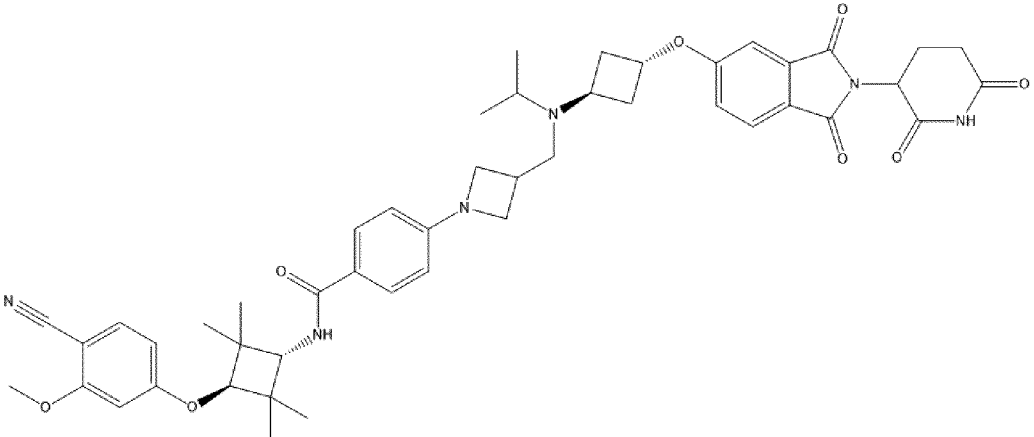
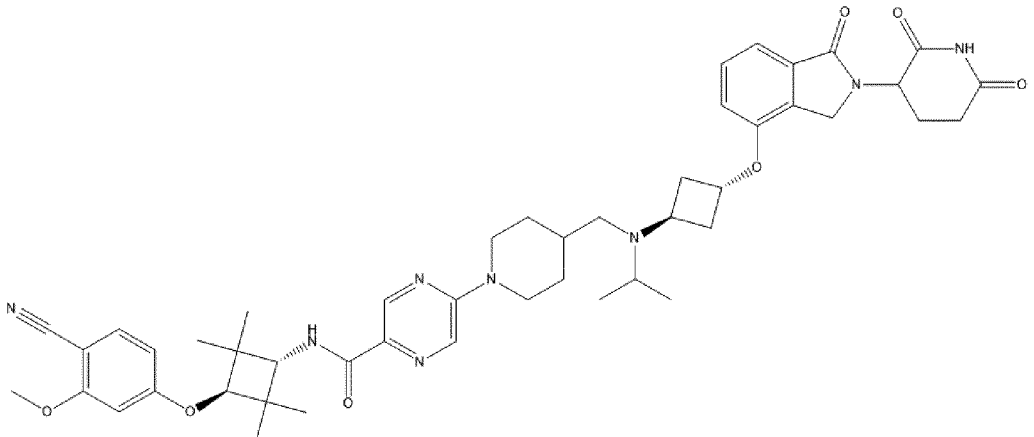
|     |  |                                                                                                                                                                                                                           |        |
|-----|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|     |  | дин-1-ил)бензамид                                                                                                                                                                                                         |        |
| 169 |  | рац-N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксиизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(этил)амино)метил)пиперидин-1-ил)бензамид | 7 и 1  |
| 170 |  | рац-N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-метокси-1,3-диоксиизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(2-                                       | 39 и 7 |

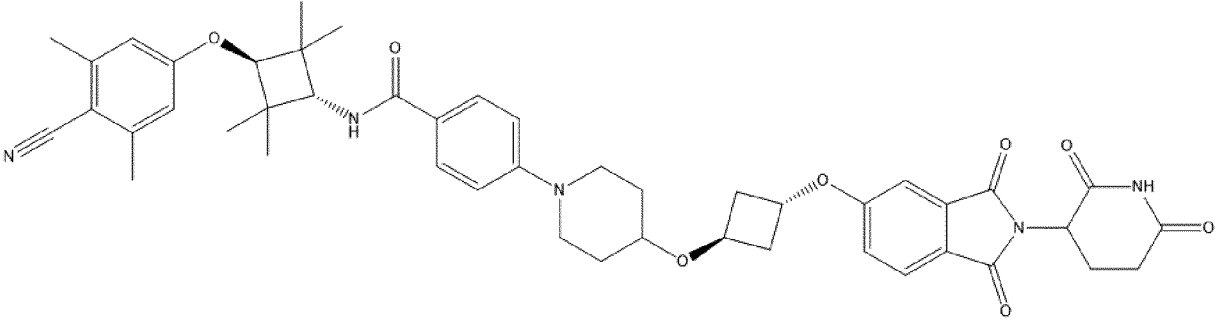
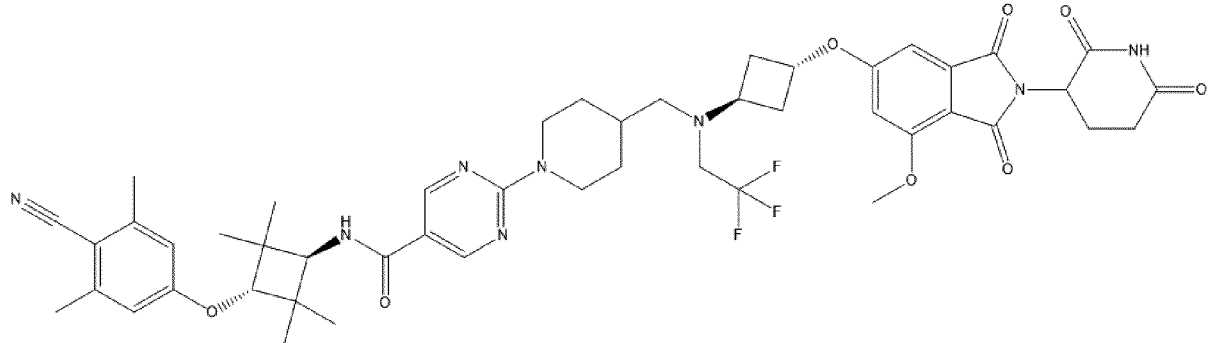
|     |  |                                                                                                                                                                                                                           |        |
|-----|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|     |  | метоксиэтил)амино)мет<br>ил)пиперидин-1-<br>ил)бензамид                                                                                                                                                                   |        |
| 171 |  | N-((1r,3S)-3-(4-циано-<br>3,5-диметилфенокси)-<br>2,2,4,4-<br>тетраметилциклобутил)-<br>4-((2S)-2-((4-(2-(2,6-<br>диоксопиперидин-3-ил)-<br>1,3-диоксоизоиндолин-<br>5-ил)пиперазин-1-<br>ил)метил)морфолино)бе<br>нзамид | 38 и 3 |
| 172 |  | N-((1r,3S)-3-(4-циано-<br>3,5-диметилфенокси)-<br>2,2,4,4-<br>тетраметилциклобутил)-<br>4-(4-(((2S)-2-(((2-(2,6-<br>диоксопиперидин-3-ил)-<br>1,3-диоксоизоиндолин-<br>5-<br>ил)окси)метил)пирролид<br>ин-1-              | 36 и 7 |



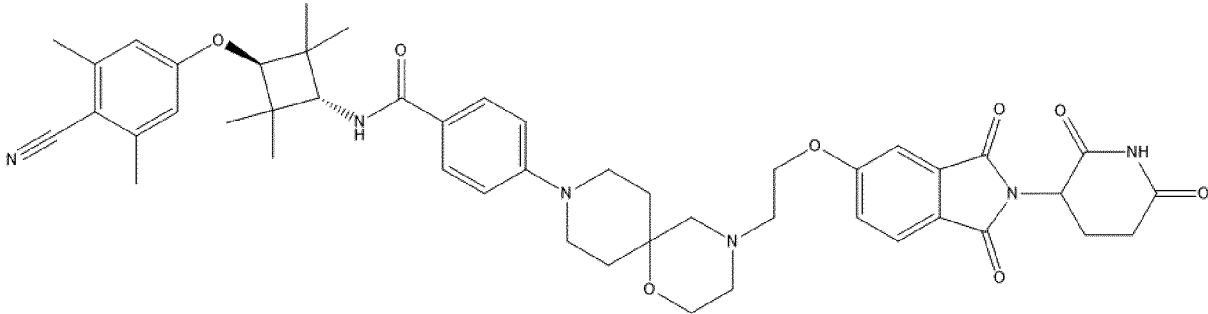
|     |  |                                                                                                                                                                                                           |        |
|-----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|     |  | ил)метил)пиперидин-1-ил)бензамид                                                                                                                                                                          |        |
| 173 |  | рац-N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(этил)амино)пиперидин-1-ил)бензамид | 7      |
| 174 |  | N-((1r,3S)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((3S)-3-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)этил)морфолин)амино)пиперидин-1-ил)бензамид        | 36 и 7 |

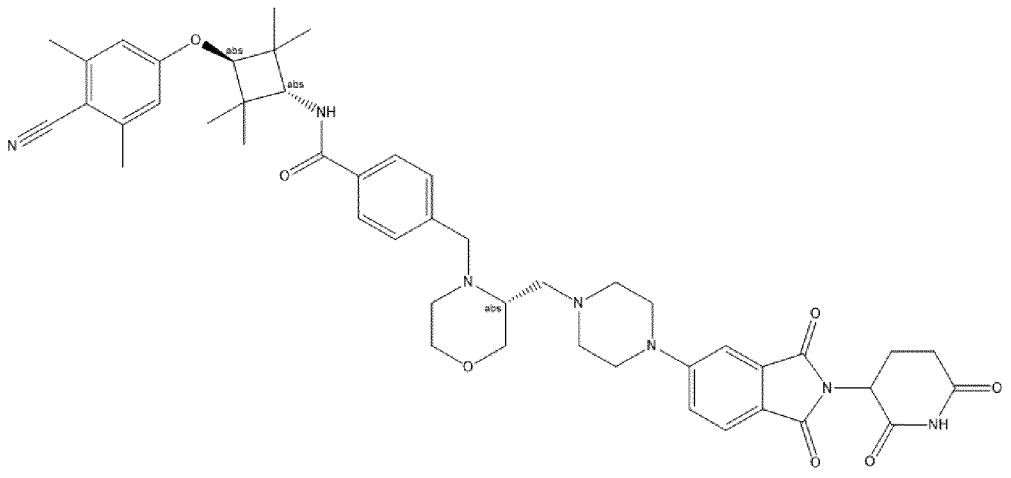
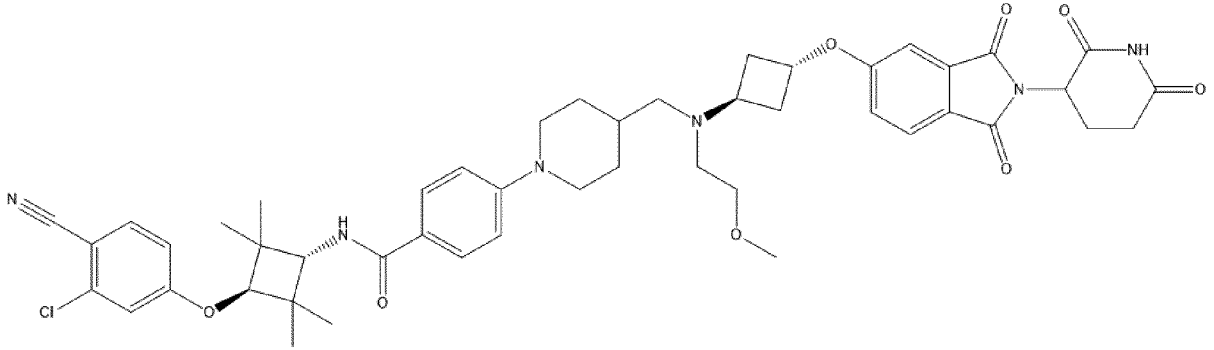
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                   |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|     |                                                                                    | о)метил)пиперидин-1-ил)бензамид                                                                                                                                                                                                                   |   |
| 175 |  | <p>N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(6-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)пирозин-2-карбоксамид</p> | 7 |

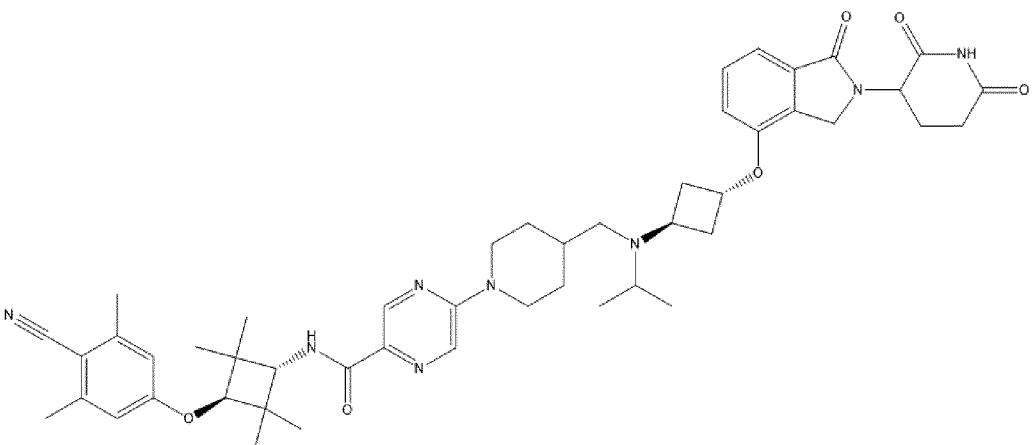
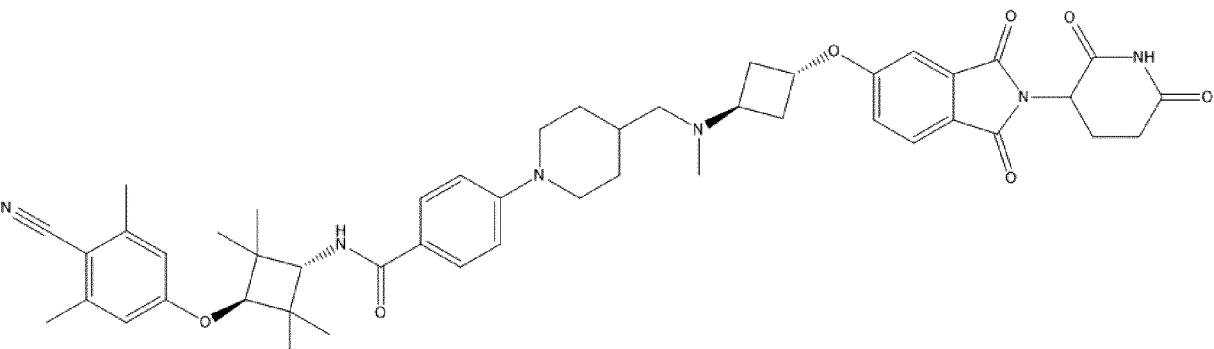
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 176 |   | <p>рац-N-((1r,3r)-3-(4-<br/>циано-3-<br/>метоксифенокси)-<br/>2,2,4,4-<br/>тетраметилциклобутил)-<br/>4-(3-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-<br/>диоксопиперидин-3-ил)-<br/>1,3-диоксоизоиндолин-<br/>5-<br/>ил)окси)циклобутил)(из<br/>опропил)амино)метил)аз<br/>етидин-1-ил)бензамид</p> | 7                                                                                                    |
| 177 |  | <p>рац-N-((1r,3r)-3-(4-<br/>циано-3-<br/>метоксифенокси)-<br/>2,2,4,4-<br/>тетраметилциклобутил)-<br/>5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-<br/>диоксопиперидин-3-ил)-<br/>1-оксоизоиндолин-4-<br/>ил)окси)циклобутил)(из<br/>опропил)амино)метил)п<br/>иперидин-1-ил)пиразин-</p>         | 7 с 3-<br>(4-<br>гидрок<br>си-1-<br>оксоиз<br>оиндол<br>ин-2-<br>ил)пип<br>еридин<br>-2,6-<br>дионом |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                           |                                                         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 178 |   | <p>2-карбоксамид</p> <p>рац-N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутоксипиперидин-1-ил)бензамид</p> | <p>40, а также предложены специализированный синтез</p> |
| 179 |  | <p>N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-2-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(2,2,2-трифторэтил)амино)мет</p>           | <p>7 и 1</p>                                            |

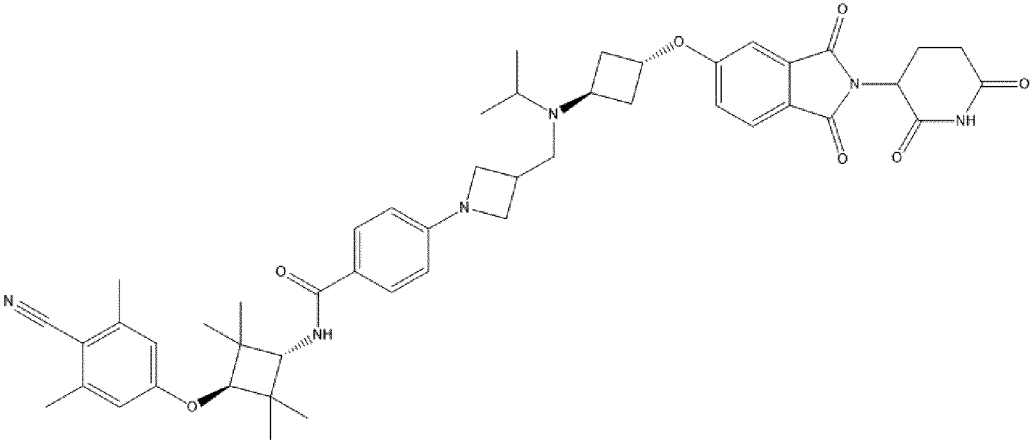
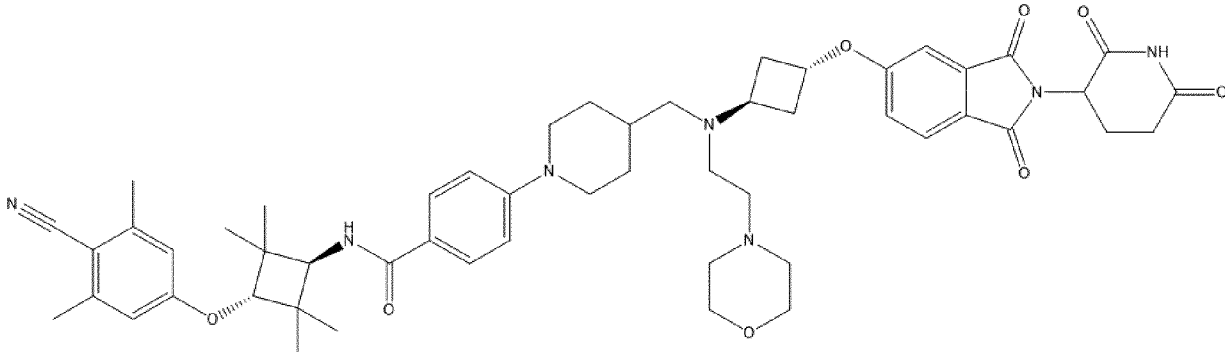
|     |  |                                                                                                                                                                                                                                  |       |
|-----|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|     |  | ил)пиперидин-1-ил)<br>ил)пиримидин-5-карбоксамид                                                                                                                                                                                 |       |
| 180 |  | N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(2-морфолиноэтил)амино)метил)пиперидин-1-ил)бензамид | 7 и 1 |
| 181 |  | рац-N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-(метокси-d3)-1,3-                                                                                  | 34    |

|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                         |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|     |                                                                                    | диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(2-(метокси-d3)этил)амино)метил)пиперидин-1-ил)бензамид                                                                                                           |    |
| 182 |  | рац-N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)этил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)бензамид | 41 |

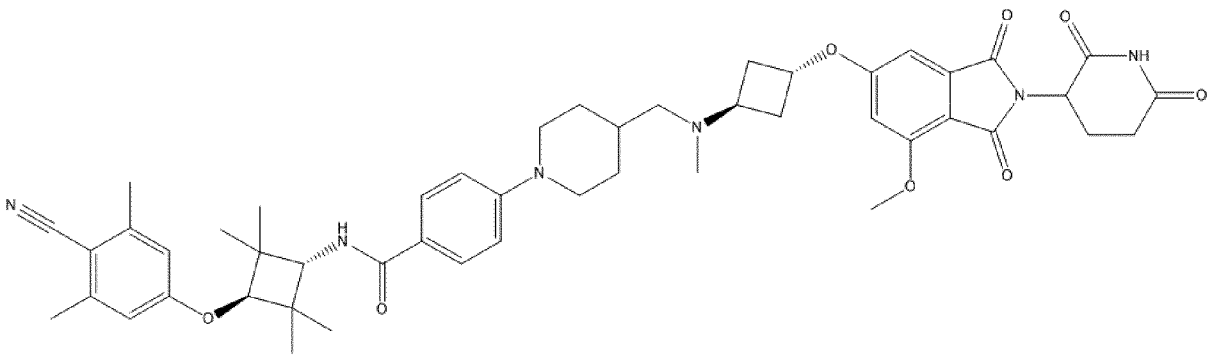
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                        |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 183 |   | <p>N-((1r,3R)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(((3R)-3-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)морфолино)метил)бензамид</p>                    | 38 и 3 |
| 184 |  | <p>N-((1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(2-метоксиэтил)амино)метил)пиперидин-1-ил)бензамид</p> | 7      |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 185 |   | <p>рац-N-((1r,3r)-3-(4-<br/>циано-3,5-<br/>диметилфенокси)-<br/>2,2,4,4-<br/>тетраметилциклобутил)-<br/>5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-<br/>диоксопиперидин-3-ил)-<br/>1-оксоизоиндолин-4-<br/>ил)окси)циклобутил)(из<br/>опропил)амино)метил)п<br/>иперидин-1-ил)пиразин-<br/>2-карбоксамид</p> | <p>7 с 3-<br/>(4-<br/>гидрок<br/>си-1-<br/>оксоиз<br/>оиндол<br/>ин-2-<br/>ил)пип<br/>еридин<br/>-2,6-<br/>дионом</p> |
| 186 |  | <p>рац-N-((1r,3r)-3-(4-<br/>циано-3,5-<br/>диметилфенокси)-<br/>2,2,4,4-<br/>тетраметилциклобутил)-<br/>4-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-<br/>диоксопиперидин-3-ил)-<br/>1,3-диоксоизоиндолин-<br/>5-<br/>ил)окси)циклобутил)(ме<br/>тил)амино)метил)пипер</p>                                     | <p>7</p>                                                                                                              |

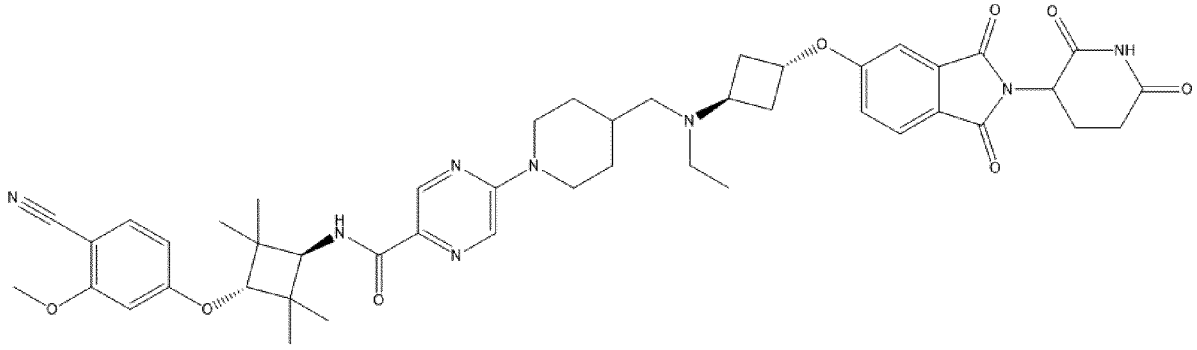
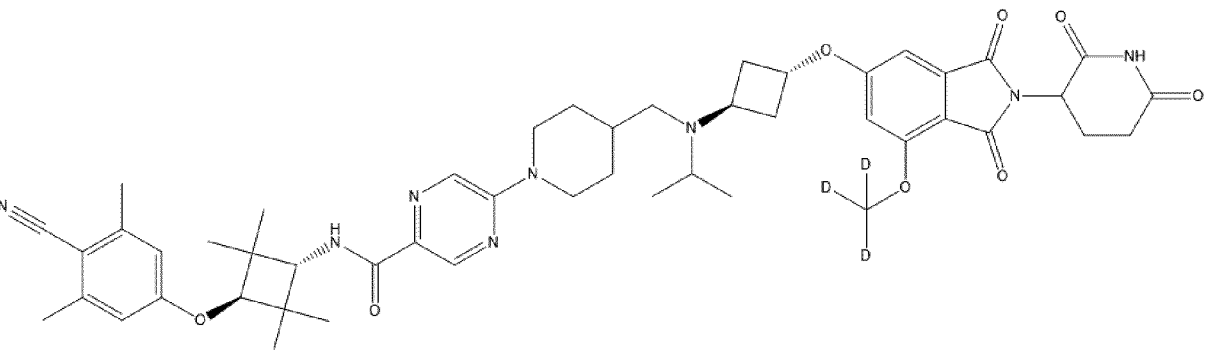


|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                              |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 187 |   | <p>идин-1-ил)бензамид</p> <p>N-((1<i>r</i>,3<i>r</i>)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(3-(((1<i>r</i>,3<i>r</i>)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)азетидин-1-ил)бензамид</p> | 7 |
| 188 |  | <p>рац-N-((1<i>r</i>,3<i>r</i>)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((1<i>r</i>,3<i>r</i>)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(2-морфолиноэтил)амино)</p>                                             | 7 |

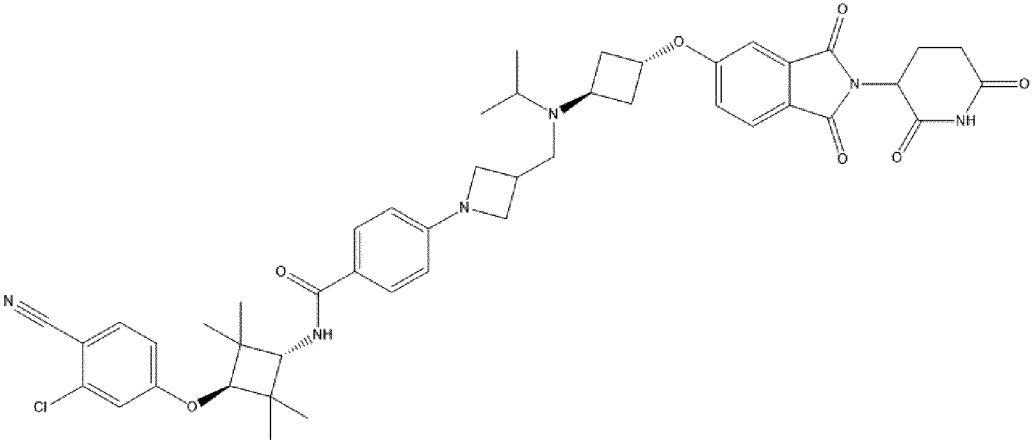
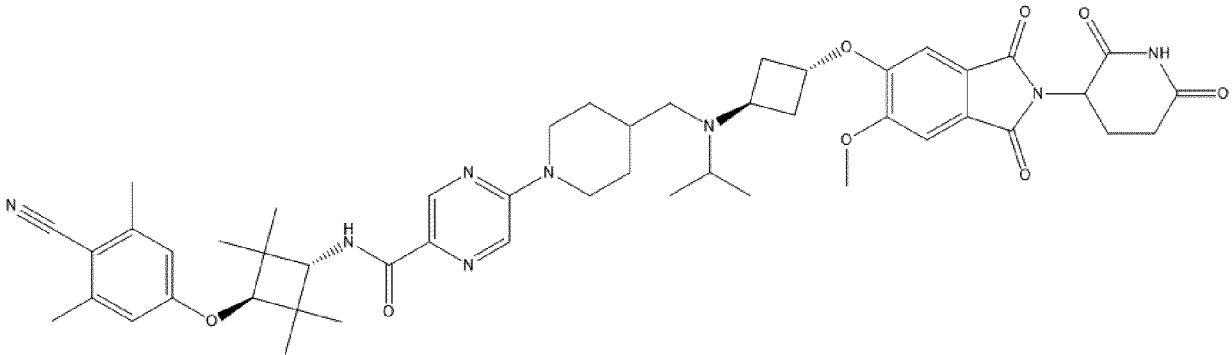
|     |  |                                                                                                                                                                                                                             |    |
|-----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|     |  | метил)пиперидин-1-ил)бензамид                                                                                                                                                                                               |    |
| 189 |  | <p>рац-N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)бензамид</p> | 34 |
| 190 |  | <p>рац-N-((1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(6-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-</p>                                                                    | 7  |

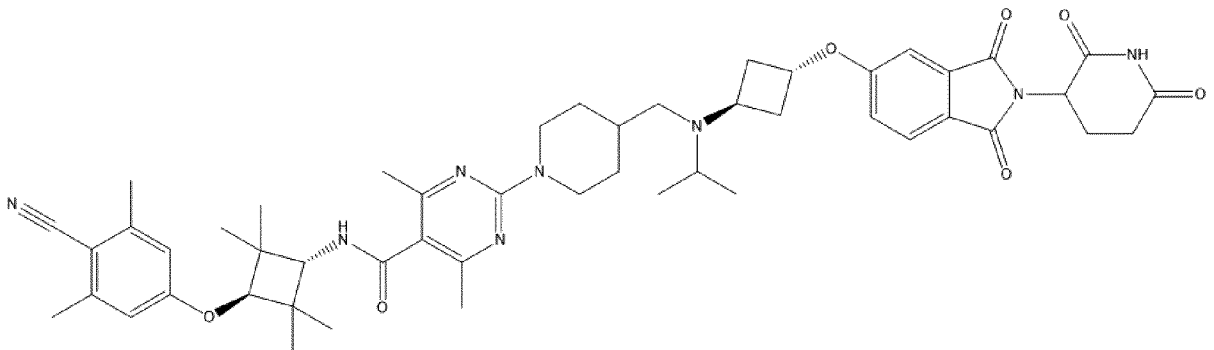
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                             |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|     |                                                                                    | ил)окси)циклобутил)(2-метоксиэтил)амино)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид                                                                                                                                          |    |
| 191 |  | рац-N-(((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(метил)амино)метил)пиперидин-1-ил)бензамид | 34 |

|     |  |                                                                                                                                                                                                                                   |        |
|-----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 192 |  | <p>N-((1<math>\alpha</math>,3R)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)бензамид</p>  | 36 и 7 |
| 193 |  | <p>N-((1<math>\alpha</math>,3R)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((2R)-2-(((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)пирролидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)бензамид</p> | 36 и 7 |

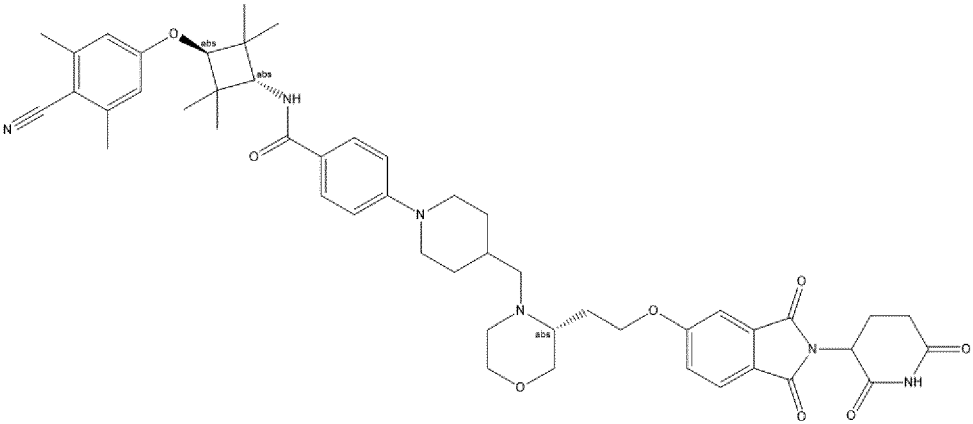
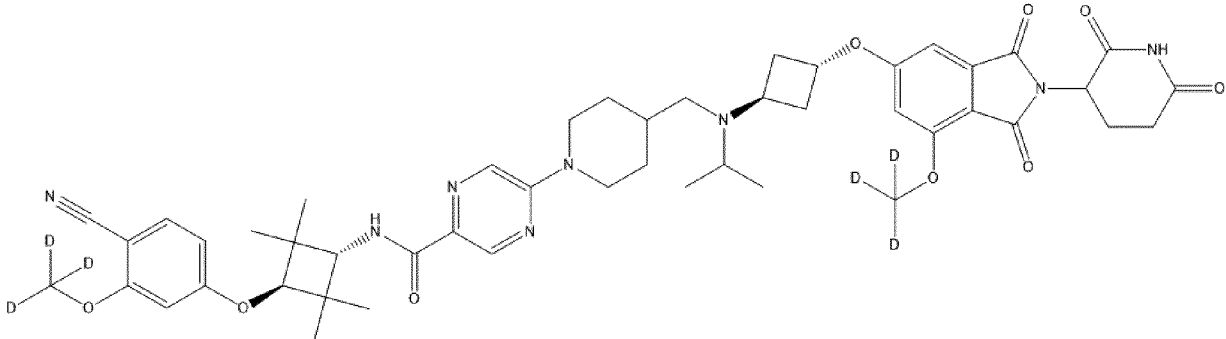
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                   |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 194 |   | <p>ил)бензамид</p> <p>N-((1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(этил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид</p> | 7  |
| 195 |  | <p>рац-N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-(метокси-d3)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(из</p>                                                  | 34 |

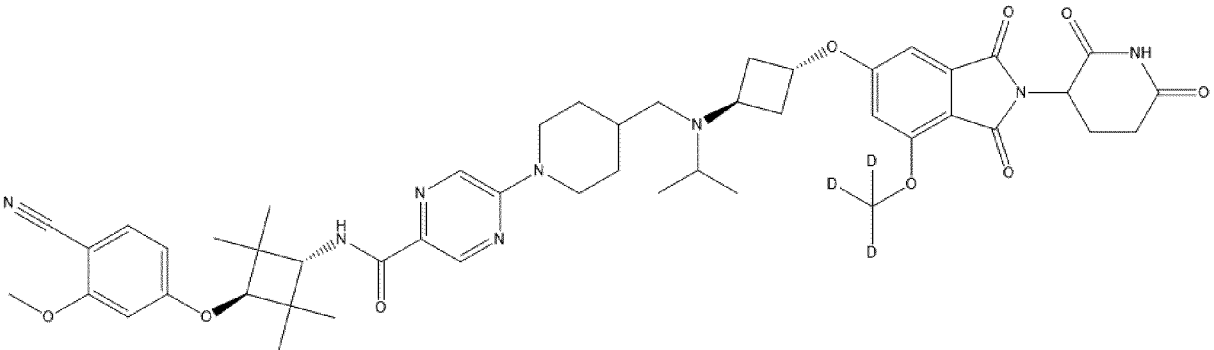
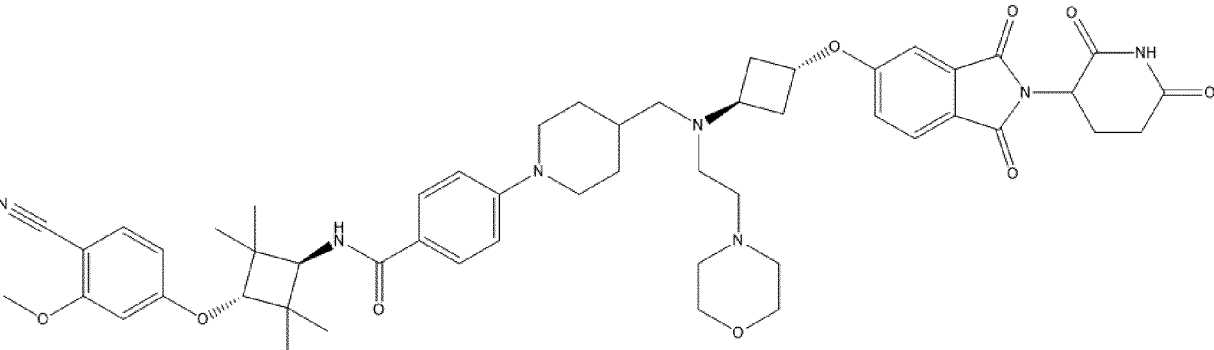
|     |  |                                                                                                                                                                                                                                                             |        |
|-----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|     |  | опропил)амино)метил)п<br>иперидин-1-ил)пиразин-<br>2-карбоксамид                                                                                                                                                                                            |        |
| 196 |  | N-((1 <i>r</i> ,3 <i>S</i> )-3-(4-циано-<br>3,5-диметилфенокси)-<br>2,2,4,4-<br>тетраметилциклобутил)-<br>4-(((3 <i>S</i> )-3-((4-(2-(2,6-<br>диоксопиперидин-3-ил)-<br>1,3-диоксоизоиндолин-<br>5-ил)пиперазин-1-<br>ил)метил)морфолино)ме<br>тил)бензамид | 38 и 3 |
| 197 |  | рац-N-((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i> )-3-(4-<br>циано-3,5-<br>диметилфенокси)-<br>2,2,4,4-<br>тетраметилциклобутил)-<br>4-(4-(((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i> )-3-((2-(2,6-<br>диоксопиперидин-3-ил)-<br>7-метокси-1,3-<br>диоксоизоиндолин-5-<br>ил)окси)циклобутокси)п | 1 и 40 |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 198 |   | иперидин-1-ил)бензамид<br>рац-N-((1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(3-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)азетидин-1-ил)бензамид | 7                                                                                                    |
| 199 |  | рац-N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)п                                 | 39 и 7,<br>а также<br>промеж<br>уточно<br>е<br>соедин<br>ение и<br>соедин<br>ение,<br>получе<br>нные |

|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  |                             |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|     |                                                                                    | иперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид                                                                                                                                                                                                              | специализированным синтезом |
| 200 |  | рац-N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-2-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-4,6-диметилпириимидин-5-карбоксамид | 42 и 7                      |



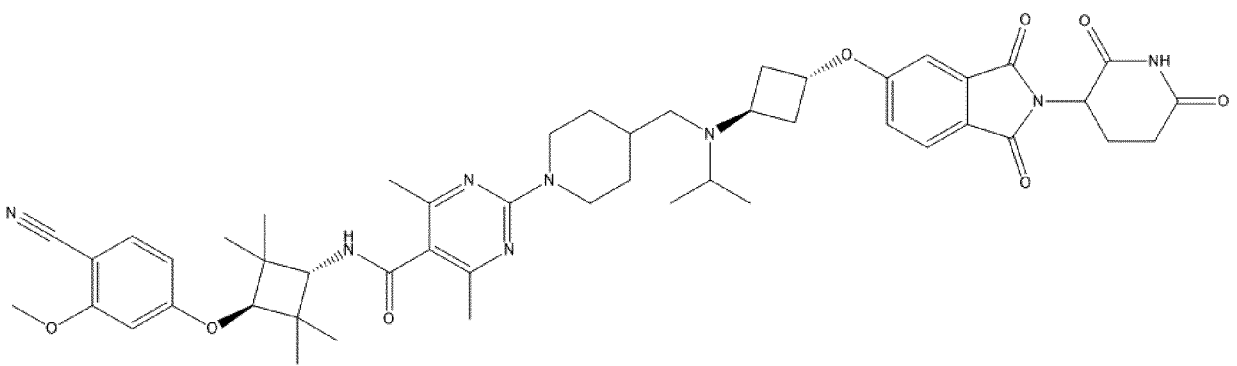
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                 |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 201 |   | <p>N-((1r,3R)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((3R)-3-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)этил)морфолин-о)метил)пиперидин-1-ил)бензамид</p>                                                     | 36 и 7 |
| 202 |  | <p>рац-N-((1r,3r)-3-(4-циано-3-(метокси-d3)фенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((1r,3r)-3-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-(метокси-d3)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиперазин-2-карбоксамид</p> | 34     |

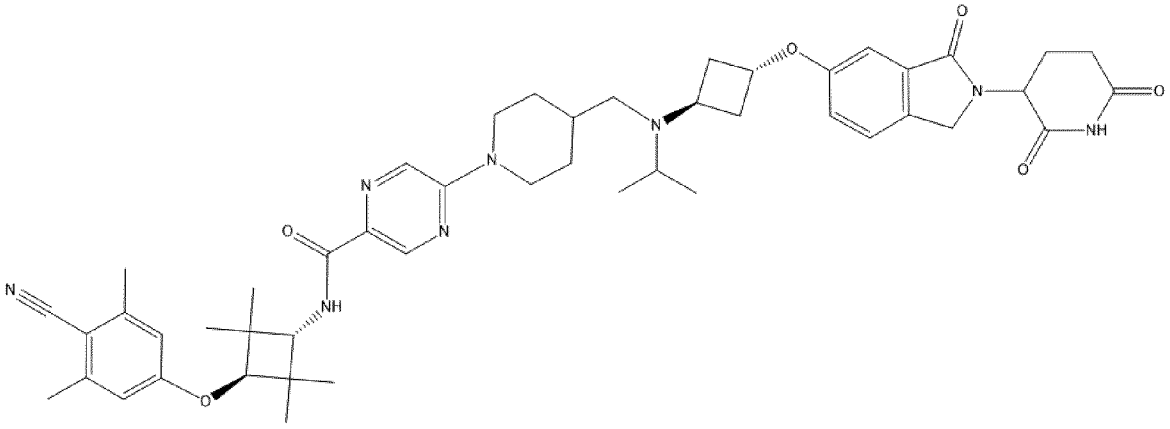
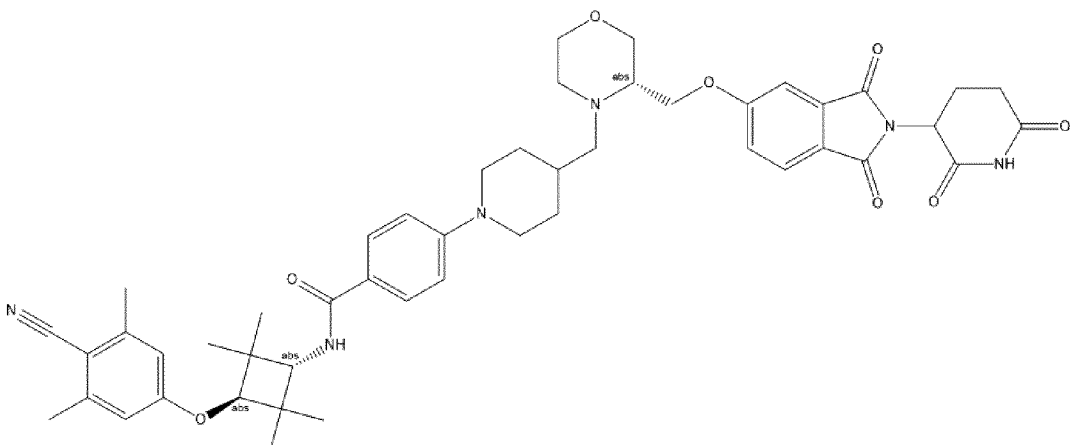
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 203 |   | <p>рац-N-((1R,3R)-3-(4-<br/>циано-3-<br/>метоксифенокси)-<br/>2,2,4,4-<br/>тетраметилциклобутил)-<br/>5-(4-(((1R,3R)-3-((2-(2,6-<br/>диоксопиперидин-3-ил)-<br/>7-(метокси-d3)-1,3-<br/>диоксоизоиндолин-5-<br/>ил)окси)циклобутил)(из<br/>опропил)амино)метил)п<br/>иперидин-1-ил)пиразин-<br/>2-карбоксамид</p> | 34 |
| 204 |  | <p>N-((1R,3R)-3-(4-циано-3-<br/>метоксифенокси)-<br/>2,2,4,4-<br/>тетраметилциклобутил)-<br/>4-(4-(((1R,3R)-3-((2-(2,6-<br/>диоксопиперидин-3-ил)-<br/>1,3-диоксоизоиндолин-<br/>5-<br/>ил)окси)циклобутил)(2-<br/>морфолиноэтил)амино)</p>                                                                       | 7  |

|     |  |                                                                                                                                                                                                                       |   |
|-----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|     |  | метил)пиперидин-1-ил)бензамид                                                                                                                                                                                         |   |
| 205 |  | N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетрамethylциклобутил)-4-(4-(((1S,3r)-3-((2-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)бензамид | 7 |
| 206 |  | N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетрамethylциклобутил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(этил)амино)метил)пиперидин-1-ил)бензамид          | 7 |

|     |  |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                       |
|-----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|     |  | дин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид                                                                                                                                                                                                                                        |                                                       |
| 207 |  | <p>N-((1<i>r</i>,3<i>r</i>)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((1<i>r</i>,3<i>r</i>)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(этил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид</p> | 7 и 1, а также предложенный специализированный синтез |
| 208 |  | <p>рац-N-((1<i>r</i>,3<i>r</i>)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((1<i>r</i>,3<i>r</i>)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)п</p>                                              | 7 с 3-(4-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин     |

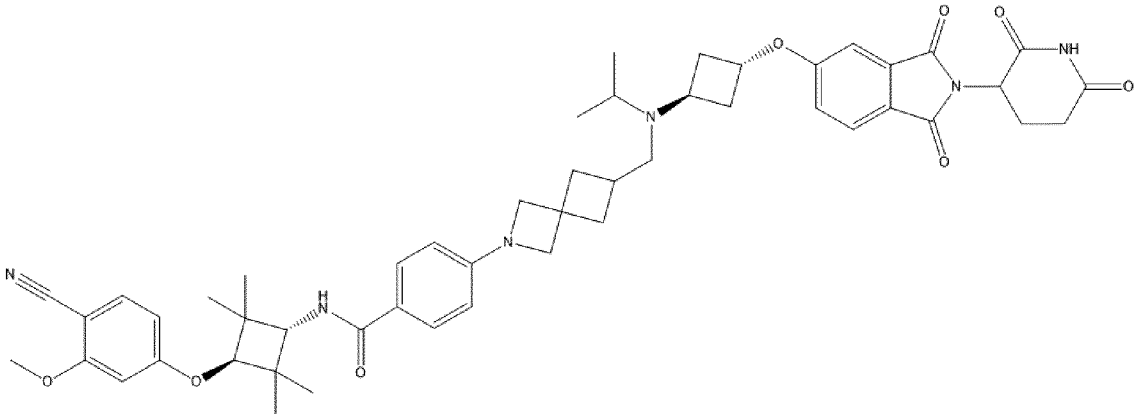
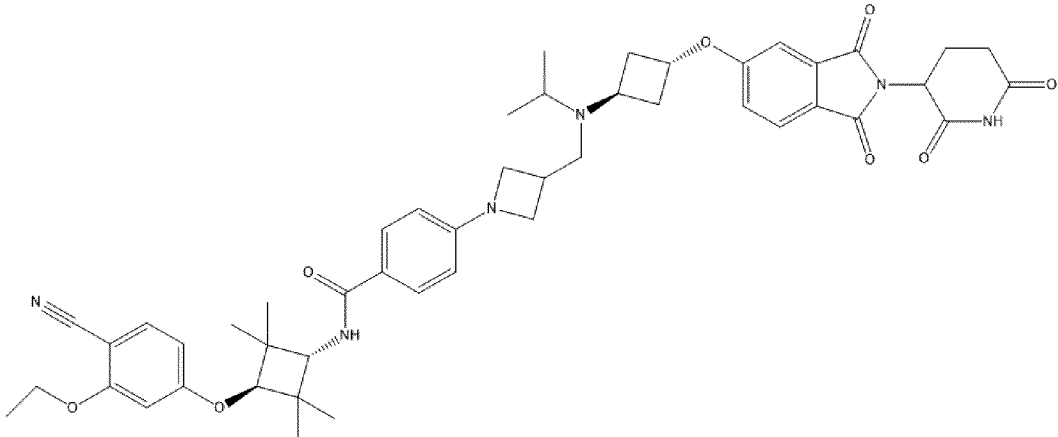
|     |  |                                                                                                                                                                                                                                               |             |
|-----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
|     |  | иперидин-1-ил)пирозин-2-карбоксамид                                                                                                                                                                                                           | -2,6-дионом |
| 209 |  | N-((1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(2-морфолиноэтил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пирозин-2-карбоксамид             | 7           |
| 210 |  | N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(2-морфолиноэтил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пирозин-2-карбоксамид | 7 и 1       |

|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                 |        |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|     |                                                                                    | ил)окси)циклобутил)(2-морфолиноэтил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид                                                                                                                                                            |        |
| 211 |  | рац-N-(((1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-2-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-4,6-диметилпириимидин-5-карбоксамид | 42 и 7 |

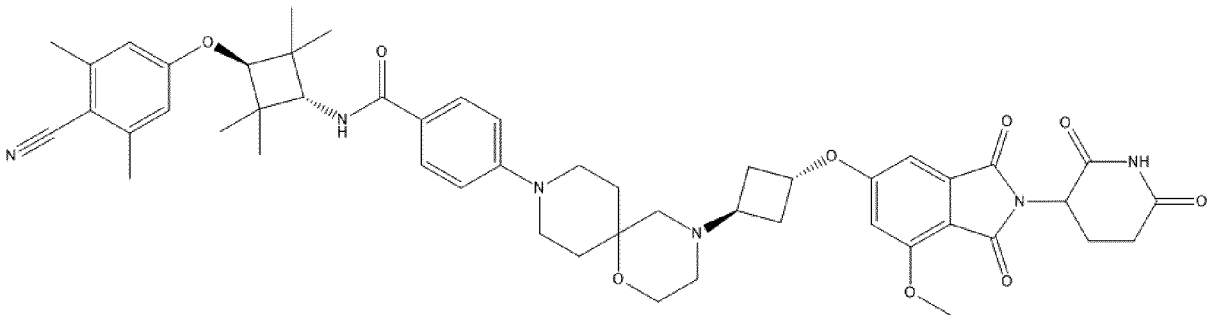
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 212 |   | <p>рац-N-((1r,3r)-3-(4-<br/>циано-3,5-<br/>диметилфенокси)-<br/>2,2,4,4-<br/>тетраметилциклобутил)-<br/>5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-<br/>диоксопиперидин-3-ил)-<br/>3-оксоизоиндолин-5-<br/>ил)окси)циклобутил)(из<br/>опропил)амино)метил)п<br/>иперидин-1-ил)пиразин-<br/>2-карбоксамид</p> | 3  |
| 213 |  | <p>N-((1r,3R)-3-(4-циано-<br/>3,5-диметилфенокси)-<br/>2,2,4,4-<br/>тетраметилциклобутил)-<br/>4-(4-(((3R)-3-(((2-(2,6-<br/>диоксопиперидин-3-ил)-<br/>1,3-диоксоизоиндолин-<br/>5-<br/>ил)окси)метил)морфоли<br/>но)метил)пиперидин-1-<br/>ил)бензамид</p>                                 | 43 |

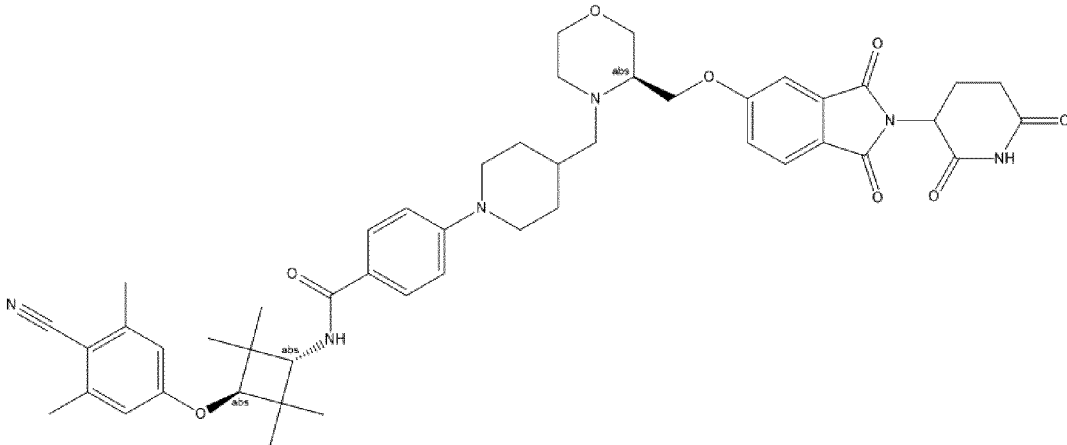
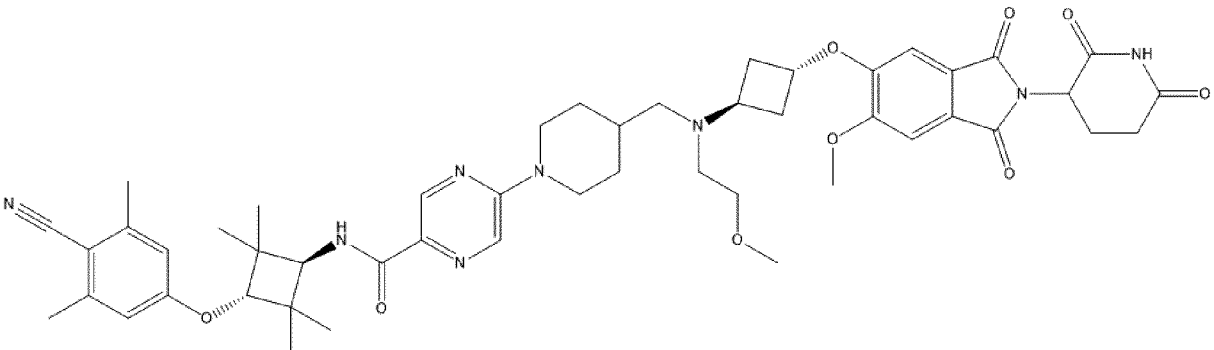
|     |  |                                                                                                                                                                                                                       |         |
|-----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 214 |  | <p>N-((1r,3r)-3-(3,4-дицианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(2-морфолиноэтил)амино)метил)пиперидин-1-ил)бензамид</p> | 7       |
| 215 |  | <p>N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)этил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-1-ил)бензамид</p>  | 34 и 45 |

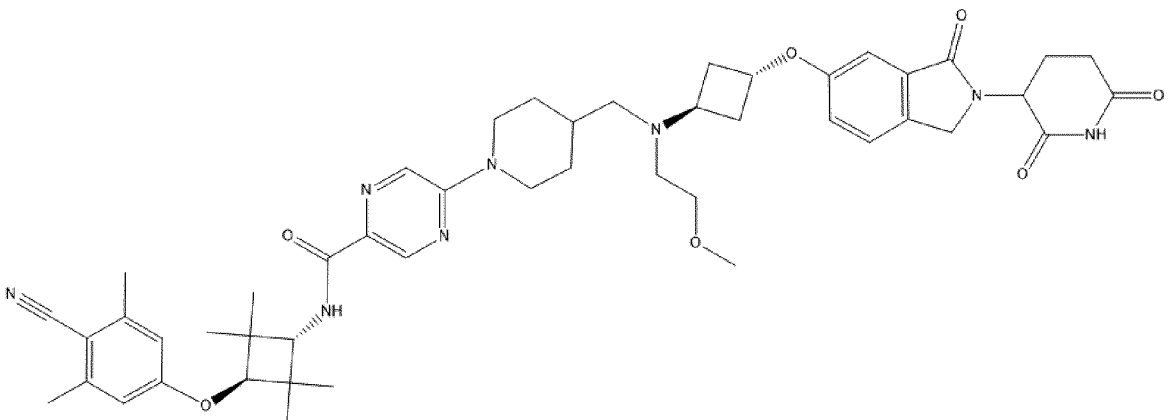
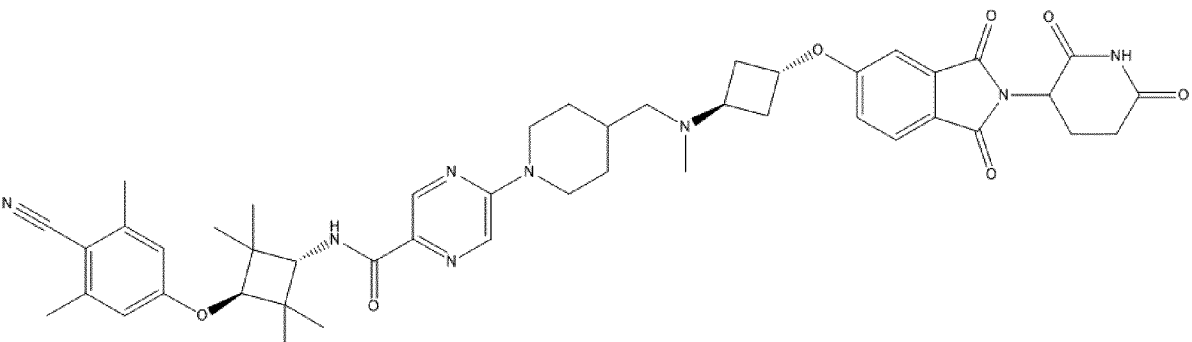


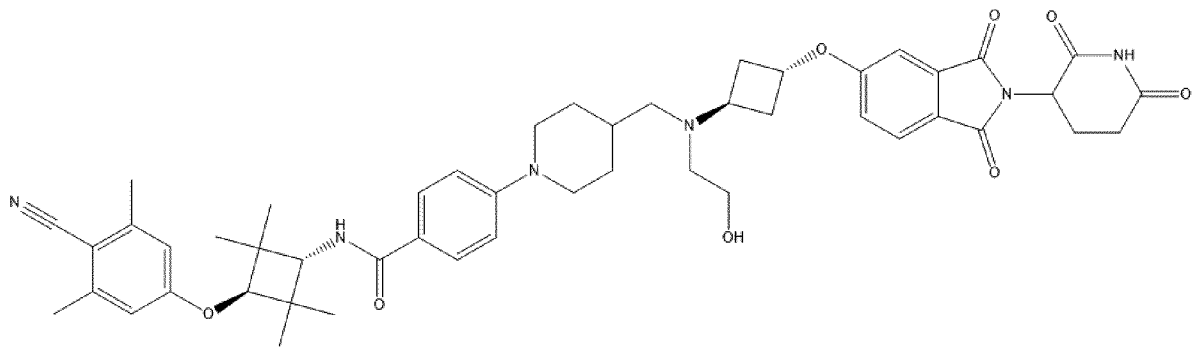
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                 |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|     |                                                                                     | 9-ил)бензамид                                                                                                                                                                                                                   |   |
| 216 |   | рац-N-((1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(6-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид | 7 |
| 217 |  | N-((1r,3r)-3-(4-циано-3-этоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(3-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)аз                                        | 7 |

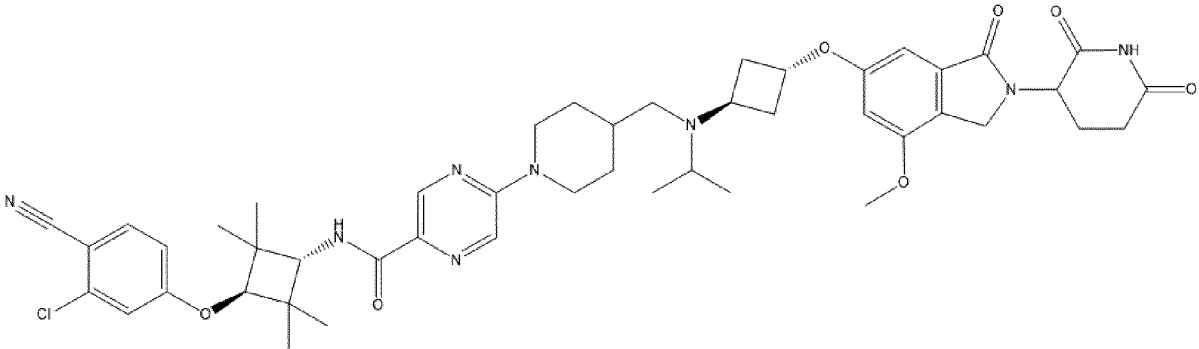
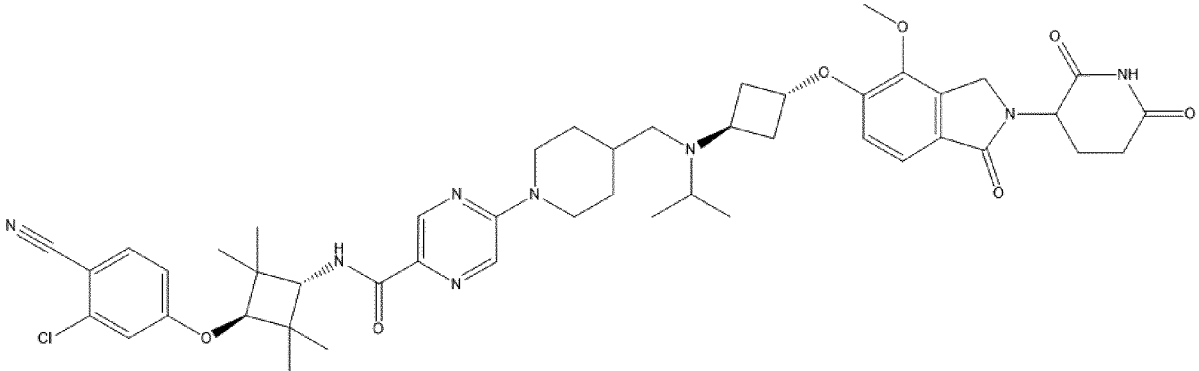
|     |  |                                                                                                                                                                                                                                         |    |
|-----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|     |  | етидин-1-ил)бензамид                                                                                                                                                                                                                    |    |
| 218 |  | рац-N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(метил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид | 34 |
| 219 |  | N-((1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(2-морфолиноэтил)амино)                                                    | 7  |

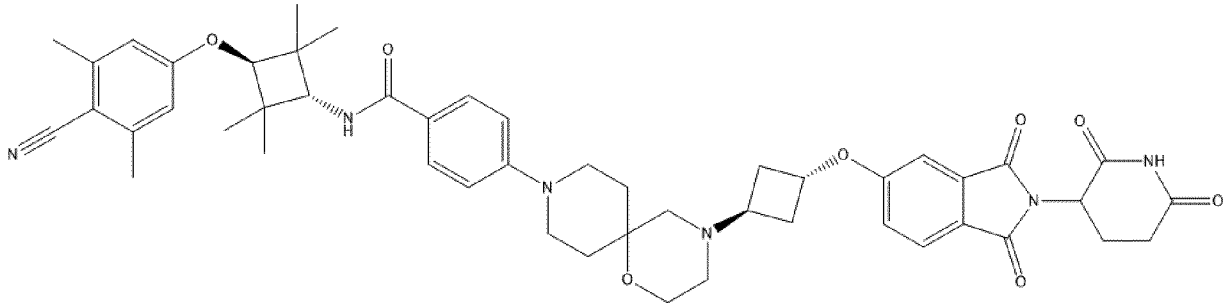
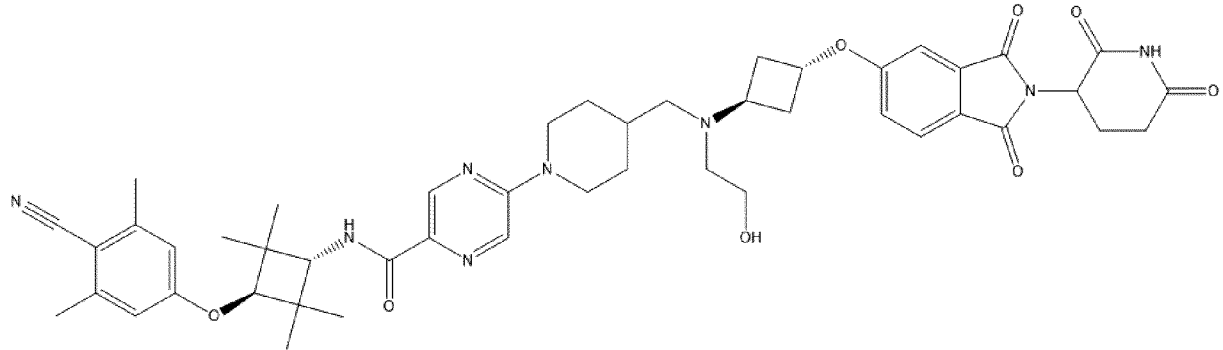
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                        |         |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
|     |                                                                                    | метил)пиперидин-1-ил)бензамид                                                                                                                                                                                                          |         |
| 220 |  | <p>рац-N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)бензамид</p> | 45 и 34 |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 221 |   | <p>N-((1r,3S)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((3S)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)метил)морфолино)метил)пиперидин-1-ил)бензамид</p>                       | 43     |
| 222 |  | <p>рац-N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(2-метоксиэтил)амино)метил)пиперидин-1-</p> | 39 и 7 |

|     |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |   |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|     |                                                                                      | ил)пиразин-2-<br>карбоксамид                                                                                                                                                                                                                                                      |   |
| 223 |    | рац-N-((1r,3r)-3-(4-<br>циано-3,5-<br>диметилфенокси)-<br>2,2,4,4-<br>тетраметилциклобутил)-<br>5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-<br>диоксопиперидин-3-ил)-<br>3-оксоизоиндолин-5-<br>ил)окси)циклобутил)(2-<br>метоксиэтил)амино)мет<br>ил)пиперидин-1-<br>ил)пиразин-2-<br>карбоксамид | 3 |
| 224 |  | рац-N-((1r,3r)-3-(4-<br>циано-3,5-<br>диметилфенокси)-<br>2,2,4,4-<br>тетраметилциклобутил)-<br>5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-<br>диоксопиперидин-3-ил)-<br>1,3-диоксоизоиндолин-                                                                                                     | 7 |

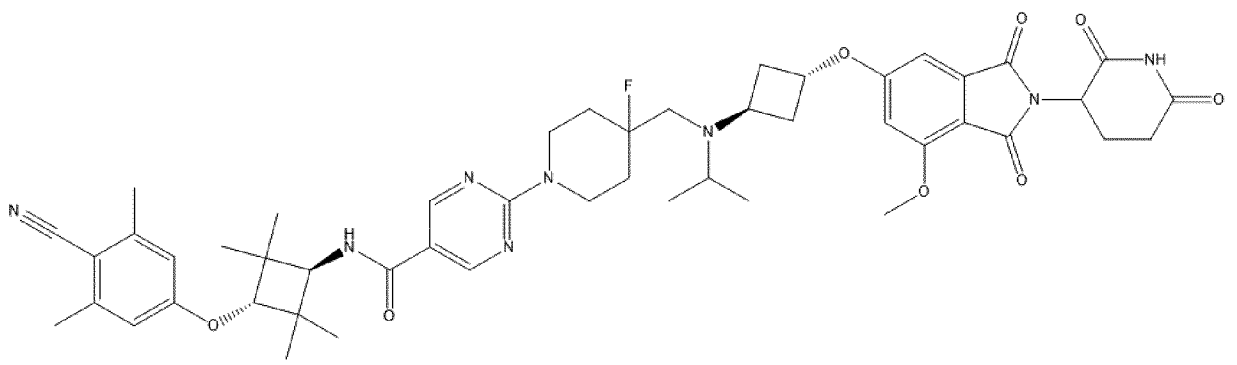
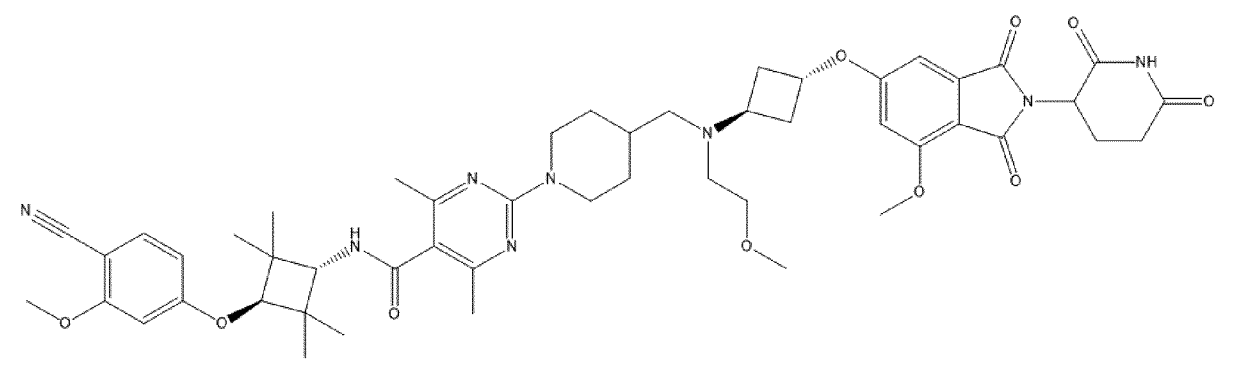
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                            |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 5-ил)окси)циклобутил)(метил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид                                                                                                                                               |   |
| 225 |  <p>The chemical structure is a complex molecule consisting of several interconnected rings and functional groups. From left to right, it features: a 2,4,6-trimethylphenyl ring with a nitrile group (-CN) at the 3-position and an ether linkage (-O-) to a bicyclic system; a benzamide group (-NH-C(=O)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-) attached to the bicyclic system; a piperidine ring connected to the benzamide group; a secondary amine (-N-) linked to a cyclobutane ring; a hydroxyethyl group (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH) attached to the secondary amine; and a 1,3-dioxisoindolin-5-one ring system connected to the cyclobutane ring via an ether linkage (-O-).</p> | рац-N-(((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(2-гидроксиэтил)амино)метил)пиперидин-1-ил)бензамид | 7 |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                            |                                                    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 226 |   | <p>рац-N-((1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-3-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид</p> | 46 и 7                                             |
| 227 |  | <p>рац-N-((1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метокси-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-</p>              | 47, а также предложенный специализированный синтез |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                        |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|     |                                                                                     | 2-карбоксамид                                                                                                                                                                                                          |    |
| 228 |   | рац-N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)бензамид | 45 |
| 229 |  | рац-N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(2-                                              | 7  |

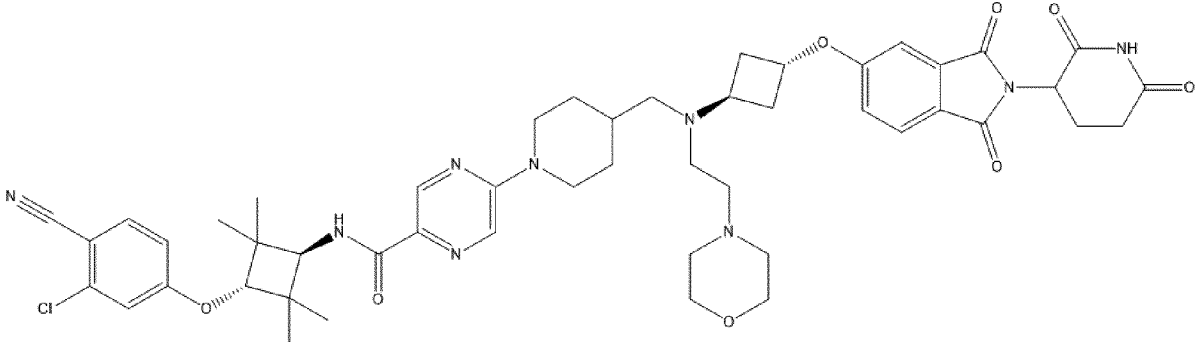


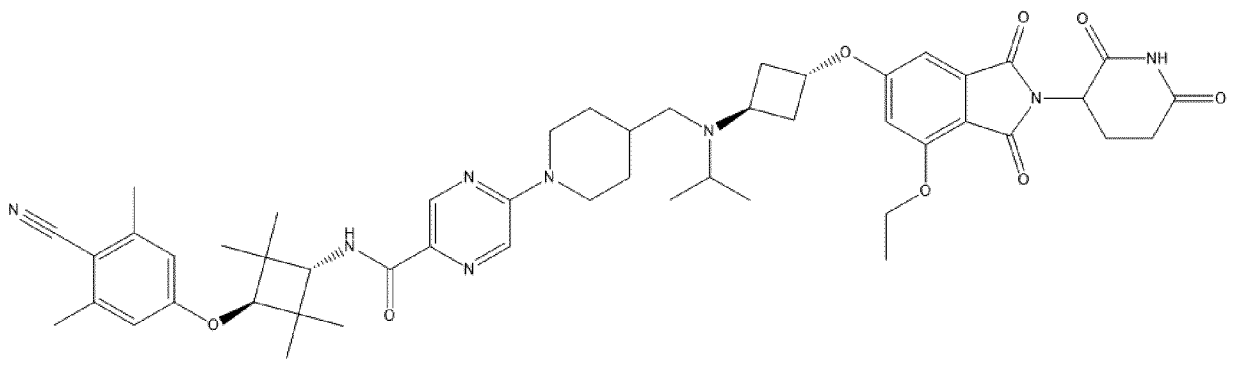
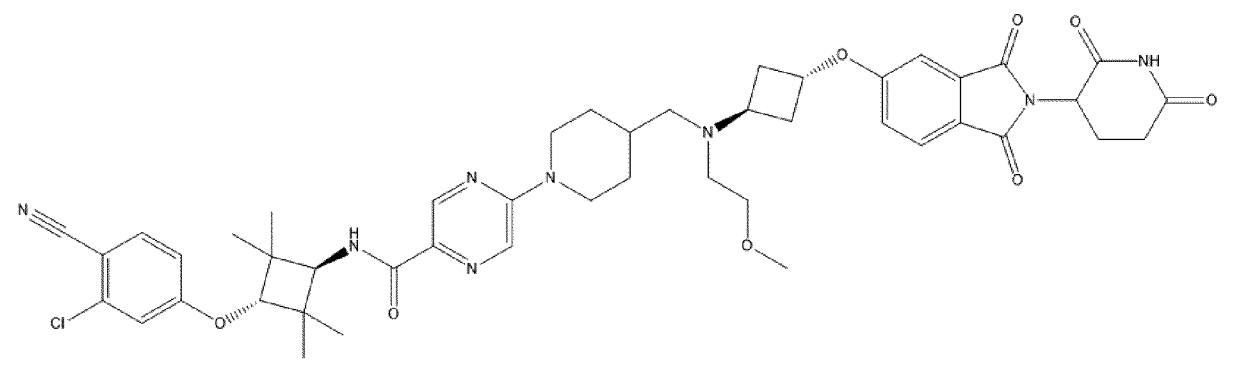
|     |  |                                                                                                                                                                                                                                      |   |
|-----|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|     |  | гидроксиэтил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид                                                                                                                                                                        |   |
| 230 |  | N-(((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(2-морфолиноэтил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид | 7 |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                          |           |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 231 |   | <p>N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-2-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)-4-фторпиперидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p> | 7, 1 и 48 |
| 232 |  | <p>рац-N-((1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-2-(4-((((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(2-</p>                                                                | 42 и 7    |

|     |  |                                                                                                                                                                                                                                                                  |         |
|-----|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
|     |  | метоксиэтил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-4,6-диметилпиримидин-5-карбоксамид                                                                                                                                                                                       |         |
| 233 |  | N-(((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i> )-3-(3,4-дицианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i> )-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(2-морфолиноэтил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пирозин-2-карбоксамид | 7 и 1   |
| 234 |  | N-(((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i> )-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-((4-(2-(( <i>R</i> )-3-циано-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-                                                                                              | 49 и 25 |

|     |  |                                                                                                                                                                                                                               |       |
|-----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|     |  | 5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)бензамид                                                                                                                                                                             |       |
| 235 |  | N-((1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-4-(((2,2-дифторэтил)((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)амино)метил)пиперидин-1-ил)бензамид | 7 и 1 |
| 236 |  | рац-N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-                                                                                                   | 45    |

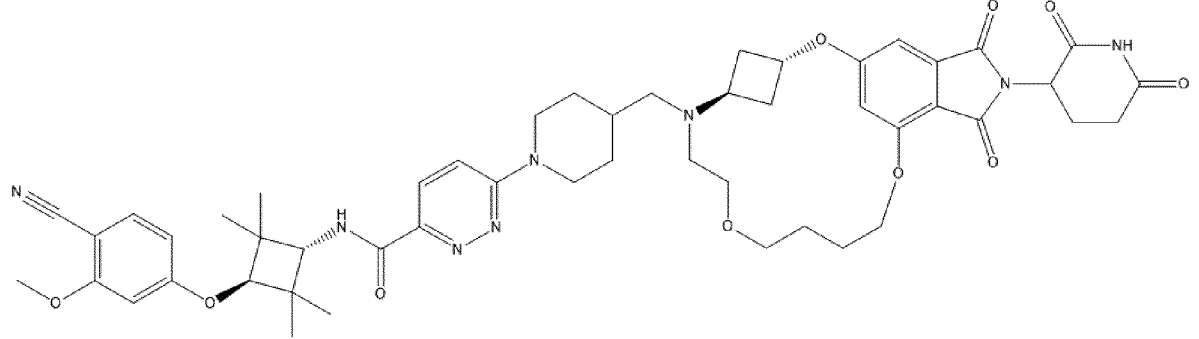
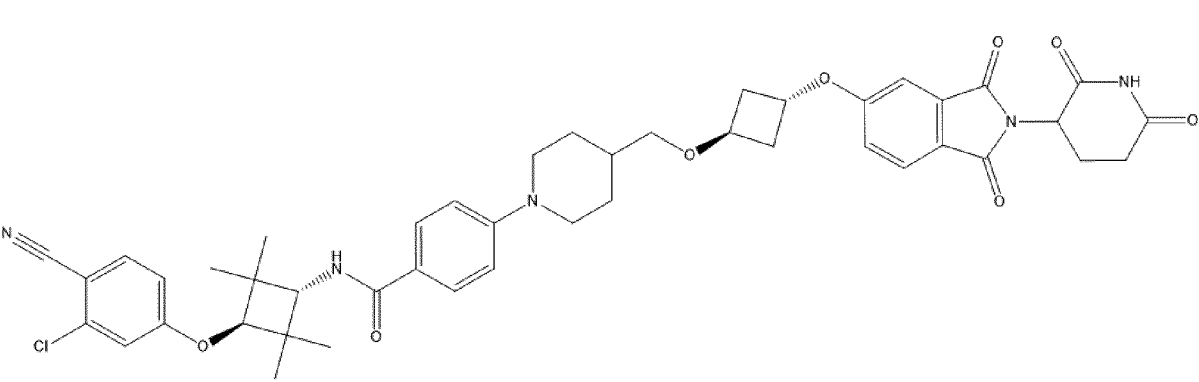
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|     |                                                                                    | 1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)пиразин-2-карбоксамид                                                                                                                        |   |
| 237 |  | N-((1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(2-морфолиноэтил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид | 7 |

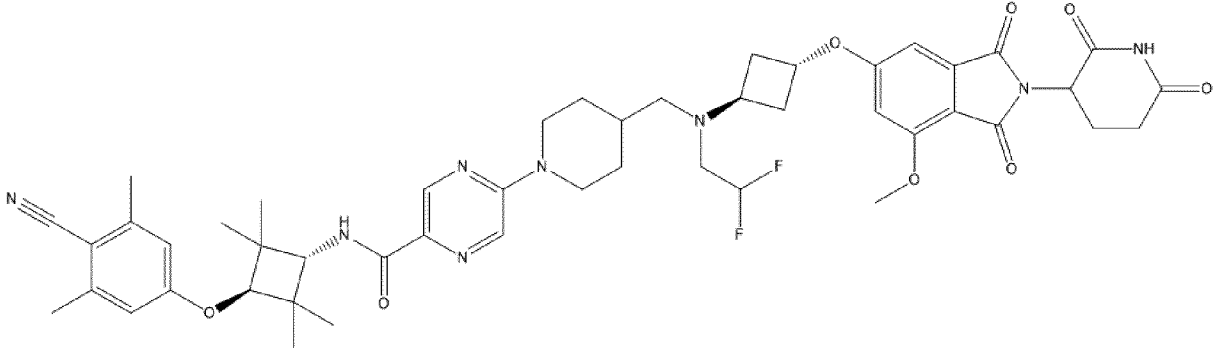
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                   |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 238 |   | <p>рац-N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-этокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(изопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид</p> | 34 |
| 239 |  | <p>N-((1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(2-метоксиэтил)амино)метил)пиперидин-1-</p>                                       | 7  |

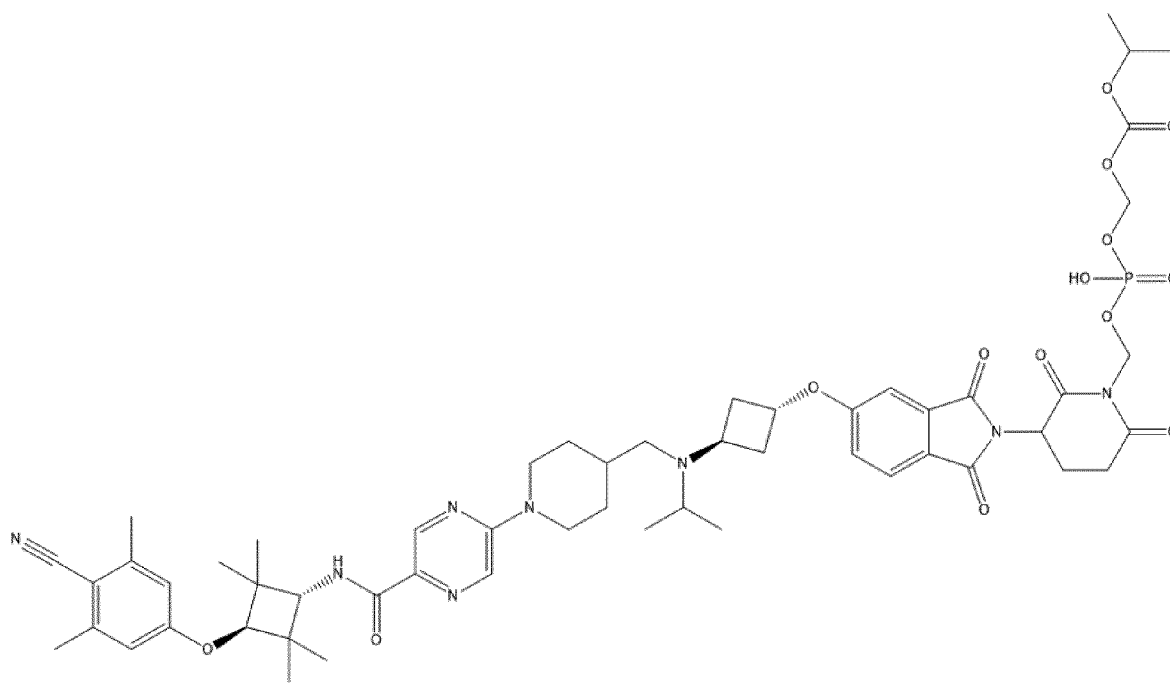
|     |  |                                                                                                                                                                                                                                                        |         |
|-----|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
|     |  | ил)пиразин-2-карбоксамид                                                                                                                                                                                                                               |         |
| 240 |  | <p>рац-N-((1r,3r)-3-(4-циано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-2-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(2-метоксиэтил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-4,6-диметилпиридин-5-карбоксамид</p> | 42 и 7  |
| 241 |  | <p>рац-N-((1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((4-(2-(3-циано-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-5-</p>                                                                                                      | 49 и 25 |

|     |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |        |
|-----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|     |  | ил)пиперазин-1-<br>ил)метил)пиперидин-1-<br>ил)бензамид                                                                                                                                                                                                                           |        |
| 242 |  | N-((1r,3r)-3-(4-циано-<br>3,5-диметилфенокси)-<br>2,2,4,4-<br>тетраметилциклобутил)-<br>4-(4-(((2,2-<br>дифторэтил)((1r,3r)-3-<br>((2-(2,6-<br>диоксопиперидин-3-ил)-<br>7-метокси-1,3-<br>диоксоизоиндолин-5-<br>ил)окси)циклобутил)ами-<br>но)метил)пиперидин-1-<br>ил)бензамид | 7 и 1  |
| 243 |  | рац-N-((1r,3r)-3-(4-<br>циано-3-<br>метоксифенокси)-<br>2,2,4,4-<br>тетраметилциклобутил)-<br>5-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-<br>диоксопиперидин-3-ил)-                                                                                                                                | 50 и 7 |



|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                 |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|     |                                                                                     | 1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)(2-(((3-метилоксетан-3-ил)метил)сульфинил)этил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид                       |    |
| 244 |   |                                                                                                                                                                 | 51 |
| 245 |  | N-((1r,3r)-3-(3-хлор-4-цианофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-(((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутоксим |    |

|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                               |       |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|     |                                                                                    | етил)пиперидин-1-ил)бензамид                                                                                                                                                                                                                  |       |
| 246 |  | N-((1r,3r)-3-(4-циано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((2,2-дифторэтил)((1r,3r)-3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)циклобутил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пирозин-2-карбоксамид | 7 и 1 |

|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |        |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 247 |  | <p>рац-(((3-(5-((1r,3r)-3-<br/>         (((1-(5-(((1r,3r)-3-(4-<br/>         циано-3,5-<br/>         диметилфенокси)-<br/>         2,2,4,4-<br/>         тетраметилциклобутил)к<br/>         арбамоил)пиразин-2-<br/>         ил)пиперидин-4-<br/>         ил)метил)(изопропил)ам<br/>         ино)циклобутокси)-1,3-<br/>         диоксоизоиндолин-2-<br/>         ил)-2,6-<br/>         диоксопиперидин-1-<br/>         ил)метокси)(гидрокси)ф<br/>         осфорил)окси)метилизо<br/>         пропилкарбонат</p> | 7 и 52 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|

**Таблица 2А. Разрушение белков AR иллюстративными гетеробифункциональными соединениями согласно настоящему изобретению.**

| Соединение № | Точная масса | Обнаруженная масса | Код DC50* | ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------|--------------|--------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1            | 872,42       | 873,75             | B         | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,07 (с, 1H), 8,72 (с, 2H), 8,39 (д, J=6,4 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 6,82 (д, J=16,8 Гц, 2H), 6,72 (с, 2H), 5,04 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,90 (с, 1H), 4,63-4,80 (м, 3H), 4,30 (д, J=7,2 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,60-2,96 (м, 7H), 2,40 (с, 8H), 1,95-2,32 (м, 12H), 1,83 (д, J=10,4 Гц, 3H), 1,67 (с, 1H), 0,84-1,01 (м, 8H).                                                                                                                                                                                                 |
| 2            | 886,44       | 887,77             | D         | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,09 (с, 1H), 8,73 (с, 2H), 8,18 (с, 1H), 6,89-6,74 (м, 4H), 5,10-4,97 (м, 2H), 4,91 (шс, 1H), 4,76 (шд, J=12,4 Гц, 2H), 4,17 (шд, J=7,2 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,66 (шт, J=8,0 Гц, 2H), 3,00-2,81 (м, 6H), 2,41 (с, 8H), 2,29-2,13 (м, 6H), 2,12-1,88 (м, 4H), 1,83 (шс, 4H), 1,69 (шс, 1H), 1,38-1,23 (м, 2H), 1,07-0,89 (м, 8H).                                                                                                                                                                                    |
| 3            | 885,45       | 886,78             | D         | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,06 (с, 1H), 8,67-8,73 (м, 2H), 8,40 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,16 (с, 2H), 6,77-6,88 (м, 2H), 5,04 (дд, J=12,8, 5,6 Гц, 1H), 4,87-4,96 (м, 1H), 4,74 (шд, J=13,6 Гц, 2H), 4,08-4,18 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,66 (т, J=8,0 Гц, 2H), 3,58 (с, 2H), 2,82-2,97 (м, 5H), 2,54-2,63 (м, 4H), 2,45-2,47 (м, 1H), 2,41 (с, 6H), 2,35-2,40 (м, 1H), 2,14-2,26 (м, 6H), 2,06-2,14 (м, 2H), 1,95-2,03 (м, 1H), 1,83 (д, J=10,4 Гц, 2H), 1,68 (с, 1H), 1,34-1,44 (м, 2H), 0,94-1,04 (м, 2H), 0,93 (с, 3H), 0,91 (с, 3H). |
| 4            | 846,41       | 847,74             | D         | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,09 (с, 1H), 8,73 (с, 2H), 8,25 (м, 1H), 6,86-6,80 (м, 4H), 5,05 (м, 1H), 4,89 (м, 2H), 4,75 (м, 2H), 4,25 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,65 (м, 1H), 2,91 (м, 4H), 2,51-2,50 (м, 2H), 2,41 (м, 4H), 2,18 (м, 4H), 1,99 -1,98 (м, 3H),                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|   |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---|--------|--------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   |        |        |   | 1,98 (с, 3H), 1,86 (м, 3H), 1,72-1,59 (м, 3H), 1,23 (м, 4H), 0,93-0,91 (м, 6H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 5 | 846,41 | 847,74 | D | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,72 (с, 1H), 6,87 (д, 1H), 6,79 (д, 1H), 6,73 (с, 2H), 5,08-5,06 (м, 1H), 5,05 (м, 1H), 4,54 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,87 (м, 1H), 3,65 (м, 1H), 3,37 (м, 1H), 3,15-3,04 (м, 1H), 2,99-2,95 (м, 2H), 2,86 (м, 1H), 2,75-2,71 (м, 2H), 2,59-2,49 (м, 2H), 2,46-2,42 (м, 2H), 2,34-2,23 (м, 4H), 2,04-2,01 (м, 2H), 2,00-1,95 (м, 1H), 1,92-1,87 (м, 3H), 1,82-1,71 (м, 2H), 1,67-1,53 (м, 4H), 1,29-1,22 (м, 9H), 1,10-1,04 (м, 6H).                                                      |
| 6 | 818,38 | 819,70 | D |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 7 | 818,38 | 819,70 | D | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,82 (с, 1H), 7,95 (с, 2H), 7,79 (м, 1H), 7,45 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,24-7,09 (м, 2H), 6,45 (д, J=8,9 Гц, 2H), 5,00-4,91 (м, 1H), 4,91 (с, 1H), 4,75 (с, 1H), 4,65 (к, J=7,3 Гц, 1H), 4,49 (д, J=12,9 Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,76-3,68 (м, 1H), 2,97 (д, J=12,2 Гц, 1H), 2,91 (д, J=14,1 Гц, 2H), 2,84-2,71 (м, 1H), 2,46-2,25 (м, 6H), 2,25 (д, J=7,4 Гц, 2H), 2,14 (д, J=9,9 Гц, 1H), 1,95 (м, 3H), 1,73-1,62 (м, 2H), 1,31 (д, J=5,7 Гц, 3H), 1,25 (с, 6H), 1,12 (д, J=12,4 Гц, 1H), 0,85 (с, 3H). |
| 8 | 846,41 | 847,73 | D | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,07 (с, 1H), 8,72-8,67 (с, 2H), 8,22 (с, 1H), 6,84-6,75 (м, 4H), 5,04-4,90 (м, 3H), 4,74 (м, 3H), 4,76-4,73 (м, 2H), 4,56-4,51 (м, 1H), 3,92 (м, 3H), 3,65 (с, 1H), 2,91 (м, 6H), 2,41 (м, 7H), 2,24-1,60 (м, 9H), 1,23-1,67 (м, 2H), 0,92 (м, 9H).                                                                                                                                                                                                                                       |
| 9 | 846,41 | 847,73 | D | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,06 (с, 1H), 8,71 (м, 2H), 8,23-8,21 (м, 1H), 6,84 (м, 1H), 6,78 (м, 3H), 5,02 (м, 1H), 4,89-4,87 (м, 2H), 4,76-4,71 (м, 2H), 4,24-4,16 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,65 (м, 1H), 2,93-2,86 (м, 4H), 2,59-2,56 (м, 2H), 2,39 (м, 9H), 2,23-2,16 (м, 4H), 1,98-1,96 (м, 3H), 1,84-1,80 (м, 3H), 1,72-1,67 (м, 3H), 0,99- 0,90 (м, 8H).                                                                                                                                                          |

|    |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|--------|--------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10 | 818,38 | 819,69 | D | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,66 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,82 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,30-7,22 (м, 1H), 6,69-6,60 (м, 2H), 4,64-4,55 (м, 3H), 3,94 (с, 3H), 3,02 (с, 2H), 2,77 (д, J=12,2 Гц, 1H), 1,41 (д, J=12,1 Гц, 1H), 1,31 (с, 6H), 1,03 (д, J=6,6 Гц, 6H), 0,92 (с, 1H), 0,90 (с, 3H), 0,63 (с, 0H), 0,12 (с, 8H).                                                                                                   |
| 11 | 818,38 | 819,69 | D | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,65 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,82 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,54 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,31-7,22 (м, 2H), 6,69 (д, J=7,7 Гц, 2H), 4,59 (д, J=15,5 Гц, 4H), 3,94 (с, 3H), 3,02 (т, J=12,6 Гц, 3H), 2,77 (д, J=14,9 Гц, 1H), 2,50 (с, 2H), 2,36 (д, J=6,4 Гц, 1H), 2,15 (д, J=7,8 Гц, 1H), 1,98 (с, 2H), 1,41 (д, J=12,1 Гц, 1H), 1,31 (с, 6H), 1,03 (д, J=6,6 Гц, 6H), 0,92 (с, 0H), 0,90 (с, 3H), 0,12 (с, 5H), 0,11 (с, 2H). |
| 12 | 871,44 | 872,77 | D | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,08 (с, 1H), 10,33 (с, 1H), 8,84-8,98 (м, 1H), 8,73 (с, 2H), 8,45 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,32-7,37 (м, 2H), 6,90 (дд, J=11,2, 1,6 Гц, 2H), 5,08 (м, 2H), 4,71-4,81 (м, 2H), 4,34 (с, 2H), 4,10-4,30 (м, 6H), 4,01 (с, 1H), 3,95 (с, 3H), 2,76-3,13 (м, 8H), 2,56-2,69 (м, 4H), 2,50 (с, 6H), 2,21-2,35 (м, 2H), 1,94-2,06 (м, 3H), 1,86 (д, J=12,0 Гц, 1H), 1,28 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,04-1,25 (м, 6H).                            |

**Таблица 2В. Разрушение белков AR иллюстративными гетеробифункциональными соединениями согласно настоящему изобретению.**

| Соединение № | Точная масса | Обнаруженная масса | Код DC50* | ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------|--------------|--------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 13           | 850,3569     | 851,69             | A         | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,97 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,08-8,05 (м, 1H), 7,88-7,85 (д, 1H), 7,63-7,61 (д, 1H), 7,38-7,37 (с, 1H), 7,14-7,11 (м, 1H), 7,01 (м, 1H), 6,96-6,94 (м, 1H), 5,09 (м, 1H), 4,81 (м, 1H), 4,64-4,60 (м, 2H), 4,50-4,45 (м, 3H), 4,35 (м, 1H), 4,28-4,22 (м, 3H), 3,87 (м, 1H), 3,18-2,89 (м, 3H), 2,72- |

|    |          |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----|----------|--------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |          |        |   | 2,70 (м, 2H), 2,38-2,20 (м, 3H), 2,15-2,12 (м, 5H), 2,07 (с, 2H), 1,97-1,86 (м, 4H), 1,80-1,71 (м, 3H), 1,63-1,48 (м, 4H), 1,23 (м, 1H), 1,05-1,03 (м, 2H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 14 | 866,3518 | 867,68 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,06 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,37-7,36 (д, J=4 Гц 1H), 7,12-7,11 (д, J=4 Гц 1H), 6,91-6,81 (м, 4H), 5,05 (дд, J=5,2, 15,2 Гц, 2H), 4,46 (с, 1H), 4,42-4,32 (м, 3H), 3,93 (с, 3H), 3,34 (с, 1H), 3,26-3,24 (м, 3H), 2,92-2,88 (м, 3H), 2,53-2,50 (м, 1H), 2,40 (с, 6H), 2,07-2,05 (д, J=8 Гц 1H), 2,01 (с, 3H) 1,64 (м, 2H), 1,09 (с, 2H), 0,97 (с, 6H).                           |
| 15 | 836,3413 | 837,68 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,99 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,10-8,07 (м, 1H), 7,89-7,86 (м, 1H), 7,53-7,51 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,16-7,13 (м, 2H), 7,03 (с, 1H), 5,15-5,08 (м, 1H), 4,80 (м, 1H), 4,54-4,41 (м, 7H), 4,36-4,22 (м, 2H), 4,01-3,97 (м, 1H), 3,85-3,82 (м, 1H), 3,60-3,55 (м, 1H), 3,02-2,90 (м, 3H), 2,64-2,58 (м, 1H), 2,46-2,29 (м, 5H), 2,17-1,93 (м, 5H), 1,92-1,75 (м, 4H), 1,72-1,47 (м, 5H), 1,09-0,93 (м, 2H).     |
| 16 | 838,3569 | 839,69 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,95 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,01-8,00 (д, 1H), 7,81-7,78 (д, 1H), 7,56-7,54 (д, 1H), 7,31-7,30 (м, 1H), 7,08-7,04 (м, 1H), 6,93 (м, 1H), 6,89-6,86 (м, 1H), 5,05-4,96 (м, 1H), 4,78-4,67 (м, 1H), 4,42- 4,34 (м, 3H), 4,28-4,21 (м, 2H), 3,81-3,67 (м, 1H), 3,40 -3,31 (м, 2H), 3,17 (м, 3H), 2,91-2,75 (м, 3H), 2,55-2,47 (м, 3H), 2,43 -2,01 (м, 10H), 1,91-1,74 (м, 6H), 1,56-1,41 (м, 4H), 0,98 (м, 2H). |
| 17 | 860,4221 | 861,65 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,10 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,05 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,95-7,80 (м, 4H), 5,10-5,00 (м, 1H), 4,95-4,85 (м, 1H), 4,60-4,35 (м, 3H), 4,00-3,80 (м, 4H), 3,79-3,60 (м, 1H), 3,05-2,80 (м, 4H), 2,60-2,55 (м, 1H), 2,48-2,32 (м, 9H), 2,30-2,00 (м, 7H), 1,85 (с, 4H), 1,80-1,40 (м, 5H), 1,20-0,90 (м, 8H).                                                                                                        |

|    |          |          |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----|----------|----------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 18 | 811,3009 | 812,6276 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 Гц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ м.д. 11,39 (с, 1H), 8,57 (д, J=8 Гц, 1H), 7,84-7,76 (м, 2H), 7,67-7,65 (м, 1H), 7,36-7,27 (м, 3H), 7,10 (д, J=12 Гц, 2H), 4,47 (м, 3H), 3,82 (м, 2H), 3,43 (м, 3H), 3,25 (м, 2H), 2,99 (м, 2H), 2,73-2,42 (м, 6H), 2,30-2,05 (м, 5H), 1,85 (м, 4H), 1,65-1,46 (м, 4H), 1,11 (м, 2H).                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 19 | 846,4428 | 847,785  | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> , м.д.) δ 8,61 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,66-7,60 (м, 2H), 7,17 (с, 1H), 7,08-7,05 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,72-6,70 (м, 2H), 5,07-5,03 (м, 1H), 4,55-4,24 (м, 6H), 3,89-3,71 (м, 5H), 3,42-3,32 (м, 1H), 3,04-2,91 (м, 5H), 2,64-2,63 (м, 1H), 2,41-2,35 (м, 1H), 2,24-2,10 (м, 6H), 1,97-1,87 (м, 6H), 1,79-1,49 (м, 8H), 1,34-1,27 (м, 8H).                                                                                                                                                                                                                   |
| 20 | 804,3595 | 805,69   | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,11 (с, 1H), 8,57 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,10 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,86-7,78 (м, 2H), 7,61 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,29-7,23 (м, 2H), 6,71 (дд, J=2,4, 4,8 Гц, 2H), 5,11 (дд, J=5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,92 (с, 1H), 4,47 (с, 1H), 4,16 (т, J=8,4 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,82 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,77 (дд, J=5,2, 8,8 Гц, 2H), 3,69-3,58 (м, 1H), 2,99-2,81 (м, 3H), 2,68 (с, 1H), 2,64-2,53 (м, 2H), 2,42 (с, 2H), 2,36-2,34 (м, 1H), 2,24 (д, J=9,6 Гц, 2H), 2,15-1,99 (м, 3H), 1,88 (д, J=9,6 Гц, 2H), 1,67-1,41 (м, 4H), 0,94 (д, J=6,4 Гц, 6H). |
| 21 | 836,3413 | 837,68   | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,96 (с, 1H), 8,59-8,58 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,08-8,05 (д, 1H), 7,87-7,85 (д, 1H), 7,64-7,61 (д, 1H), 7,38-7,37 (с, 1H), 7,14-7,11 (м, 1H), 7,00-6,93 (м, 1H), 5,13-5,02 (м, 1H), 4,78 (м, 1H), 4,53-4,48 (м, 7H), 4,41-4,35 (м, 1H), 4,28-4,21 (м, 1H), 3,98 (м, 1H), 3,92-3,75 (м, 1H), 3,62-3,47 (м, 1H), 2,96-2,94 (м, 3H), 2,60-2,54 (м, 1H), 2,39-2,27 (м, 5H), 2,20-2,11 (м, 4H), 2,08-1,83 (м, 5H), 1,65-1,48 (м, 5H), 1,24 (м, 1H), 1,06 (д, 2H).                                                                                         |
| 22 | 832,3908 | 833,6    | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,09 (с, 1H), 8,59 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H),                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |



|    |          |         |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|----------|---------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |          |         |   | 8,07 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,83-7,77 (м, 2H), 7,62 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,45 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,33 (м, 1H), 6,74-6,67 (м, 2H), 5,16-5,07 (м, 1H), 4,64-4,42 (м, 2H), 4,16 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,76 (м, 4H), 3,04-2,87 (м, 3H), 2,77 (д, J=7,6 Гц, 2H), 2,65-2,56 (м, 2H), 2,16-2,03 (м, 5H), 1,94-1,85 (м, 2H), 1,72-1,40 (м, 10H), 1,01 (д, J=6,4 Гц, 6H).                                                                                                                                                                    |
| 23 | 860,3857 | 861,72  | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,10 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,11-8,09 (д, J=4 Гц 1H), 6,91-6,81 (м, 4H), 5,05 (дд, J=5,2, 15,2 Гц, 2H), 4,46 (с, 1H), 4,42-4,32 (м, 3H), 3,93 (с, 3H), 3,34 (с, 1H), 3,26-3,24 (м, 3H), 2,92-2,88 (м, 3H), 2,53-2,50 (м, 1H), 2,40 (с, 6H), 2,07-2,05 (д, J=8 Гц 1H), 2,01 (с, 3H) 1,64 (м, 2H), 1,48 (с, 2H), 1,16 (с, 2H).                                                                                                                       |
| 24 | 838,3569 | 839,69  | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,97 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,08-8,06 (д, 1H), 7,87-7,84 (д, 1H), 7,52-7,49 (д, 1H), 7,38-7,37 (м, 1H), 7,14-7,11 (м, 2H), 7,01-7,00 (м, 1H), 5,09 (м, 1H), 4,80 (м, 1H), 4,49-4,40 (м, 3H), 4,34-4,26 (м, 2H), 3,87-3,75 (м, 1H), 3,48-3,38 (м, 3H), 3,24 (с, 3H), 3,02-2,91 (м, 3H), 2,62-2,51 (м, 2H), 2,40-2,00 (м, 10H), 1,86-1,82 (м, 5H), 1,63- 1,48 (м, 4H), 1,24 (м, 1H), 1,10-1,06 (м, 2H).                                              |
| 25 | 830,4115 | 831,625 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,12 (шс, 1H), 8,59 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,33 (шс, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,07 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,29-7,20 (м, 2H), 6,85 (с, 2H), 5,11 (дд, J=5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,90 (шс, 1H), 4,54-4,37 (м, 3H), 3,82 (шд, J=8,8 Гц, 1H), 3,72-3,60 (м, 1H), 3,01-2,85 (м, 5H), 2,65-2,54 (м, 3H), 2,53 (д, J=2,0 Гц, 3H), 2,41 (с, 6H), 2,28-2,16 (м, 4H), 2,11-2,02 (м, 3H), 1,87 (шс, 4H), 1,65-1,46 (м, 4H), 1,11-1,00 (м, 2H), 0,92 (д, J=6,8 Гц, 6H). |
| 26 | 892,4039 | 893,645 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,06 (с, 1H), 8,75 (с, 2H), 7,90 (д, J=8,8 Гц, 1H),                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|    |          |          |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----|----------|----------|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |          |          |   | 7,80 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,32 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,99 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,10-5,08 (м, 1H), 4,77-4,74 (м, 2H), 4,65 (ш, 1H), 4,29 (с, 1H), 4,03 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,02-2,92 (м, 6H), 2,51-2,50 (м, 3H), 2,20-2,01 (м, 4H), 1,85-1,82 (м, 2H), 1,69-1,66 (м, 3H), 1,48-1,43 (м, 4H), 1,21 (с, 6H), 1,11 (с, 6H), 0,98-0,96 (м, 7H).                                                                                                                                                                |
| 27 | 830,4115 | 831,74   | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,94 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,63-7,59 (м, 2H), 7,0 (с, 1H), 6,96-6,94 (м, 1H), 6,70-6,68 (м, 2H), 5,08-5,07 (м, 1H), 4,79-4,77 (м, 1H), 4,40 (с, 1H), 4,36-4,27 (м, 2H), 4,23-4,14 (м, 2H), 4,04 (с, 2H), 3,59-3,57 (м, 3H), 2,90-2,88 (м, 1H), 2,39-2,37 (м, 1H), 2,33-2,32 (м, 2H), 2,28-2,26 (м, 1H), 2,18 -1,89 (м, 6H), 1,86-1,51 (м, 2H), 1,99-1,94 (м, 2H), 1,82 (м, 2H), 1,22 (м, 1H), 1,57 (м, 4H), 1,51 (м, 4H), 0,92-0,91 (м, 6H). |
| 28 | 822,3256 | 823,5367 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,59 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,08-8,06 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,87-7,83 (м, 2H), 7,37 (с, 1H), 7,28-7,25 (д, J=12 Гц, 2H), 7,14-7,11 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,13-5,10 (м, 1H), 4,93 (с, 1H), 4,52-4,45 (м, 3H), 4,00 (с, 1H), 2,99-2,96 (д, J=11,2 Гц, 3H), 2,62-2,55 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,20-2,18 (д, J=7,2 Гц, 4H), 2,11-2,07 (д, J=13,2 Гц, 4H), 1,86-1,83 (д, J=13,2 Гц, 4H), 1,62-1,49 (м, 6H), 1,24 (с, 1H), 1,10-1,07 (д, J=12,8 Гц, 2H), 1,03-1,00 (с, 3H).                           |
| 29 | 832,3544 | 833,56   | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,10 (с, 1H), 8,59 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,29-8,21 (м, 1H), 8,04 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,35-7,22 (м, 2H), 6,76-6,65 (м, 2H), 5,20-4,91 (м, 2H), 4,74-4,32 (м, 4H), 3,95-3,76 (м, 4H), 3,25 (с, 3H), 3,03-2,79 (м, 4H), 2,74-2,52 (м, 3H), 2,41 (д, J=12,0 Гц, 2H), 2,15-2,05 (м, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,89 (д, J=10,0 Гц, 3H), 1,73-1,48 (м, 6H), 1,17 (д, J=11,2 Гц, 2H).                                                                      |

|    |          |         |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----|----------|---------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 30 | 878,3518 | 879,59  | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,84 (с, 1H), 8,83 (с, 2H), 7,97-7,97 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,79-7,77 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,57-7,55 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,17-7,11 (м, 2H), 7,10 (с, 1H), 7,00-6,83 (м, 1H), 4,80-4,67 (м, 1H), 4,53-4,48 (д, J=13,5 Гц, 1H), 4,29 (с, 2H), 4,03-4,00 (д, J=10,5 Гц, 1H), 3,63-3,42 (м, 4H), 3,35-3,34 (д, J=2,7 Гц, 2H), 2,96-2,78 (м, 6H), 2,40-2,33 (м, 5H), 2,20-2,14 (м, 5H), 1,98-1,93 (м, 2H), 1,71-1,44 (м, 10H), 1,15-1,12 (м, 2H).                                                                            |
| 31 | 860,4221 | 861,63  | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,09 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,05 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,66-7,57 (м, 1H), 7,44 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,33 (м, 1H), 6,83-6,54 (м, 2H), 5,11 (м, 1H), 4,59-4,45 (м, 4H), 3,92-3,83 (м, 4H), 3,03-2,84 (м, 4H), 2,66-2,55 (м, 5H), 2,18-1,95 (м, 6H), 1,93-1,79 (м, 4H), 1,69-1,45 (м, 10H), 1,09-0,96 (м, 8H).                                                                                                                                                           |
| 32 | 832,3908 | 833,605 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,10 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,22 (д, J=20 Гц, 2H), 8,04 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,65-7,56 (м, 1H), 7,32-7,17 (м, 2H), 6,80-6,59 (м, 2H), 5,11 (дд, J=5,4, 12,8 Гц, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,49 (д, J=12,8 Гц, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,86-3,75 (м, 2H), 3,68 (с, 1H), 3,05-2,81 (м, 4H), 2,64-2,56 (м, 2H), 2,44-2,43 (м, 1H), 2,41 (с, 2H), 2,25 (д, J=6,8 Гц, 2H), 2,22-2,15 (м, 2H), 2,13-2,02 (м, 3H), 1,92-1,82 (м, 4H), 1,72-1,47 (м, 5H), 1,13-1,01 (м, 2H), 0,92 (д, J=6,4 Гц, 6H). |
| 33 | 818,3752 | 819,585 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, <i>d</i> -ДМСО) δ 11,10 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,06-8,04 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,84-7,82 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,62-7,60 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,27-7,24 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,71 (с, 2H), 5,13-4,94 (м, 2H), 4,49-4,46 (д, J=12,0 Гц, 3H), 3,84 (с, 4H), 3,45-3,41 (м, 1H), 3,17-2,86 (м, 3H), 2,57-2,35 (м, 4H), 2,29-2,12 (м, 4H), 2,09-2,03 (м, 4H), 1,84-1,76 (м, 6H), 1,65-1,47 (м, 4H), 1,10-1,07 (д, J=10,4 Гц, 2H),                                                                                                        |

|    |          |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----|----------|--------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |          |        |   | 0,94-0,90 (м, 3H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 34 | 818,4115 | 819,61 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,93 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,00 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,13-7,09 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,68 (д, J=5,7 Гц, 2H), 5,10-5,04 (м, 1H), 4,75-4,74 (м, 1H), 4,48-4,45 (м, 3H), 4,38-4,19 (м, 2H), 3,86-3,82 (м, 4H), 3,63-3,60 (м, 1H), 2,98-2,84 (м, 4H), 2,60-2,58 (м, 1H), 2,39-2,33 (м, 3H), 2,24-2,22 (м, 2H), 2,17-2,10 (м, 4H), 1,99-1,82 (м, 5H), 1,65-1,46 (м, 5H), 1,06-1,02 (м, 2H), 0,91-0,89 (м, 6H).               |
| 35 | 864,3726 | 865,51 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,09 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,24 (д, J=11,2 Гц, 2H), 8,05 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,44 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,37 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 5,11 (дд, J=5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,61-4,43 (м, 4H), 3,82 (с, 2H), 3,05-2,82 (м, 5H), 2,60 (д, J=17,6 Гц, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,14-2,00 (м, 5H), 1,93-1,79 (м, 4H), 1,66 (с, 3H), 1,64-1,38 (м, 8H), 0,98 (д, J=6,4 Гц, 6H).                     |
| 36 | 844,3908 | 845,6  | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,09 (с, 1H), 8,71 (с, 2H), 8,23 (с, 1H), 8,11 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,32-7,22 (м, 2H), 6,76-6,67 (м, 2H), 5,11 (дд, J=5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,91 (т, J=6,4 Гц, 1H), 4,49 (с, 1H), 4,11 (с, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,79 (с, 2H), 3,61 (тд, J=8,0, 16,0 Гц, 1H), 2,93-2,83 (м, 2H), 2,64-2,52 (м, 2H), 2,38 (д, J=4,8 Гц, 4H), 2,30-2,17 (м, 5H), 2,14-2,01 (м, 3H), 1,96-1,78 (м, 4H), 1,57-1,42 (м, 4H), 0,92 (д, J=6,4 Гц, 6H). |
| 37 | 808,31   | 809,51 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,09 (с, 1H), 8,57 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,08 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,89-7,77 (м, 3H), 7,37 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,29-7,23 (м, 2H), 7,12 (дд, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 5,11 (дд, J=5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,92 (с, 1H), 4,51 (с, 1H), 4,16 (т, J=8,4 Гц, 2H), 3,80-3,72 (м, 3H), 3,69-3,61 (м, 1H), 2,99-2,82 (м, 4H), 2,61                                                                                                                                                              |

|    |          |         |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----|----------|---------|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |          |         |   | (с, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,23 (с, 2H), 2,13-2,00 (м, 3H), 1,88 (д, J=9,2 Гц, 2H), 1,68-1,40 (м, 4H), 0,94 (д, J=6,4 Гц, 6H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 38 | 862,4014 | 863,63  | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,09 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,06 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,62 (д, J=9,3 Гц, 1H), 6,86-6,71 (м, 4H), 5,05-4,92 (м, 2H), 4,52-4,48 (м, 3H), 3,94-3,67 (м, 8H), 3,00-2,89 (м, 4H), 2,61-2,42 (м, 3H), 2,27 -1,88 (м, 11H), 1,67 -1,50 (м, 5H), 1,17 (с, 1H), 1,24-1,08 (м, 8H).                                                                                                                                                                                                           |
| 39 | 804,3595 | 805,57  | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, <i>d</i> -ДМСО ) δ 11,10 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,06-8,04 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,84-7,82 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,62-7,60 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,27-7,24 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,71 (с, 2H), 5,13-5,09 (м, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,48-4,45 (д, J=12,0 Гц, 3H), 3,89-3,82 (м, 4H), 3,00-2,62 (м, 4H), 2,57-2,50 (м, 2H), 2,38-2,33 (м, 2H), 2,19-2,05 (м, 2H), 1,97-1,87 (м, 8H), 1,84-1,75 (м, 5H), 1,65-1,39 (м, 4H), 1,15-1,09 (м, 2H).                                                                                        |
| 40 | 851,3522 | 852,57  | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,10 (с, 1H), 8,60 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,88-7,80 (м, 2H), 7,40-7,39 (м, 2H), 7,18-7,10 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,70 (с, 1H), 5,05-4,85 (м, 2H), 4,65-4,40 (м, 3H), 3,98- 3,80 (м, 1H), 3,46 (с, 4H), 3,35- 3,30 (м, 1H), 3,05-2,80 (м, 3H), 2,52 (с, 2H), 2,45 (с, 2H), 2,25- 2,10 (м, 4H), 2,08- 1,80 (м, 6H), 1,78- 1,45 (м, 4H), 1,35- 1,05 (м, 9H).                                                                                                                                           |
| 41 | 822,362  | 823,565 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,79 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,02 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,35 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,99 (с, 1H), 5,10-5,04 (м, 1H), 4,74-4,71 (м, 1H), 4,49-4,45 (м, 3H), 4,38-4,32 (м, 1H), 4,24-4,18 (м, 1H), 3,80-3,78 (м, 1H), 3,66-3,57 (м, 1H), 2,98-2,85 (м, 4H), 2,60-2,54 (м, 1H), 2,34-2,31 (м, 2H), 2,24-2,22 (м, 2H), 2,17-1,95 (м, 6H), 1,85-1,82 (м, 4H), 1,64-1,42 (м, 5H), 1,09-1,02 (м, 2H), 0,91-0,89 (м, 6H). |

|    |          |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|----------|--------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 42 | 854,3319 | 855,54 | A | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,11 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,86-7,84 (д, J=8 Гц 1H), 7,37 (с, 1H) 7,17-7,10 (м, 3H), 5,12 (дд, J=5,2, 15,2 Гц, 1H), 4,92 (с, 1H), 4,50-4,47 (м, 3H), 3,81 (с, 1H), 3,68-3,64 (м, 3H), 2,95-2,92 (м, 3H), 2,53-2,52 (м, 2H), 2,50-2,49 (м, 2H), 2,25-2,24 (м, 2H), 2,07-1,86 (м, 2H), 1,83-1,82 (м, 5H), 1,58-1,52 (м, 5H), 1,07 (с, 2H), 0,93-0,92 (д, J=4 Гц 1H).                                                                                                              |
| 43 | 818,3752 | 819,56 | A | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,11 (с, 1H), 8,73 (с, 2H), 8,17 (с, 1H), 8,12 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,29-7,24 (м, 2H), 6,74-6,68 (м, 2H), 5,11 (дд, J=5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,92 (т, J=6,4 Гц, 1H), 4,49 (с, 1H), 4,20-4,08 (м, 4H), 3,79 (с, 1H), 3,72 (дд, J=5,2, 9,0 Гц, 2H), 3,64 (т, J=8,0 Гц, 1H), 3,02-2,76 (м, 3H), 2,64 (с, 1H), 2,63-2,53 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,27-2,16 (м, 2H), 2,14-2,00 (м, 3H), 1,91 (с, 2H), 1,59-1,42 (м, 4H), 1,35 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,94 (д, J=6,4 Гц, 6H). |
| 44 | 894,3831 | 895,72 | A | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,08 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,11-8,09 (д, J=4 Гц 1H), 6,91-6,81 (м, 4H), 5,05 (дд, J=5,2, 15,2 Гц, 2H), 4,46 (с, 1H), 4,42-4,32 (м, 3H), 3,93 (с, 3H), 3,34 (с, 1H), 3,26-3,24 (м, 3H), 2,92-2,88 (м, 3H), 2,53-2,50 (м, 1H), 2,40 (с, 6H), 2,07-2,05 (д, J=8 Гц 1H), 2,01 (с, 3H) 1,64 (м, 2H), 1,48 (с, 2H), 1,32-1,30 (д, J=8 Гц 6H) 1,16 (с, 2H).                                                                                                                            |
| 45 | 872,3224 | 873,55 | A | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,23-11,03 (м, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,07 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,91-7,82 (м, 2H), 7,37 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 5,14 (дд, J=5,6, 13,2 Гц, 1H), 4,96 (с, 1H), 4,56-4,41 (м, 3H), 3,88-3,68 (м, 3H), 2,95-2,88 (м, 3H), 2,64-2,56 (м, 2H), 2,22 (д, J=7,2 Гц, 5H), 2,13-2,00 (м, 3H), 1,88-1,76 (м, 4H), 1,69-1,57 (м, 3H), 1,56-1,43 (м, 3H), 1,11-0,99 (м, 2H), 0,93 (д, J=6,4 Гц, 6H).                                                                       |

|    |          |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----|----------|--------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 46 | 848,4021 | 849,61 | A | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,11 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,86-7,84 (д, J=8 Гц 1H), 7,37 (с, 1H) 7,17-7,10 (м, 3H), 6,85 (с, 2H) 5,12 (дд, J=5,2, 15,2 Гц, 1H), 4,92 (с, 1H), 4,50-4,47 (м, 3H), 3,81 (с, 1H), 3,68-3,64 (м, 3H), 2,95-2,92 (м, 3H), 2,53-2,52 (м, 2H), 2,50-2,49 (м, 2H), 2,25-2,24 (м, 2H), 2,07-1,86 (м, 2H), 1,83-1,82 (м, 5H), 1,58-1,52 (м, 5H), 1,07 (с, 2H), 0,93-0,92 (д, J=4 Гц 1H).                                                                                              |
| 47 | 864,3726 | 865,59 | A | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,09 (с, 1H), 8,57 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,92-7,75 (м, 3H), 7,46-7,30 (м, 4H), 7,14 (м, 1H), 5,11 (м, 1H), 4,69-4,42 (м, 4H), 3,87 (д, J=7,6 Гц, 1H), 3,09-2,88 (м, 4H), 2,65-2,57 (м, 3H), 2,34 (д, J=1,6 Гц, 2H), 2,09 (д, J=5,6 Гц, 5H), 1,97-1,83 (м, 4H), 1,71-1,43 (м, 10H), 1,37-1,26 (м, 1H), 1,18-0,76 (м, 8H).                                                                                                                                                                                     |
| 48 | 850,3569 | 851,7  | A | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,01 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,18 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,39 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,15-7,11 (м, 2H), 7,03- (д, J=2,1 Гц, 1H), 5,14-5,07 (м, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,70-4,60 (м, 2H), 4,50-4,35 (м, 4H), 4,27-4,21 (м, 3H), 3,82 (с, 1H), 3,34-3,31 (м, 1H), 3,21-3,08 (м, 1H), 3,01-2,82 (м, 3H), 2,73-2,70 (м, 2H), 2,60 (с, 1H), 2,37-2,31 (м, 4H), 2,22-2,12 (м, 6H), 1,90-1,87 (м, 2H), 1,81-1,77 (м, 3H), 1,63-1,53 (м, 4H), 1,12-1,07 (м, 2H). |
| 49 | 811,3009 | 812,52 | A | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,18(с, 1H), 7,80 (дд, J=9,1, 6,9 Гц, 2H), 7,62 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,41- - 7,26 (м, 3H), 7,09 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 5,05 (дд, J=12,8, 5,5 Гц, 1H), 4,71-4,44 (м, 3H), 3,91-3,80 (м, 2H), 3,30-3,20 (м, 4H), 3,00 (т, J=12,5 Гц, 2H), 2,91-2,77 (м, 1H), 2,71-2,55 (м, 5H), 2,22 (д, J=7,1 Гц, 2H), 2,10-2,00 (м, 3H), 1,95-1,75 (м, 5H), 1,65-1,45 (м, 4H), 1,20-1,00 (м, 2H).                                                                                                                          |
| 50 | 830,3752 | 831,58 | A | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,10 (с, 1H), 8,59 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,06 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,38-7,20 (м, 2H), 6,86                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|    |          |          |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|----------|----------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |          |          |   | (с, 2H), 5,18-4,95 (м, 2H), 4,77-4,34 (м, 4H), 3,91-3,75 (м, 1H), 3,44-3,18 (м, 5H), 3,01-2,78 (м, 4H), 2,76-2,53 (м, 3H), 2,42 (с, 7H), 2,14-2,03 (м, 4H), 1,88 (д, J=10,4 Гц, 3H), 1,73-1,45 (м, 6H), 1,18 (д, J=10,4 Гц, 2H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 51 | 794,2943 | 795,6328 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 Гц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ м, д. 11,08 (с, 1H), 8,56 (д, J=8 Гц, 1H), 7,81 (м, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,31 (д, J=12 Гц, 1H), 7,20 (м, 2H), 7,11 (д, J=12 Гц, 1H), 5,10-4,99 (м, 2H), 4,47 (м, 3H), 3,82 (м, 1H), 3,33 (м, 2H), 2,99-2,82 (м, 3H), 2,58 (м, 3H), 2,32-2,23 (м, 5H), 2,05 (м, 3H), 1,87-1,46 (м, 8H), 1,12 (м, 2H).                                                                                                                                                                                   |
| 52 | 854,3319 | 855,56   | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,85 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,63-7,60 (м, 2H), 7,38 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,01 (д, J=2,6 Гц, 2H), 6,86 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 4,97 (дд, J=12,3, 5,3 Гц, 1H), 4,82-4,78 (м, 1H), 4,52-4,48 (м, 2H), 4,34-4,31 (м, 1H), 4,05-4,01 (м, 1H), 3,80-3,78 (м, 1H), 3,03-2,80 (м, 3H), 2,88-2,73 (м, 1H), 2,40-2,37 (м, 3H), 2,29-2,26 (м, 6H), 1,97-1,89 (м, 2H), 1,78-1,68 (м, 3H), 1,55-1,41 (м, 3H), 1,39-1,22 (м, 3H), 1,21-1,05 (м, 2H), 1,00 (д, J=6,6 Гц, 6H).                               |
| 53 | 864,3362 | 865,565  | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,10 (с, 1H), 8,57-8,56 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,07-8,04 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,85-7,80 (м, 2H), 7,36-7,35 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,26-7,23 (м, 2H), 7,12-7,09 (м, 1H), 5,13-5,07 (м, 1H), 4,91 (с, 1H), 4,62-4,58 (м, 2H), 4,48-4,43 (д, J=13,5 Гц, 3H), 4,24-4,20 (м, 2H), 4,00 (с, 1H), 3,36 (с, 1H), 3,24 (с, 1H), 3,00-2,92 (м, 3H), 2,70-2,48 (м, 3H), 2,48 (с, 1H), 2,35-2,33 (д, J=5,7 Гц, 2H), 2,23-2,06 (м, 8H), 1,84-1,74 (м, 5H), 1,61-1,46 (м, 4H), 1,01 (с, 2H). |
| 54 | 811,3009 | 812,5    | A |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 55 | 866,3518 | 867,58   | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,60 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,08 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,37-7,32 (м, 3H), 7,13-7,11 (м, 1H), 5,14-5,10 (м, 2H), 4,52-4,49 (м, 4H), 3,83 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,57 (с, 1H), 3,41 (с, 1H), 3,34-2,92 (м, 4H),                                                                                                                                                                                                                                                      |



|    |          |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----|----------|--------|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |          |        |   | 2,89-2,85 (м, 6H), 2,63-2,50 (м, 2H), 2,41-2,33 (м, 1H), 2,10-2,04 (м, 5H), 1,88 (д, J=9,6 Гц, 3H), 1,65-1,49 (м, 5H), 1,26-0,92 (м, 6H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 56 | 844,3908 | 845,6  | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,10 (с, 1H), 8,56 (д, J=12,8 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,05 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,75 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,61 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,31-7,22 (м, 2H), 6,76-6,66 (м, 2H), 5,11 (дд, J=5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,92 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,55-4,41 (м, 1H), 4,16 (с, 2H), 4,08-4,01 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,86-3,73 (м, 2H), 3,61 (тд, J=8,0, 16,0 Гц, 1H), 2,94-2,86 (м, 2H), 2,64-2,53 (м, 2H), 2,39 (д, J=5,6 Гц, 4H), 2,31-2,16 (м, 5H), 2,14-2,02 (м, 3H), 1,88 (д, J=10,4 Гц, 4H), 1,67-1,42 (м, 4H), 0,92 (д, J=6,8 Гц, 6H). |
| 57 | 804,3595 | 805,56 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,09 (с, 1H), 8,73 (с, 2H), 8,15 (с, 1H), 8,11 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,29-7,23 (м, 2H), 6,76-6,69 (м, 2H), 5,11 (дд, J=5,2, 12,8 Гц, 1H), 4,92 (с, 1H), 4,50 (с, 1H), 4,12 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,79 (с, 2H), 3,73 (дд, J=5,2, 8,8 Гц, 3H), 3,68-3,59 (м, 3H), 2,94-2,80 (м, 2H), 2,24 (д, J=8,0 Гц, 3H), 2,12 (с, 2H), 2,07-2,01 (м, 1H), 1,92 (с, 3H), 1,56-1,46 (м, 4H), 0,94 (д, J=6,4 Гц, 6H).                                                                                  |
| 58 | 852,3362 | 853,56 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> , м.д.) δ 11,12 (ш, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,25 (ш, 1H), 8,09-8,06 (д, J=9 Гц, 1H), 7,88-7,82 (м, 2H), 7,38-7,37 (д, J=3 Гц, 1H), 7,28-7,24 (м, 2H), 7,15-7,11 (м, 1H), 5,15-5,10 (м, 1H), 4,96-4,90 (м, 1H), 4,50-4,45 (м, 3H), 3,88-3,79 (м, 1H), 3,52-3,47 (м, 1H), 3,40-3,36 (м, 2H), 3,24 (с, 3H), 2,98-2,94 (м, 3H), 2,64-2,51 (м, 3H), 2,49-2,34 (м, 3H), 2,27-2,20 (м, 4H), 2,11-2,08 (м, 3H), 1,89-1,81 (м, 5H), 1,62-1,48 (м, 4H), 1,09-1,05 (м, 2H).                                                                                        |
| 59 | 864,3726 | 865,59 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,10 (с, 1H), 8,77 (с, 2H), 8,24 (шс, 1H), 8,13 (шд, J=7,2 Гц, 1H), 7,85 (т, J=8,0 Гц, 2H), 7,46 (с, 1H), 7,41-7,32 (м, 2H), 7,14 (дд, J=2,4,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|    |          |         |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----|----------|---------|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |          |         |   | 8,8 Гц, 1H), 5,12 (дд, J=5,2, 13,2 Гц, 1H), 4,79 (шд, J=10,8 Гц, 2H), 4,66-4,48 (м, 2H), 3,79 (шс, 1H), 3,07-2,82 (м, 5H), 2,60 (шд, J=16,8 Гц, 1H), 2,20 (шс, 2H), 2,09 (шд, J=14,8 Гц, 5H), 1,94 (шд, J=14,4 Гц, 5H), 1,84-1,70 (м, 2H), 1,51 (шс, 7H), 1,35-1,14 (м, 9H), 1,06 (т, J=7,2 Гц, 1H).                                                                                                                                                                                                        |
| 60 | 822,362  | 823,585 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,99 (с, 1H), 8,77-8,46 (м, 2H), 8,15-8,09 (м, 1H), 7,89-7,83 (м, 1H), 7,41-7,36 (м, 2H), 7,19-6,89 (м, 3H), 5,17-5,03 (м, 1H), 5,02-4,88 (м, 1H), 4,87-4,66 (м, 2H), 4,65-4,48 (м, 1H), 4,47-4,13 (м, 2H), 3,93-3,46 (м, 2H), 3,21-2,72 (м, 5H), 2,71-2,58 (м, 1H), 2,48-1,63 (м, 12H), 1,62-1,40 (м, 4H), 1,39-0,73 (м, 10H).                                                                                                               |
| 61 | 850,3205 | 851,55  | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,09 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,07-8,04 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,85-7,80 (м, 2H), 7,36-7,35 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,25-7,23 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,12-7,09 (м, 1H), 5,13-5,07 (м, 1H), 4,90 (с, 1H), 4,51-4,48 (д, J=6,3 Гц, 7H), 3,99-3,94 (м, 1H), 3,82-3,80 (д, J=5,7 Гц, 1H), 3,59-3,53 (м, 1H), 2,98-2,83 (с, 3H), 2,60 (с, 1H), 2,49-2,48 (м, 2H), 2,36-2,34 (д, J=6,0 Гц, 2H), 2,28-2,06 (м, 10H), 1,84-1,61 (м, 5H), 1,06 (с, 2H). |
| 62 | 864,3362 | 865,57  | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,76 (с, 1H), 8,03-8,02 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,89-7,86 (д, J=10,8 Гц, 1H), 7,73-7,70 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,50-7,47 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,32-7,30 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,10-7,04 (м, 2H), 6,92 (с, 1H), 6,79-6,76 (м, 1H), 4,90-4,69 (м, 2H), 4,43-4,35 (м, 2H), 4,24 (с, 1H), 3,98-3,89 (м, 2H), 3,63-3,58 (м, 3H), 3,49-3,44 (м, 1H), 2,93-2,67 (м, 5H), 2,45-2,11 (м, 12H), 1,97-1,87 (м, 3H), 1,64 (с, 2H), 1,45-1,38 (м, 3H), 1,19-1,00 (м, 8H).           |
| 63 | 818,4115 | 819,61  | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,93 (с, 1H), 8,71 (с, 2H), 8,05 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H),                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|    |          |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----|----------|--------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |          |        |   | 6,71 (д, J=8,7 Гц, 2H), 5,10-5,04 (м, 1H), 4,74-4,71 (м, 3H), 4,49-4,19 (м, 3H), 3,86-3,84 (м, 3H), 3,78-3,60 (м, 2H), 2,94-2,87 (м, 4H), 2,60 (с, 1H), 2,39-2,12 (м, 5H), 2,12-2,10 (м, 4H), 1,98-1,80 (м, 5H), 1,73-1,65 (м, 1H), 1,48-1,45 (м, 4H), 1,06-0,85 (м, 8H).                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 64 | 846,4065 | 847,62 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,03 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,04 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,82 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,27-7,24 (м, 2H), 6,69 (с, 2H), 5,13-5,10 (м, 1H), 4,89-4,88 (м, 1H), 4,50-4,47 (м, 3H), 4,17-4,15 (м, 2H), 3,83-3,64 (м, 2H), 2,95-2,91 (м, 4H), 2,61-2,50 (м, 2H), 2,42-2,40 (м, 2H), 2,24-2,07 (м, 7H), 2,01-1,84 (м, 4H), 1,67-1,23 (м, 8H), 1,07-1,04 (м, 8H).                                                                                     |
| 65 | 848,3777 | 849,6  | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,90 (с, 1H), 8,59 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,34-8,24 (м, 2H), 8,07 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,38 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,16-7,10 (м, 1H), 6,88 (шд, J=8,4 Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 4,77 (с, 1H), 4,52 (шс, 3H), 4,01-3,80 (м, 3H), 2,95 (шд, J=11,4 Гц, 4H), 2,67-2,63 (м, 3H), 2,58-2,56 (м, 2H), 2,47-2,42 (м, 3H), 2,26-2,24 (м, 2H), 2,25 (шд, J=7,0 Гц, 2H), 2,12 (шс, 5H), 1,88 (шс, 6H), 1,64-1,49 (м, 7H), 0,93 (д, J=6,5 Гц, 6H). |
| 66 | 808,31   | 809,5  | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,09 (с, 1H), 8,73 (с, 2H), 8,15-8,09 (м, 2H), 7,87-7,81 (м, 2H), 7,38 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,29-7,24 (м, 2H), 7,14 (дд, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 5,11 (дд, J=5,2, 12,7 Гц, 1H), 4,95-4,88 (м, 1H), 4,55 (с, 1H), 4,12 (т, J=8,4 Гц, 2H), 3,78 (с, 1H), 3,73 (дд, J=5,2, 8,8 Гц, 2H), 3,65 (т, J=8,8 Гц, 1H), 2,98-2,77 (м, 3H), 2,69-2,60 (м, 4H), 2,41 (с, 3H), 2,24 (д, J=10,0 Гц, 2H), 2,15-2,00 (м, 4H), 1,91 (с, 2H), 1,50 (с, 4H), 0,94 (д, J=6,4 Гц, 6H).                 |
| 67 | 811,3009 | 812,5  | A |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 68 | 848,3857 | 849,59 | A |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|    |          |         |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|----------|---------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 69 | 825,3165 | 826,53  | A | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,00 (с, 1H), 8,59-8,56 (м, 1H), 7,86-7,82 (м, 2H), 7,78-7,61 (м, 1H), 7,38-7,31 (м, 3H), 7,15-7,11 (м, 1H), 4,53-4,46 (м, 3H), 3,91-3,84 (м, 1H), 3,32-3,23 (м, 4H), 3,05-2,97 (м, 2H), 2,80-2,69 (м, 1H), 2,68-2,63 (м, 3H), 2,22-2,12 (м, 2H), 2,07-2,00 (м, 4H), 1,90-1,80 (м, 9H), 1,70-1,49 (м, 5H), 1,25-1,05 (м, 2H).                                                                                                                                                                                |
| 70 | 818,3752 | 819,56  | B | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,11 (с, 1H), 8,73 (с, 2H), 8,17 (с, 1H), 8,12 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,29-7,24 (м, 2H), 6,74-6,68 (м, 2H), 5,11 (дд, J=5,6, 12,8 Гц, 1H), 4,92 (т, J=6,4 Гц, 1H), 4,49 (с, 1H), 4,20-4,08 (м, 4H), 3,79 (с, 1H), 3,72 (дд, J=5,2, 9,2 Гц, 2H), 3,64 (т, J=8,0 Гц, 1H), 3,02-2,76 (м, 3H), 2,64 (с, 1H), 2,63-2,53 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,27-2,16 (м, 2H), 2,14-2,00 (м, 3H), 1,91 (с, 2H), 1,59-1,42 (м, 4H), 1,35 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,94 (д, J=6,4 Гц, 6H). |
| 71 | 766,3358 | 767,595 | B |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 72 | 768,3038 | 769,515 | D | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 1,05-1,08 (м, 7H), 1,13 (с, 6H), 1,25-1,90 (м, 10H), 1,92-2,18 (м, 3H), 2,46-2,65 (м, 2H), 2,75-2,96 (м, 1H), 3,80-3,96 (м, 1H), 4,02-4,34 (м, 3H), 4,36-4,48 (м, 1H), 4,95-5,18 (м, 1H), 6,59-6,61 (м, 1H), 6,94-6,97 (м, 1H), 7,15-7,21 (м, 1H), 7,24-7,28 (м, 1H), 7,30-7,34 (м, 1H), 7,35-7,37 (м, 1H), 7,75-7,88 (м, 3H), 11,05 (с, 1H).                                                                                                                                                                 |
| 73 | 848,3777 | 849,6   | D | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,92 (с, 1H), 8,58 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,06 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=2,0, 7,6 Гц, 1H), 7,37 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,34-7,28 (м, 1H), 7,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=2,4, 8,8 Гц, 2H), 6,97 (с, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,55-4,45 (м, 3H), 4,05-3,95 (м, 1H), 3,90-3,75 (м, 1H), 3,75-3,60 (м, 1H), 2,96 (шт, J=12,4 Гц, 2H), 2,77-2,68 (м, 1H), 2,58-2,52 (м,                                                                                          |

|    |          |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----|----------|--------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |          |        |   | 4H), 2,12-2,04 (м, 2H), 1,93-1,81 (м, 6H), 1,68-1,45 (м, 8H), 1,44-1,29 (м, 3H), 1,18-0,84 (м, 10H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 74 | 825,3165 | 826,53 | D | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,59-8,57 (м, 1H), 7,87-7,71 (м, 3H), 7,47-7,31 (м, 3H), 7,15-7,11 (м, 1H), 5,21-5,11 (м, 1H), 4,53-4,46 (м, 3H), 3,89-3,80 (м, 1H), 3,32-3,26 (м, 4H), 3,06-2,90 (м, 6H), 2,88-2,70 (м, 1H), 2,55-2,50 (м, 4H), 2,24-2,07 (м, 5H), 1,91-1,82 (м, 5H), 1,66-1,49 (м, 4H), 1,21-1,11 (м, 2H).                                                                                                 |
| 75 | 850,3569 | 851,57 | D | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,16 (с, 1H), 8,59 (д, J=1,1 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,07 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,93-7,77 (м, 2H), 7,38 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,31-7,24 (м, 2H), 7,13 (м, 1H), 5,02-4,78 (м, 2H), 4,61-4,40 (м, 3H), 3,84 (с, 1H), 3,71-3,62 (м, 1H), 3,03-2,75 (м, 4H), 2,44-2,35 (м, 3H), 2,27-2,08 (м, 6H), 1,94-1,83 (м, 4H), 1,67-1,44 (м, 5H), 1,24-1,01 (м, 3H), 0,97-0,86 (м, 9H).                         |
| 76 | 850,3569 | 851,57 | D | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,13 (с, 1H), 8,57 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,63-8,53 (м, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,05 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,87-7,79 (м, 1H), 7,88-7,78 (м, 1H), 7,35 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,29-7,20 (м, 2H), 7,11 (м, 1H), 4,94-4,77 (м, 2H), 4,58-4,38 (м, 3H), 3,92-3,59 (м, 2H), 3,05-2,75 (м, 4H), 2,43-2,35 (м, 3H), 2,26-2,05 (м, 6H), 1,88-1,77 (м, 4H), 1,66-1,40 (м, 5H), 1,21-0,97 (м, 3H), 0,95-0,78 (м, 9H). |
| 77 | 819,3511 | 820,58 |   | <sup>1</sup> H ЯМР (400 Гц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ м.д. 11,08 (с, 1H), 8,56 (д, J=8 Гц, 1H), 7,83-7,76 (м, 2H), 7,70 (д, J=12 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,31-7,29 (д, J=8 Гц, 1H), 7,12-7,09 (д, J=12 Гц, 1H), 5,07 (м, 1H), 4,53-4,43 (м, 3H), 3,82 (м, 1H), 3,02-2,82 (м, 2H), 2,54 (м, 2H), 2,19 (м, 2H), 2,08-1,79 (м, 8H), 1,67-1,46 (м, 4H), 1,11 (м, 3H).                                                              |
| 78 | 846,4065 | 847,74 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,06 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,05-8,03 (д, J=8 Гц 1H), 6,91-6,81 (м, 4H), 5,05 (дд, J=5,2, 15,2 Гц, 2H), 4,46                                                                                                                                                                                                                                                    |

|  |  |  |                                                                                                                                                                                                                 |
|--|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  | (с, 1H), 4,42-4,32 (м, 3H), 3,93 (с, 3H), 3,34 (с, 1H), 3,26-3,24 (м, 3H), 2,92-2,88 (м, 3H), 2,53-2,50 (м, 1H), 2,40 (с, 6H), 2,07-2,05 (д, J=8 Гц 1H), 2,01 (с, 3H) 1,64 (м, 2H), 1,09 (с, 2H), 0,97 (с, 6H). |
|--|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Таблица 2С. Разрушение белков AR иллюстративными гетеробифункциональными соединениями согласно настоящему изобретению.**

| Соединение № | Точная масса | Обнаруженная масса | Код DC50* | ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------|--------------|--------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 79           | 888,45       | 889,79             | A         | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,09 (с, 1H), 8,76 (с, 2H), 7,71-7,69 (м, 1H), 6,86-6,81 (д, 2H), 6,73 (с, 2H), 5,06-5,04 (м, 1H), 4,91 (м, 1H), 4,79-4,76 (м, 2H), 4,19 (с, 1H), 4,03-4,01 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,66-3,64 (м, 1H), 2,94-2,91 (м, 4H), 2,60 (м, 1H), 2,43 (м, 6H), 2,24-2,19 (м, 4H), 2,00-1,69 (м, 4H), 1,22 (м, 8H), 1,11-1,00 (м, 6H), 0,93 (м, 9H).                                                                                                                    |
| 80           | 850,39       | 851,62             | A         | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.) δ 8,71 (с, 2H), 8,00 (с, 1H), 7,81 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,98-6,97 (м, 1H), 6,94-6,91 (м, 1H), 6,83-6,80 (м, 2H), 5,96 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,24-5,19 (м, 1H), 4,98-4,90 (м, 2H), 4,89-4,80 (м, 1H), 4,47-4,43 (м, 1H), 4,33-4,29 (м, 1H), 4,14 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,06 (с, 1H), 3,91-3,89 (м, 1H), 3,00-2,80 (м, 5H), 3,54-3,30 (м, 5H), 2,28-2,19 (м, 1H), 2,15-2,00 (м, 2H), 2,00-1,69 (м, 5H), 1,26 (с, 6H), 1,23 (с, 6H), 1,20-1,15 (м, 6H) |
| 81           | 888,42       | 889,76             | A         | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,18-11,09 (с, 1H), 8,76 (с, 2H), 7,73-7,70 (м, 1H), 6,90-6,87 (м, 2H), 6,73 (с, 2H), 5,12-5,02 (м, 2H), 4,82-4,38 (м, 3H), 4,19 (с, 1H), 4,04 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,29 (м, 3H), 2,96-2,68 (м, 5H), 2,51 (м, 1H), 2,43 (м, 7H), 2,01-1,93 (м, 4H), 1,90-1,73 (м, 2H), 1,68-1,59 (м, 2H), 1,23 (м, 7H), 1,08 (м, 8H).                                                                                                                                      |
| 82           | 788,36       | 789,68             | A         | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,10 (с, 1H), 8,72 (с, 2H), 7,84-7,69 (м, 2H), 7,25-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|    |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----|--------|--------|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |        |        |   | 7,23 (м, 2H), 6,72 (с, 2H), 5,13-5,04 (м, 2H), 4,17-4,12 (м, 3H), 4,02-3,99 (м, 1H), 3,82-3,77 (м, 2H), 2,88-2,76 (м, 2H), 2,71- 2,96 (м, 2H), 2,61 (м, 3H), 2,49-2,41 (м, 6H), 2,28 (м, 4H), 2,06-2,00 (м, 1H), 1,28 (м, 7H), 1,20 (с, 6H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 83 | 844,43 | 845,76 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,70 (с, 2H), 7,96 (м, 1H), 7,79-7,77 (м, 1H), 7,19 (м, 1H), 6,57 (с, 2H), 5,94 (м, 1H), 4,98-4,86 (м, 4H), 4,12-4,09 (д, 1H), 4,02 (с, 1H), 3,49 (м, 1H), 3,26-3,12 (м, 1H), 2,99-2,74 (м, 6H), 2,61-2,58 (м, 6H), 2,49-2,13 (м, 4H), 1,94-1,90 (м, 2H), 1,56-1,40 (м, 6H), 1,37 (м, 2H), 1,25-1,07 (м, 12H), 1,00-0,96 (м, 2H).                                                                                                                                                                    |
| 84 | 892,40 | 893,65 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,06 (с, 1H), 8,75 (с, 2H), 7,90 (д, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 7,80 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,77 (д, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,32 (д, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,99 (д, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 5,10-5,08 (м, 1H), 4,77-4,74 (м, 2H), 4,65 (ш, 1H), 4,29 (с, 1H), 4,03 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 3,02-2,92 (м, 6H), 2,51-2,50 (м, 3H), 2,20-2,01 (м, 4H), 1,85-1,82 (м, 2H), 1,69-1,66 (м, 3H), 1,48-1,43 (м, 4H), 1,21 (с, 6H), 1,11 (с, 6H), 0,98-0,96 (м, 7H) |
| 85 | 816,40 | 817,71 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,14 (с, 1H), 10,07-10,51 (м, 1H), 8,76 (с, 2H), 7,92 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,73 (д, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 7,34-7,42 (м, 2H), 6,73 (с, 2H), 5,25-5,45 (м, 1H), 5,14 (дд, <i>J</i> =12,8, 4,8 Гц, 1H), 4,68-4,80 (м, 3H), 4,53 (с, 1H), 4,32 (с, 1H), 4,12-4,25 (м, 2H), 4,02 (д, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 3,21-3,45 (м, 2H), 2,86-2,99 (м, 3H), 2,55-2,64 (м, 2H), 2,43 (с, 6H), 2,03-2,10 (м, 1H), 1,64-1,78 (м, 3H), 1,47 (с, 2H), 1,21 (с, 6H), 1,11 (с, 6H), 1,02-1,09 (м, 2H).   |
| 86 | 830,41 | 831,74 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,70 (с, 2H), 8,04 (с, 1H), 7,79-7,76 (д, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,11-7,07 (м, 1H), 6,57 (с, 2H), 6,02-5,89 (м, 1H), 4,98-4,87 (м, 4H), 4,12-4,09 (м, 1H), 4,02 (с, 1H), 3,01-2,72 (м, 6H), 2,48 (м, 6H), 2,34-2,19 (м, 3H), 2,16-2,00 (м,                                                                                                                                                                                                                                                               |

|    |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|--------|--------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |        |        |   | 4H), 1,93-1,89 (м, 2H), 1,25-1,06 (м, 18H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 87 | 876,37 | 877,60 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,12 (с, 1H), 8,81-8,61 (м, 2H), 8,17 (с, 2H), 7,90 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,74 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,33-7,24 (м, 2H), 7,21 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,00 (дд, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 5,12 (дд, J=5,4, 12,9 Гц, 1H), 4,98-4,86 (м, 1H), 4,29 (с, 1H), 4,15-4,10 (м, 2H), 4,06-4,00 (м, 3H), 3,79-3,71 (м, 2H), 2,96-2,86 (м, 2H), 2,60 (д, J=17,7 Гц, 1H), 2,41 (шс, 4H), 2,30-2,16 (м, 5H), 2,07-2,01 (м, 1H), 1,87 (шд, J=4,5 Гц, 2H), 1,21 (с, 6H), 1,11 (с, 5H), 1,14-1,06 (м, 1H), 0,96-0,89 (м, 6H) |
| 88 | 858,44 | 859,78 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,11 (с, 1H), 8,73 (с, 2H), 7,80-7,76 (м, 1H), 7,69-7,68 (д, 1H), 7,45-7,44 (м, 1H), 7,38-7,36 (м, 1H), 6,73 (с, 2H), 5,10-5,08 (м, 1H), 4,77-4,74 (м, 2H), 4,64 (м, 1H), 4,18 (с, 1H), 4,02-4,00 (д, 1H), 2,98-2,89 (м, 5H), 2,71-2,67 (м, 2H), 2,56 (м, 1H), 2,43 (с, 6H), 2,22-2,20 (м, 2H), 2,02-1,84 (м, 6H), 1,68 (м, 1H), 1,21 (с, 6H), 1,10 (с, 6H), 0,94 (м, 8H).                                                                                                                                          |
| 89 | 918,46 | 919,81 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,12 (с, 1H), 8,75 (с, 2H), 7,83 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,69 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,23-7,29 (м, 2H), 6,73 (с, 2H), 5,11 (дд, J=12,8, 5,2 Гц, 1H), 4,94 (с, 1H), 4,75 (д, J=12,4 Гц, 2H), 4,18 (с, 1H), 4,02 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,40-3,54 (м, 6H), 3,29-3,31 (м, 1H), 3,22 (с, 3H), 2,90-3,05 (м, 3H), 2,83-2,90 (м, 1H), 2,59-2,65 (м, 2H), 2,52-2,58 (м, 2H), 2,43 (с, 6H), 2,35-2,39 (м, 1H), 2,15-2,31 (м, 4H), 1,99-2,09 (м, 1H), 1,74-1,88 (м, 3H), 1,21 (с, 6H), 1,10 (с, 6H), 0,96-1,06 (м, 2H).                   |
| 90 | 929,48 | 930,83 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,12 (с, 1H), 8,76 (с, 2H), 8,17 (с, 1H), 7,84 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,70 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,19-7,34 (м, 2H), 6,74 (с, 2H), 5,12 (дд, J=12,4, 5,2 Гц, 1H), 4,94 (с, 1H), 4,75 (д, J=12,4 Гц, 2H), 4,19 (с, 1H), 4,02 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,53-3,59 (м, 7H), 2,84-3,04 (м, 3H), 2,53-2,64 (м, 4H), 2,43 (с, 6H), 2,35-2,40 (м,                                                                                                                                                                                         |



|    |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|--------|--------|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |        |        |   | 6H), 2,18-2,28 (м, 4H), 2,00-2,10 (м, 1H), 1,75-1,89 (м, 3H), 1,22 (с, 6H), 1,11 (с, 6H), 0,94-1,06 (м, 2H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 91 | 874,44 | 875,77 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,12 (с, 1H), 8,76 (с, 2H), 7,85-7,82 (м, 1H), 7,71-7,68 (м, 1H), 7,28-7,25 (м, 2H), 6,79-6,74 (с, 2H), 5,15-5,11 (м, 1H), 5,09-4,94 (м, 1H), 4,77-4,73 (м, 2H), 4,19 (с, 1H), 4,04-4,00 (м, 1H), 3,51-3,48 (м, 1H), 3,42-3,85 (м, 2H), 3,25 (м, 3H), 3,01-2,94 (м, 3H), 2,73-2,62 (м, 3H), 2,43 (м, 6H), 2,39-2,32 (м, 2H), 2,27-2,22 (м, 5H), 2,16-1,94 (м, 1H), 1,90-1,75 (м, 3H), 1,22 (с, 6H), 1,08 (с, 6H), 1,05-0,92 (м, 2H).                                                                                                                                                |
| 92 | 862,36 | 863,58 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,13 (с, 1H), 8,74 (с, 2H), 8,38 (с, 1H), 8,43-8,30 (м, 1H), 7,90 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,72 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,32-7,19 (м, 3H), 7,01 (м, 1H), 5,12 (м, 1H), 4,92 (с, 1H), 4,29 (с, 1H), 4,03 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,83 (д, J=11,6 Гц, 2H), 3,66-3,54 (м, 2H), 3,04-2,87 (м, 2H), 2,70-2,55 (м, 4H), 2,47-2,34 (м, 3H), 2,28-2,17 (м, 2H), 2,03 (д, J=5,6 Гц, 1H), 1,57 (с, 2H), 1,21 (с, 6H), 1,11 (с, 6H), 0,94 (д, J=6,8 Гц, 6H), 0,69-0,58 (м, 1H).                                                                                                        |
| 93 | 804,36 | 805,67 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,11 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,79-7,86 (м, 2H), 7,63 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,26-7,30 (м, 2H), 6,66 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,56 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 5,11 (дд, J=12,8, 5,2 Гц, 1H), 5,05 (к, J=5,2 Гц, 1H), 4,46 (д, J=13,2 Гц, 2H), 4,36 (с, 1H), 3,95 (д, J=9,2 Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,77 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,04-3,08 (м, 2H), 2,97 (т, J=12,0 Гц, 2H), 2,89 (дд, J=5,2, 3,2 Гц, 1H), 2,61 (д, J=2,8 Гц, 1H), 2,56 (д, J=12,0 Гц, 2H), 2,32-2,40 (м, 2H), 2,05 (дд, J=11,2, 5,6 Гц, 1H), 1,77 (д, J=11,2 Гц, 2H), 1,66 (д, J=3,2 Гц, 1H), 1,19 (с, 6H), 1,14 (с, 6H). |
| 94 | 904,44 | 905,78 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,07 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,74 (шд, J=8,8 Гц, 2H), 7,65 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,48 (шд, J=9,2 Гц, 1H), 6,96 (шд, J=9,2 Гц, 2H), 6,84 (шд,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|    |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----|--------|--------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |        |        |   | J=8,8 Гц, 2H), 6,64 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,54 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 5,09-4,91 (м, 2H), 4,27 (с, 1H), 4,06 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,87 (шд, J=12,4 Гц, 2H), 3,55-3,53 (м, 1H), 3,44-3,43 (м, 2H), 3,29-3,28 (м, 3H), 2,86-2,76 (м, 3H), 2,66-2,58 (м, 4H), 2,38 (шд, J=6,4 Гц, 2H), 2,31-2,21 (м, 4H), 2,00 (шд, J=4,4 Гц, 1H), 1,82 (шд, J=11,6 Гц, 3H), 1,33-1,27 (м, 2H), 1,23 (с, 6H), 1,15 (с, 6H).                                                                                                                                                                              |
| 95 | 850,39 | 851,62 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,96 (с, 1H), 8,75 (м, 3H), 7,88 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,70 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,29 -7,05 (м, 2H), 7,04-6,88 (м, 1H), 5,09 (дд, J=13,1, 4,9 Гц, 1H), 4,94 (с, 1H), 4,76 (д, J=12,8 Гц, 2H), 4,38 (д, J=17,1 Гц, 1H), 4,31-4,17 (м, 3H), 4,02 (д, J=9,1 Гц, 1H), 3,63-3,52 (м, 1H), 3,04-2,82 (м, 7H), 2,63 (м, 1H), 2,38 (м, 1H), 2,13-1,80 (м, 4H), 1,28 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,25 -1,06 (м, 19H).                                                                                                                |
| 96 | 872,45 | 873,78 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,10 (шс, 1H), 8,27 (шс, 1H), 7,83 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,73 (шд, J=8,8 Гц, 2H), 7,46 (шд, J=9,2 Гц, 1H), 7,29-7,21 (м, 2H), 6,95 (шд, J=8,8 Гц, 2H), 6,73 (с, 2H), 5,11 (дд, J=12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,93 (шс, 1H), 4,22 (с, 1H), 4,03 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,86 (шд, J=12,0 Гц, 2H), 3,23 (с, 3H), 2,94-2,82 (м, 2H), 2,77 (шт, J=11,6 Гц, 3H), 2,65-2,52 (м, 5H), 2,42 (с, 6H), 2,35 (шдд, J=13,2, 6,8 Гц, 3H), 2,29-2,16 (м, 4H), 2,08-2,00 (м, 1H), 1,80 (шд, J=11,6 Гц, 2H), 1,64 (шс, 1H), 1,21 (с, 6H), 1,15 (шс, 1H), 1,11 (с, 6H). |
| 97 | 866,43 | 867,65 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,96 (с, 1H), 8,75 (с, 2H), 7,69-7,61 (м, 2H), 7,01 (м, 1H), 6,96-6,94 (м, 1H), 6,73 (с, 2H), 5,09-5,05 (м, 1H), 4,81-4,73 (м, 3H), 4,40-4,03 (м, 4H), 3,59-3,55 (м, 1H), 3,00-2,81 (м, 5H), 2,67-2,61 (м, 1H), 2,43-2,34 (м, 11H), 2,24-2,22 (м, 2H), 1,99-1,96 (м, 1H), 1,84-1,81 (м, 3H), 1,21-1,00 (м, 15H).                                                                                                                                                                                                                      |
| 98 | 890,43 | 891,77 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,08 (с, 1H), 8,51-8,64 (м, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,23                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|     |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----|--------|--------|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |        |        |   | (с, 1H), 7,81 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,73-6,87 (м, 2H), 6,66 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,56 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 5,04 (дд, J=12,8, 5,6 Гц, 1H), 4,91 (с, 1H), 4,51 (д, J=12,4 Гц, 2H), 4,37 (с, 1H), 3,83-3,98 (м, 8H), 3,66 (дт, J=16,8, 8,4 Гц, 1H), 2,78-3,04 (м, 4H), 2,53-2,62 (м, 2H), 2,43 (д, J=14,4 Гц, 3H), 2,13-2,28 (м, 4H), 1,95-2,04 (м, 1H), 1,85 (д, J=10,0 Гц, 2H), 1,70 (с, 1H), 1,19 (с, 6H), 1,14 (с, 6H), 1,05 (д, J=11,2 Гц, 2H), 0,92 (д, J=6,4 Гц, 6H).                                                                                                                                                |
| 99  | 802,38 | 803,70 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,14 (с, 1H), 9,99-10,75 (м, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,91 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,81 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,32-7,42 (м, 2H), 6,76 (с, 2H), 5,26-5,44 (м, 1H), 5,09-5,21 (м, 1H), 4,85 (с, 1H), 4,60 (с, 1H), 4,50 (д, J=13,2 Гц, 2H), 4,42 (с, 1H), 4,20-4,33 (с, 2H), 3,94 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,24 (с, 2H), 2,85-3,06 (м, 3H), 2,54-2,65 (м, 2H), 2,43 (с, 6H), 1,96-2,11 (м, 2H), 1,79 (д, J=11,6 Гц, 2H), 1,21-1,29 (м, 2H), 1,19 (с, 6H), 1,12 (с, 6H).                                                                                                                   |
| 100 | 906,43 | 907,77 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,09 (с, 1H), 8,25 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,82 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,37 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,79-6,88 (м, 2H), 6,67 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,57 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 5,05 (дд, J=12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,51 (д, J=12,8 Гц, 2H), 4,41 (с, 1H), 4,01 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,50 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,39-3,41 (м, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,03 (т, J=12,8 Гц, 2H), 2,82-2,94 (м, 1H), 2,53-2,66 (м, 4H), 2,32-2,41 (м, 2H), 2,16-2,29 (м, 4H), 1,95-2,05 (м, 1H), 1,71-1,90 (м, 3H), 1,24 (с, 6H), 1,16 (с, 6H), 1,02-1,13 (м, 2H). |
| 101 | 874,43 | 875,76 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,11 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,83 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,73 (шд, J=8,8 Гц, 2H), 7,65 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,49 (шд, J=9,2 Гц, 1H), 7,29-7,22 (м, 2H), 6,95 (шд, J=8,8 Гц, 2H), 6,64 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,53 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 5,11 (дд, J=13,2, 5,2 Гц, 1H), 4,93 (шс, 1H), 4,27 (с, 1H), 4,05 (шд, J=9,2 Гц, 1H),                                                                                                                                                                                                                                                              |

|     |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|--------|--------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |        |        |   | 3,90 (с, 3H), 3,86 (шд, J=12,8 Гц, 2H), 3,53-3,46 (м, 1H), 3,38 (шт, J=6,0 Гц, 4H), 3,24 (с, 3H), 2,77 (шт, J=11,6 Гц, 2H), 2,61 (шс, 3H), 2,57 (шс, 1H), 2,36 (шдд, J=13,2, 6,4 Гц, 3H), 2,28-2,17 (м, 4H), 2,08-2,00 (м, 1H), 1,80 (шд, J=11,6 Гц, 2H), 1,64 (шс, 1H), 1,22 (с, 6H), 1,14 (с, 6H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 102 | 890,43 | 891,77 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,08 (с, 1 H), 8,24 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 8,13 (с, 1 H), 7,82 (д, J=9,2 Гц, 1 H), 7,64 (д, J=8,4 Гц, 1 H), 7,37 (д, J=9,6 Гц, 1 H), 6,84 (д, J=17,8 Гц, 2 H), 6,66 (с, 1 H), 6,56 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 4,99-5,12 (м, 1 H), 4,93 (с, 1 H), 4,53 (д, J=12,4 Гц, 2 H), 4,40 (с, 1 H), 3,83-4,06 (м, 8 H), 3,72 (с, 1 H), 3,15-3,15 (м, 1 H), 2,76-3,18 (м, 3 H), 2,59 (с, 2 H), 2,17-2,46 (м, 7 H), 1,69-2,10 (м, 4 H), 1,23 (с, 6 H), 1,16 (с, 6 H), 1,09 (д, J=13,6 Гц, 2 H), 0,96 (с, 6 H).                                                                                 |
| 103 | 879,38 | 880,62 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,06 (с, 1H), 8,77(с, 2H), 7,91 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,71 (д, J=9,0Гц, 1H), 7,22(с, 1H), 7,04-6,98 (м, 2H), 6,68(с, 1H), 5,03-4,90 (м, 2H), 4,77-4,73 (м, 2H), 4,30 (с, 1H), 4,06-4,03 (м, 1H), 3,46 (с, 4H), 3,04-2,88 (м, 4H), 2,52 (с, 1H), 2,23-2,21 (м, 2H), 2,00-1,82 (м, 5H), 1,33-1,00 (м, 23H).                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 104 | 856,45 | 857,73 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,12 (шс, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,84 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,48 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,30-7,24 (м, 2H), 6,96 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,74 (с, 2H), 5,12 (дд, J=12,8, 5,6 Гц, 1H), 4,91 (шс, 1H), 4,23 (с, 1H), 4,04 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,89 (шд, J=12,0 Гц, 2H), 3,72-3,62 (м, 1H), 2,95-2,83 (м, 3H), 2,76 (шт, J=12,0 Гц, 2H), 2,68 (шс, 1H), 2,61 (шс, 1H), 2,44 (с, 7H), 2,26 (шд, J=6,8 Гц, 2H), 2,21 (шд, J=8,0 Гц, 2H), 2,10-1,99 (м, 1H), 1,83 (шд, J=12,4 Гц, 2H), 1,57 (шс, 1H), 1,22 (с, 6H), 1,18 (шс, 2H), 1,12 (с, 6H), 0,93 (д, J=6,4 Гц, 6H). |
| 105 | 908,39 | 909,73 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,08 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,91 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,73 (шд, J=9,2 Гц, 2H), 7,49 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,04-6,92 (м,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|     |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|--------|--------|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |        |        |   | 3H), 6,84 (д, J=9,6 Гц, 2H), 5,11-4,91 (м, 2H), 4,32 (с, 1H), 4,05 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,87 (шд, J=12,0 Гц, 2H), 3,58-3,48 (м, 1H), 3,41-3,41 (м, 2H), 3,29-3,28 (м, 3H), 2,80 (шд, J=11,2 Гц, 3H), 2,62 (шд, J=6,4 Гц, 4H), 2,43-2,35 (м, 2H), 2,23 (шд, J=18,0 Гц, 4H), 2,09-1,91 (м, 2H), 1,83 (шс, 2H), 1,64 (с, 1H), 1,22 (с, 6H), 1,13 (с, 7H).                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 106 | 902,46 | 903,70 | A | <sup>1</sup> HЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,07 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,46 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,96 (шд, J=8,8 Гц, 2H), 6,84 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,74 (с, 2H), 5,05 (дд, J=12,8, 5,6, Гц, 1H), 4,96 (шс, 1H), 4,23 (с, 1H), 4,04 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,92-3,92 (м, 1H), 3,87 (шд, J=12,0 Гц, 2H), 3,48-3,45 (м, 1H), 3,41-3,40 (м, 2H), 3,30-3,29 (м, 3H), 2,90 (с, 1H), 2,83-2,73 (м, 2H), 2,65-2,59 (м, 2H), 2,55 (шс, 2H), 2,44 (с, 6H), 2,40-2,35 (м, 2H), 2,31-2,15 (м, 4H), 2,00 (шд, J=4,0 Гц, 1H), 1,81 (шд, J=11,6 Гц, 2H), 1,65 (шс, 1H), 1,22 (с, 6H), 1,16 (шс, 1H), 1,12 (с, 5H), 0,98 (шс, 1H). |
| 107 | 845,37 | 846,59 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,27 (шс, 1H), 7,84 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,63 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,25-7,24 (м, 1H), 7,22-7,14 (м, 2H), 7,00-6,95 (м, 1H), 6,64 (д, J=8,7 Гц, 2H), 4,99 (дд, J=12,8, 5,6 Гц, 1H), 4,31 (с, 1H), 3,75-4,04 (м, 5H), 3,44-3,41 (м, 2H), 3,19-3,17 (м, J=9,9 Гц, 2H), 2,93-2,72 (м, 7H), 2,68-2,55 (м, 2H), 2,46-2,41 (м, 2H), 2,03- 1,95 (м, 1H), 1,81-1,76 (м, 3H), 1,17 (д, J=28,2 Гц, 7H), 1,10 (д, J=28,2 Гц, 7H).                                                                                                                                                |
| 108 | 855,41 | 856,63 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,70 (с, 2H), 8,16 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,77(с, 1H), 7,72-7,11 (м, 4H), 5,97-5,95 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,98-4,88 (м, 3H), 4,74 (с, 1H), 4,16-4,14 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,08 (с, 1H), 3,72 (с, 1H), 2,96-2,73 (м, 6H), 2,38-2,01 (м, 6H), 1,94-1,92 (м, 2H), 1,66 (с, 3H), 1,42-1,43 (м, 19H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|     |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----|--------|--------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 109 | 866,43 | 867,65 | A | <sup>1</sup> H ЯМР(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,99 (с, 1H), 8,75 (с, 2H), 7,71-7,68 (д, 1H), 7,52-7,49 (д, 1H), 7,15-7,12 (м, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,72 (с, 2H), 5,13-5,08 (м, 1H), 4,82-4,73 (м, 3H), 4,40-4,19 (м, 3H), 4,04-4,00 (м, 1H), 3,61-3,56 (м, 1H), 3,00-2,73 (м, 5H), 2,62-2,51 (м, 2H), 2,43-2,22 (м, 12H), 2,08-1,72 (м, 4H), 1,31-0,81 (с, 15H).                                                                                                                                                                |
| 110 | 858,44 | 859,77 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,12 (с, 1H), 8,23 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,91-7,75 (м, 2H), 7,38 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,31-7,20 (м, 2H), 6,77 (с, 2H), 5,12 (дд, J=12,8, 5,6 Гц, 1H), 4,92 (шс, 1H), 4,54 (шд, J=12,0 Гц, 2H), 4,33 (с, 1H), 4,00 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,69 (шс, 1H), 3,01-3,07 (м, 4H), 2,64-2,53 (м, 4H), 2,44 (с, 6H), 2,32-2,15 (м, 4H), 2,11-1,98 (м, 1H), 1,87 (шд, J=10,8 Гц, 2H), 1,73 (шс, 1H), 1,23 (с, 6H), 1,14 (с, 6H), 1,09 (шд, J=11,6 Гц, 2H), 0,94 (шд, J=5,2 Гц, 6H).               |
| 111 | 845,37 | 846,59 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,08 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,79-7,62 (м, 3H), 7,37 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,07-6,95 (м, 2H), 6,94-6,83 (м, 1H), 6,50 (д, J=8,6 Гц, 2H), 5,07 (дд, J=12,5, 5,3 Гц, 1H), 4,33 (с, 1H), 4,06 (д, J=9,1 Гц, 1H), 3,78-3,61 (м, 2H), 3,48-3,32 (м, 2H), 3,24-3,12 (м, 2H), 3,04-2,98 (м, 2H), 2,89-2,81 (м, 2H), 2,76-2,70 (м, 4H), 2,69-2,59 (м, 4H), 2,58-2,47 (м, 1H), 2,41-2,20 (м, 1H), 2,07-1,97 (м, 2H), 1,75-1,55 (м, 3H), 1,22 (с, 6H), 1,13 (с, 6H). |
| 112 | 858,44 | 859,75 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,11 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,33 (м, 1H), 7,85-7,79 (м, 2H), 7,28-7,25 (м, 2H), 6,76 (с, 2H), 5,14-5,09 (м, 1H), 4,90 (м, 1H), 4,53-4,50 (м, 2H), 4,30 (с, 1H), 3,94 (д, 1H), 3,00-2,90 (м, 4H), 2,43 (м, 8H), 2,26-2,21 (м, 2H), 2,19-2,16 (м, 3H), 1,89-1,79 (м, 2H), 1,25-0,97 (м, 16H), 0,96-0,75 (м, 7H).                                                                                                                                                                 |
| 113 | 850,39 | 851,62 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> , м.д.) δ 8,83 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,81-7,76 (м, 2H), 7,58 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,00-6,98 (м, 1H), 6,92-6,90 (м, 1H), 6,85-6,80 (м, 2H), 5,24-5,19 (м, 1H), 4,75-4,69 (м, 1H), 4,57-4,47 (м, 2H), 4,43 (с, 1H), 4,32-4,28                                                                                                                                                                                                                                                      |

|     |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|--------|--------|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |        |        |   | (м, 1H), 4,16 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,08 (с, 1H), 3,80-3,69 (м, 1H), 3,01-2,85 (м, 4H), 2,41-2,19 (м, 7H), 2,01-1,93 (м, 2H), 1,76-1,65 (м, 1H), 1,62-1,50 (м, 4H), 1,28 (с, 6H), 1,23 (с, 6H), 1,20-1,08 (м, 1H), 1,00-0,98 (м, 5H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 114 | 845,37 | 846,58 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,87 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,72-7,66 (м, 3H), 7,48 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,18 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,03-6,84 (м, 5H), 5,04 (дд, J=12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,31 (с, 1H), 4,02 (д, J=9,3 Гц, 1H), 3,82 (д, J=12,6 Гц, 2H), 3,67-3,61 (м, 3H), 3,35-3,32 (м, 2H), 3,03 (с, 2H), 2,95-2,63 (м, 6H), 2,65-2,56 (м, 4H), 2,54 (с, 2H), 2,05-1,97 (м, 1H), 1,79-1,76 (м, 3H), 1,17 (д, J=31,2 Гц, 6H), 1,13 (д, J=31,2 Гц, 6H).                                                                                                                                                                        |
| 115 | 816,40 | 817,71 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,11 (с, 1H), 8,59 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,29-8,32 (м, 1H), 7,76-7,87 (м, 2H), 7,25-7,31 (м, 2H), 6,75 (с, 2H), 5,11 (дд, J=12,8, 5,2 Гц, 1H), 5,04 (к, J=5,2 Гц, 1H), 4,46 (д, J=13,2 Гц, 2H), 4,29 (с, 1H), 3,93 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,72-3,78 (м, 2H), 3,01 (дд, J=8,0, 5,2 Гц, 3H), 2,91-2,98 (м, 2H), 2,82-2,90 (м, 1H), 2,59-2,63 (м, 1H), 2,56-2,59 (м, 1H), 2,54 (с, 1H), 2,42 (с, 6H), 2,00-2,08 (м, 1H), 1,75 (д, J=12,0 Гц, 2H), 1,61-1,70 (м, 1H), 1,25 (к, J=6,6 Гц, 2H), 1,19 (с, 6H), 1,15 (д, J=6,8 Гц, 1H), 1,11 (с, 6H), 1,03-1,08 (м, 1H). |
| 116 | 876,42 | 877,75 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,11 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,82 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,64 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,18-7,31 (м, 2H), 6,67 (с, 1H), 6,57 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,11 (дд, J=13,2, 12,8 Гц, 1H), 4,93 (с, 1H), 4,49 (д, J=12,8 Гц, 2H), 4,37 (с, 1H), 3,82-4,03 (м, 4H), 3,26-3,32 (м, 3H), 2,83-3,03 (м, 4H), 2,57-2,67 (м, 4H), 2,36 (д, J=5,2 Гц, 3H), 2,16-2,28 (м, 4H), 1,99-2,10 (м, 1H), 1,84 (д, J=12,4 Гц, 4H), 1,15 (с, 6H), 1,20 (с, 6H), 1,08 (д, J=7,6 Гц, 2H).                                                                                            |
| 117 | 802,38 | 803,69 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,11 (с, 1H), 8,59 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,78-7,94 (м, 3H), 7,47 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 6,76 (с, 2H),                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|     |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|--------|--------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |        |        |   | 5,12 (дд, J=12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,31 (с, 1H), 4,24 (т, J=8,4 Гц, 2H), 3,95 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,82 (шдд, J=8,8, 5,4 Гц, 2H), 3,01-3,06 (м, 1H), 2,86-2,94 (м, 1H), 2,67-2,76 (м, 3H), 2,56-2,63 (м, 4H), 2,43 (с, 6H), 2,27-2,33 (м, 1H), 1,96-2,09 (м, 3H), 1,62-1,73 (м, 2H), 1,20 (с, 6H), 1,12 (с, 6H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 118 | 788,36 | 789,68 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,12 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,85 (м, 3H), 7,27-7,25 (м, 2H), 6,76 (м, 2H), 5,15-5,05 (м, 2H), 4,30-4,21 (м, 3H), 4,17 (с, 1H), 3,96-3,87 (м, 3H), 2,89 (м, 2H), 2,75-2,73 (м, 2H), 2,62 (м, 2H), 2,43 (м, 6H), 2,31 (м, 4H), 2,05-1,99 (м, 2H), 1,24-0,86 (м, 12H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 119 | 874,44 | 875,77 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,12 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,82 (дд, J=12,4, 8,8 Гц, 2H), 7,28-7,23 (м, 2H), 6,76 (с, 2H), 5,12 (дд, J=13,2, 5,2 Гц, 1H), 4,93 (шс, 1H), 4,49 (шд, J=13,2 Гц, 2H), 4,30 (с, 1H), 3,94 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,53-3,44 (м, 2H), 3,40 (шс, 1H), 3,24 (с, 3H), 3,00 (шт, J=11,2 Гц, 2H), 2,88 (шд, J=13,2 Гц, 1H), 2,65-2,58 (м, 3H), 2,58-2,53 (м, 2H), 2,43 (с, 6H), 2,37 (шс, 1H), 2,26 (шд, J=7,2 Гц, 2H), 2,21 (шс, 2H), 2,09-2,00 (м, 1H), 1,84 (шд, J=11,6 Гц, 2H), 1,79-1,72 (м, 1H), 1,19 (с, 6H), 1,12 (с, 6H), 1,10-0,98 (м, 2H). |
| 120 | 878,42 | 879,78 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,00 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,90 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,83 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,50 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,02-7,00 (м, 1H), 6,86-6,80 (м, 1H), 5,13-5,09 (м, 1H), 4,85-4,78 (м, 1H), 4,60-4,40 (м, 4H), 4,30-4,20 (м, 1H), 4,00-3,90 (м, 1H), 3,70-3,55 (м, 1H), 3,00-2,80 (м, 4H), 2,65-2,55 (м, 3H), 2,48-2,30 (м, 3H), 2,28-2,10 (м, 4H), 2,05-1,95 (м, 1H), 1,90-1,82 (м, 2H), 1,80-1,62 (м, 1H), 1,30-1,00 (м, 17H), 0,95-0,85 (м, 6H).                                                                                                 |
| 121 | 874,44 | 875,78 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,12 (с, 1H), 8,23 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,86-7,80 (м, 2H), 7,38 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,29-7,24 (м, 2H), 6,77 (с, 2H), 5,12 (дд,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |



|     |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|--------|--------|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |        |        |   | J=13,2, 5,2 Гц, 1H), 4,94 (шс, 1H), 4,52 (шд, J=12,0 Гц, 2H), 4,33 (с, 1H), 3,99 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,49 (шд, J=8,0 Гц, 1H), 3,40 (шс, 1H), 3,25 (с, 3H), 3,03 (шт, J=11,6 Гц, 2H), 2,98-2,78 (м, 2H), 2,65-2,61 (м, 2H), 2,57 (шс, 1H), 2,55 (с, 1H), 2,44 (с, 6H), 2,40-2,35 (м, 2H), 2,27 (шд, J=6,4 Гц, 2H), 2,22 (шд, J=8,4 Гц, 2H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,85 (шд, J=12,4 Гц, 3H), 1,23 (с, 6H), 1,14 (с, 6H), 1,08 (шс, 2H).                                                                                                                                   |
| 122 | 872,42 | 873,63 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD, м.д.) δ 8,62 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,86-7,78 (м, 2H), 7,54 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,31-7,21 (м, 2H), 6,65 (с, 1H), 6,60-6,52 (м, 1H), 5,14-5,10 (м, 1H), 4,35-4,23 (м, 3H), 4,12-4,07 (м, 3H), 3,95 (с, 3H), 3,78-3,69 (м, 1H), 3,01-2,95 (м, 1H), 2,92- 2,82 (м, 1H), 2,81-2,74 (м, 1H), 2,77-2,69 (м, 1H), 2,52-2,47 (м, 3H), 2,42-2,31 (м, 2H), 2,25-2,22 (м, 2H), 2,25-1,96 (м, 4H), 1,42-1,39 (м, 2H), 1,35-1,30 (м, 2H), 1,29 (с, 5H), 1,23 (с, 5H), 1,04 (д, J=6,6 Гц, 6H).                                        |
| 123 | 850,39 | 851,62 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,96 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,90 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,50 (д, J= 8,0 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,15-7,12 (м, 1H), 7,04-7,00 (м, 2H), 5,10-5,07 (м, 1H), 4,77-4,75 (м, 1H), 4,50-4,48 (м, 2H), 4,43-4,35 (м, 2H), 4,26-4,22 (м, 1H), 3,97-3,95 (м, 1H), 3,65-3,63 (м, 1H), 2,98-2,90 (м, 4H), 2,51-2,50 (м, 1H), 2,41-2,36 (м, 3H), 2,26-2,24 (м, 2H), 2,18-2,16 (м, 2H), 2,13-1,97 (м, 1H), 1,87-1,85 (м, 2H), 1,71 (с, 1H), 1,19-1,05 (м, 14H), 0,93-0,92 (м, 6H), |
| 124 | 894,38 | 895,62 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,10 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,93 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,82-7,78 (м, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,02 (д, J=4,8 Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 5,06 (д, J=3,9 Гц, 1H), 4,91 (с, 1H), 4,51 (д, J=9,6 Гц, 2H), 4,43 (с, 1H), 3,96-3,92 (м, 4H), 3,70-3,60 (м, 1H), 3,00-2,80 (м, 4H), 2,57-2,50 (м, 1H), 2,49-2,40 (м, 2H), 2,30-2,25 (м, 2H), 2,23-2,15 (м, 2H), 2,05 (с, 1H), 2,00 (с, 1H), 1,90-1,80 (м,                                                                                     |

|     |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|--------|--------|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |        |        |   | 2H), 1,70 (с, 1H), 1,20 (с, 6H), 1,10 (с, 6H), 1,08-1,00 (м, 2H), 0,93 (с, 6H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 125 | 806,32 | 807,54 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,10 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,93-7,68 (м, 4H), 7,50 (д, <i>J</i> =9,1 Гц, 1H), 7,40-7,25 (м, 2H), 7,19 (д, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 7,03-6,90 (м, 2H), 5,10 (дд, <i>J</i> =12,6, 5,5 Гц, 2H), 4,30 (с, 1H), 4,03 (д, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 3,45 (д, <i>J</i> =15,8 Гц, 2H), 3,21 (д, <i>J</i> =15,8 Гц, 4H), 2,85 (д, <i>J</i> =15,8 Гц, 2H), 2,55 (д, <i>J</i> =5,5 Гц, 3H), 2,33 (д, <i>J</i> =10,7 Гц, 2H), 2,05-1,46 (м, 6H), 1,39 -1,01 (с, 12H).                                                                                                                                                                                                                                           |
| 126 | 844,46 | 845,20 | D | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ м.д. 0,92 (д, <i>J</i> =6,46 Гц, 6 H) 1,11 (с, 6 H) 1,19 (с, 6 H) 1,23 (с, 3 H) 1,85 (д, <i>J</i> =13,30 Гц, 2 H) 1,91 (с, 2 H) 1,94-2,01 (м, 1 H) 2,10-2,28 (м, 4 H) 2,31-2,41 (м, 2 H) 2,43 (с, 6 H) 2,58 (д, <i>J</i> =18,19 Гц, 1 H) 2,64-2,71 (м, 1 H) 2,82-3,04 (м, 4 H) 3,50 (с, 1 H) 3,64 (шс, 1 H) 3,94 (д, <i>J</i> =8,80 Гц, 1 H) 4,20-4,33 (м, 5 H) 4,38 (д, <i>J</i> =17,22 Гц, 1 H) 4,51 (д, <i>J</i> =13,50 Гц, 2 H) 4,76 (шс, 1 H) 5,07 (дд, <i>J</i> =13,11, 4,89 Гц, 1 H) 6,76 (с, 2 H) 6,95 (дд, <i>J</i> =8,22, 1,96 Гц, 1 H) 7,00 (с, 1 H) 7,62 (д, <i>J</i> =8,41 Гц, 1 H) 7,80 (д, <i>J</i> =9,00 Гц, 1 H) 8,33 (с, 1 H) 8,60 (д, <i>J</i> =1,17 Гц, 1 H) 10,97 (с, 1 H). |
| 127 | 880,37 | 881,70 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,11 (шс, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,24 (д, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 7,91 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 7,86-7,79 (м, 2H), 7,37 (д, <i>J</i> =9,6 Гц, 1H), 7,30-7,22 (м, 3H), 7,04 (дд, <i>J</i> =8,8, 2,4 Гц, 1H), 5,12 (дд, <i>J</i> =13,2, 5,2 Гц, 1H), 4,94 (шс, 1H), 4,58-4,42 (м, 3H), 4,01 (д, <i>J</i> =9,6 Гц, 1H), 3,49 (шд, <i>J</i> =6,8 Гц, 1H), 3,25 (с, 3H), 3,10-2,96 (м, 4H), 2,87 (шд, <i>J</i> =11,2 Гц, 2H), 2,63 (шс, 2H), 2,57 (шс, 1H), 2,41-2,35 (м, 2H), 2,31-2,15 (м, 4H), 2,04 (шс, 1H), 1,85 (шд, <i>J</i> =12,4 Гц, 2H), 1,80-1,74 (м, 1H), 1,23 (с, 6H), 1,15 (с, 6H), 1,09 (шд, <i>J</i> =13,6 Гц, 2H).                                                                     |
| 128 | 857,45 | 858,78 | B | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,31 (с, 1H), 7,90 (д, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 7,80 (д, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 7,38 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 1H), 7,30-7,19 (м, 1H), 6,72 (с, 2H), 4,25 (с, 1H), 4,04 (с,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|     |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----|--------|--------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |        |        |   | 1H), 3,97 (с, 1H), 2,89 (д, J=11,9 Гц, 2H), 2,77 (с, 1H), 2,48 (с, 6H), 2,39 (д, J=6,7 Гц, 2H), 2,31 (с, 2H), 1,98 (д, J=12,6 Гц, 2H), 1,28 (д, J=3,2 Гц, 9H), 1,20 (с, 6H), 1,03 (д, J=6,6 Гц, 6H), 0,10 (с, 0H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 129 | 837,34 | 838,68 | B | <sup>1</sup> H ЯМР (400 Гц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ м.д. 11,39 (с, 1H), 7,87 (д, J=8 Гц, 1H), 7,71-7,64 (м, 3H), 7,46 (д, J=8 Гц, 1H), 7,29 (м, 2H), 7,18 (с, 1H), 6,98-6,91 (м, 3H), 4,29 (с, 1H), 4,02 (д, J=8 Гц, 1H), 3,83 (д, J=12 Гц, 2H), 3,41 (м, 3H), 3,25 (м, 4H), 2,73 (м, 3H), 2,68-2,63 (м, 2H), 2,38 (м, 1H), 2,18-2,12 (м, 5H), 1,90-1,76 (м, 7H), 1,18 (с, 7H), 1,09 (с, 5H).                                                                                                                                                                                                                          |
| 130 | 832,39 | 833,72 | B | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,63 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,86-7,79 (м, 2H), 7,54 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,32-7,21 (м, 2H), 6,65 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,58 (дд, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 5,11 (дд, J=12,6, 5,5 Гц, 1H), 4,34-4,25 (м, 3H), 4,07 (д, J=0,9 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,90 (дд, J=9,1, 5,4 Гц, 2H), 3,81 (к, J=8,1 Гц, 1H), 3,04 (с, 2H), 2,92-2,76 (м, 3H), 2,75 (с, 1H), 2,50 (д, J=11,2 Гц, 2H), 2,38 (д, J=10,4 Гц, 3H), 2,14 (с, 1H), 1,41 (д, J=12,2 Гц, 1H), 1,30 (д, J=5,4 Гц, 9H), 1,24 (с, 6H), 1,07 (д, J=6,6 Гц, 6H), 0,91 (дд, J=9,3, 6,5 Гц, 1H), 0,88 (с, 1H), 0,15-0,05 (м, 5H). |
| 131 | 830,41 | 831,74 | B | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,63 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,86-7,79 (м, 2H), 7,31-7,21 (м, 2H), 6,73 (с, 2H), 5,11 (дд, J=12,6, 5,5 Гц, 1H), 4,90 (с, 1H), 4,34-4,24 (м, 3H), 4,05 (д, J=0,9 Гц, 1H), 3,89 (дд, J=9,1, 5,3 Гц, 2H), 3,83-3,75 (м, 1H), 3,03 (с, 2H), 2,95-2,67 (м, 5H), 2,49 (с, 6H), 2,36 (т, J=10,1 Гц, 2H), 2,18-2,10 (м, 1H), 1,35 (с, 1H), 1,28 (с, 7H), 1,21 (с, 6H), 1,07 (д, J=6,6 Гц, 6H), 0,11 (с, 1H).                                                                                                                                                                |
| 132 | 858,44 | 859,77 | B | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,10 (шс, 1H), 8,56 (с, 2H), 8,34 (с, 1H), 8,09 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,29-7,20 (м, 2H), 6,75 (с, 2H), 5,10 (дд, J=5,6, 13,2 Гц, 1H), 4,93-4,85 (м, 1H), 4,28 (с, 1H), 4,03 (шд, J=12,0 Гц, 2H), 3,93 (д, J=8,8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|     |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|--------|--------|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |        |        |   | Гц, 1H), 3,71-3,69 (м, 1H), 2,98-2,81 (м, 5H), 2,60 (шс, 1H), 2,56 (с, 1H), 2,42 (с, 6H), 2,39-2,36 (м, 1H), 2,25 (шд, J=7,2 Гц, 2H), 2,18 (шс, 2H), 2,06-2,00 (м, 1H), 1,84 (шд, J=10,8 Гц, 2H), 1,62 (шс, 1H), 1,22-1,17 (м, 1H), 1,19 (с, 5H), 1,17-1,13 (м, 2H), 1,11 (с, 6H), 0,92 (д, J=6,6 Гц, 6H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 133 | 816,40 | 817,71 | В | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,14 (с, 1H), 8,76 (с, 2H), 8,41 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,90 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,46 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,74 (с, 2H), 5,14 (дд, J=12,4, 5,2 Гц, 1H), 4,99 (с, 1H), 4,21 (шс, 1H), 3,69-4,11 (м, 8H), 2,80-2,98 (м, 4H), 2,65-2,68 (м, 2H), 2,44 (с, 6H), 2,16-2,32 (м, 5H), 1,90-2,12 (м, 3H), 1,22 (с, 6H), 1,11 (с, 6H).                                                                                                                                                                                        |
| 134 | 846,41 | 847,74 | В | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,64 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,87-7,79 (м, 2H), 7,54 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,32-7,22 (м, 2H), 6,63 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,57 (дд, J=8,6, 2,2 Гц, 1H), 5,12 (дд, J=12,6, 5,5 Гц, 1H), 4,35-4,26 (м, 4H), 4,19 (к, J=6,9 Гц, 2H), 4,07 (д, J=0,9 Гц, 1H), 3,90 (дд, J=9,2, 5,3 Гц, 2H), 3,80 (к, J=8,1 Гц, 1H), 3,05 (п, J=6,8 Гц, 2H), 2,96-2,69 (м, 5H), 2,51 (с, 2H), 2,37 (т, J=10,2 Гц, 2H), 2,19-2,10 (м, 1H), 1,80-1,69 (м, 1H), 1,48 (т, J=7,0 Гц, 4H), 1,26 (д, J=21,5 Гц, 14H), 1,07 (д, J=6,6 Гц, 6H), 1,00 (т, J=7,4 Гц, 1H), 0,12 (с, 1H). |
| 135 | 912,40 | 913,75 | В | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,08 (с, 1H), 8,61 (м, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,83-7,80 (д, 1H), 7,65-7,63 (с, 1H), 6,84-6,82 (м, 2H), 6,68-6,66 (с, 1H), 6,57-6,55 (м, 1H), 5,07-5,02 (м, 1H), 4,96 (м, 1H), 4,51-4,48 (м, 2H), 4,37 (с, 1H), 3,96-3,91 (м, 7H), 3,61-3,58 (м, 1H), 3,10-2,99 (д, 2H), 3,03-2,97 (м, 2H), 2,91-2,83 (м, 3 H), 2,60-2,55 (м, 1H), 2,50-2,37 (м, 4H), 2,26-2,17 (м, 2H), 2,02-1,93 (м, 1H), 1,87-1,74 (м, 3H), 1,24-1,00 (м, 14H).                                                                                                                 |
| 136 | 914,36 | 915,71 | В | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,10 (с, 1H), 7,93-7,90 (д, 1H), 7,75-7,72 (м, 2H),                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|     |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----|--------|--------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |        |        |   | 7,52-7,50 (м, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,03-6,94 (м, 3H), 6,85-6,83 (м, 2H), 5,08-5,00 (м, 2H), 4,32 (с, 1H), 4,07 (д, 1H), 3,93-3,85 (м, 5H), 3,66-3,52 (м, 2H), 3,23 (м, 1H), 2,87-2,78 (м, 5H), 2,61 (м, 1H), 2,51-2,34 (м, 4H), 2,28-2,02 (м, 2H), 2,00-,193 (с, 1H), 1,82-1,59 (м, 3H), 1,27-1,21 (м, 7H), 1,17-1,03 (м, 7H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 137 | 916,35 | 917,70 | C | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,10 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,93-7,90 (д, 1H), 7,84-7,81 (д, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,06-7,03 (д, 1H), 6,85-6,84 (м, 2H), 5,09-4,97 (м, 2H), 4,53-4,49 (м, 2H), 4,44 (с, 1H), 3,98-3,94 (м, 4H), 3,61 (м, 2H), 3,29 (м, 1H), 3,06-2,83 (м, 5H), 2,62 (м, 1H), 2,43-2,25 (м, 5H), 2,03-2,00 (м, 1H), 1,87-1,83 (м, 3H), 1,25-1,05 (м, 15H).                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 138 | 876,41 | 877,63 | D | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,91 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,35-8,29 (м, 2H), 7,90 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,25 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 6,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,76 (шс, 1H), 4,51 (шд, J=12,4 Гц, 2H), 4,43 (с, 1H), 3,95 (шд, J=9,2 Гц, 2H), 3,69-3,60 (м, 1H), 3,25-3,14 (м, 4H), 3,02-2,83 (м, 4H), 2,73-2,62 (м, 3H), 2,54 (с, 2H), 2,40-2,30 (м, 4H), 2,24 (шд, J=6,8 Гц, 2H), 2,14 (шс, 2H), 1,85 (шд, J=8,4 Гц, 3H), 1,69 (шс, 1H), 1,55 (с, 2H), 1,47-1,32 (м, 2H), 1,19 (с, 6H), 1,12 (с, 6H), 0,92 (д, J=6,4 Гц, 6H). |
| 139 | 831,39 | 832,61 | D | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,88 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,91 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,53-7,45 (м, 2H), 7,21 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,99 (дд, J=9,2, 17,6 Гц, 4H), 6,73 (с, 1H), 4,33 (с, 1H), 4,06 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,86 (д, J=12,4 Гц, 3H), 3,32-3,29 (м, 9H), 2,80 (т, J=12,0 Гц, 3H), 2,59-2,54 (м, 4H), 2,22 (д, J=6,8 Гц, 2H), 1,81 (д, J=10,3 Гц, 4H), 1,55-1,47 (м, 2H), 1,45-1,31 (м, 2H), 1,25-1,17 (с, 8H), 1,13 (с, 6H)                                                                                                                                                                             |

|     |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----|--------|--------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 140 | 768,30 | 769,52 | D | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,05-1,08 (м, 7H), 1,13 (с, 6H), 1,26-2,88 (м, 10H), 1,92-2,12 (м, 3H), 2,45-2,65 (м, 2H), 2,74-2,95 (м, 1H), 3,85-3,89 (м, 1H), 4,10-4,34 (м, 4H), 4,95-5,13 (м, 1H), 6,58-6,60 (м, 1H), 6,94-6,97 (м, 1H), 7,16-7,22 (м, 2H), 7,27-7,30 (м, 1H), 7,31-7,37 (м, 1H), 7,75-7,87 (м, 3H), 11,03 (с, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 141 | 876,41 | 877,64 | D | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,91 (с, 1H), 8,60 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,90 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,80 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=2,0, 7,6 Гц, 1H), 7,34-7,27 (м, 1H), 7,26-7,20 (м, 2H), 7,13 (дд, J=2,4, 8,4 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,51 (д, J=12,8 Гц, 2H), 4,43 (с, 1H), 3,95 (д, J=8,8 Гц, 2H), 3,82-3,58 (м, 1H), 2,98 (т, J=12,4 Гц, 3H), 2,74-2,68 (м, 1H), 2,57-2,52 (м, 4H), 2,30-2,10 (м, 4H), 1,91-1,81 (м, 3H), 1,75 (с, 1H), 1,60-1,48 (м, 2H), 1,42-1,30 (м, 2H), 1,19 (с, 6H), 1,13 (с, 6H), 1,10-1,04 (м, 2H), 1,00-0,91 (м, 6H). |
| 142 | 835,35 | 836,56 | D | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,36-10,30 (д, J=18 Гц, 1H), 7,93-7,90 (д, J=9 Гц, 1H), 7,76-7,69 (м, 3H), 7,54-7,51 (д, J=9 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,36-7,30 (д, J=18 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,22-6,96 (м, 3H), 5,30-5,24 (м, 1H), 4,36 (с, 1H), 4,08-4,05 (д, J=9 Гц, 1H), 3,89-3,85 (д, J=18 Гц, 2H), 3,54 (с, 5H), 3,47 (с, 3H), 3,21- 2,80 (м, 1H), 2,76- 2,55 (м, 3H), 2,27-2,02 (м, 4H), 1,89-1,81 (м, 3H), 0,93 (м, 14H).                                                                                                                                                                                          |
| 143 | 816,40 | 817,72 | D | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,14 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,89 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,46 (шд, J=8,0 Гц, 1H), 6,76 (с, 2H), 5,13 (дд, J=12,8, 5,2 Гц, 1H), 4,95-5,05 (м, 1H), 4,30 (с, 1H), 3,95 (шд, J=9,2 Гц, 2H), 3,55-3,77 (м, 6H), 2,78-3,04 (м, 3H), 2,54-2,70 (м, 3H), 2,43 (с, 6H), 2,17-2,40 (м, 4H), 1,99-2,10 (м, 3H), 1,88-1,99 (м, 1H), 1,20 (с, 6H), 1,12 (с, 6H).                                                                                                                                                            |
| 144 | 962,49 | 963,85 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,12 (с, 1H), 8,76 (с, 2H), 8,14 (с, 1H), 7,84 (д,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|     |         |         |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----|---------|---------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |         |         |   | J=8,0 Гц, 1H), 7,70 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,22-7,30 (м, 2H), 6,74 (с, 2H), 5,12 (дд, J=13,2, 5,6 Гц, 1H), 4,94 (с, 1H), 4,75 (д, J=11,6 Гц, 2H), 4,19 (с, 1H), 4,02 (д, J=9,6 Гц, 1H), 3,46-3,51 (м, 8H), 3,40-3,42 (м, 3H), 3,22 (с, 3H), 2,81-3,04 (м, 4H), 2,60-2,67 (м, 2H), 2,52-2,59 (м, 2H), 2,43 (с, 6H), 2,38-2,40 (м, 1H), 2,18-2,29 (м, 4H), 2,00-2,07 (м, 1H), 1,76-1,88 (м, 3H), 1,22 (с, 6H), 1,11 (с, 6H), 0,99-1,06 (м, 2H).                                                                                                                                                                                                                 |
| 145 | 1006,52 | 1007,88 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,10 (с, 1H), 8,75 (с, 2H), 8,16 (с, 1H), 7,82 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,68 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,21-7,29 (м, 2H), 6,72 (с, 2H), 5,11 (дд, J=13,2, 5,2 Гц, 1H), 4,92 (с, 1H), 4,74 (д, J=12,4 Гц, 2H), 4,18 (с, 1H), 4,02 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,47-3,51 (м, 10H), 3,43-3,47 (м, 3H), 3,38-3,42 (м, 3H), 3,22 (с, 3H), 2,83-3,05 (м, 3H), 2,52-2,67 (м, 4H), 2,42 (с, 6H), 2,35-2,39 (м, 1H), 2,15-2,30 (м, 4H), 1,98-2,08 (м, 1H), 1,71-1,88 (м, 3H), 1,21 (с, 6H), 1,10 (с, 6H), 0,96-1,07 (м, 2H).                                                                                               |
| 146 | 872,46  | 873,59  | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,19-11,04 (м, 1H), 9,24-8,81 (м, 1H), 8,43-8,28 (м, 1H), 7,99-7,71 (м, 2H), 7,47-7,09 (м, 2H), 6,78-6,59 (м, 2H), 5,15-5,06 (м, 1H), 4,84-4,64 (м, 2H), 4,31-4,04 (м, 2H), 4,01-4,90 (м, 1H), 2,84 (д, J=16,8 Гц, 8H), 2,44-2,38 (м, 9H), 2,21-1,57 (м, 6H), 1,38-1,33 (м, 3H), 1,31-1,26 (м, 2H), 1,26-0,99 (м, 18H).                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 147 | 844,42  | 845,74  | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,10 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,83 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,64 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,47 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,29-7,23 (м, 2H), 6,95 (д, J=9,2 Гц, 2H), 6,64 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,54 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 5,11 (дд, J=12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,94 (шс, 1H), 4,27 (с, 1H), 4,05 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,86 (шд, J=12,8 Гц, 2H), 3,42 (шс, 2H), 2,91-2,85 (м, 1H), 2,78 (шт, J=11,6 Гц, 2H), 2,61 (шс, 1H), 2,57 (шс, 1H), 2,55 (шд, J=7,2 Гц, 2H), 2,41-2,33 (м, 2H), 2,24-2,17 (м, 4H), 2,09-2,00 (м, 1H), 1,81 (шд, J=11,6 Гц, 2H), 1,64 (шс, 1H), 1,22 (с, 6H), |

|     |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----|--------|--------|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |        |        |   | 1,16 (шс, 1H), 1,14 (с, 6H), 0,92 (т, J=7,2 Гц, 3H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 148 | 844,42 | 845,55 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,81 (дд, J=8,3, 1,6 Гц, 3H), 7,53 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,27 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 6,73 (с, 2H), 5,12 (дд, J=12,6, 5,5 Гц, 1H), 4,30 (д, J=14,0 Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 4,15 (д, J=0,9 Гц, 1H), 3,90 (дд, J=11,4, 3,1 Гц, 1H), 3,77-3,69 (м, 1H), 3,68-3,60 (м, 1H), 3,60-3,46 (м, 2H), 3,37 (с, 0H), 3,13 (д, J=7,0 Гц, 1H), 2,95-2,82 (м, 1H), 2,81-2,63 (м, 3H), 2,55 (дд, J=12,9, 3,8 Гц, 1H), 2,49 (с, 6H), 2,49-2,40 (м, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,35 (с, 1H), 1,29 (д, J=1,5 Гц, 7H), 1,24 (с, 6H), 0,12 (с, 0H). |
| 149 | 894,48 | 895,82 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,08 (с, 1H), 7,75-7,72 (м, 2H), 7,66-7,64 (м, 1H), 7,50-7,48 (м, 1H), 6,97-6,94 (м, 2H), 6,86-6,81 (м, 2H), 6,63 (м, 1H), 6,55-6,52 (м, 1H), 5,07-5,04 (м, 1H), 5,02-4,92 (м, 1H), 4,27 (с, 1H), 4,06-4,04 (м, 1H), 3,90-3,87 (м, 2H), 3,67-3,65 (м, 1H), 2,93-2,50 (м, 4H), 2,49-2,08 (м, 5H), 2,02-1,98 (м, 2H), 1,84-1,81 (м, 2H), 1,57 (м, 1H), 1,22 (м, 8H), 1,15 (м, 8H), 0,94-0,92 (м, 6H).                                                                                                                                                         |
| 150 | 858,43 | 859,76 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,13 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,85 -7,48 (м, 4H), 7,28 (м, 2H), 6,98 (м, 2H), 6,74 (м, 2H), 5,12-5,00 (м, 2H), 4,23 (м, 2H), 4,04 (м, 2H), 3,83-3,77 (м, 2H), 3,07-2,75 (м, 10H), 2,44 (м, 10H), 2,05-1,94 (м, 4H), 1,53 (м, 3H), 1,22-1,13 (м, 11H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 151 | 844,42 | 845,54 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,81 (дд, J=8,3, 1,4 Гц, 3H), 7,53 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,27 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 6,73 (с, 2H), 5,12 (дд, J=12,6, 5,4 Гц, 1H), 4,30 (д, J=13,9 Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,90 (д, J=8,7 Гц, 1H), 3,71 (с, 1H), 3,65 (д, J=8,9 Гц, 1H), 3,61-3,46 (м, 2H), 3,37 (с, 1H), 3,13 (д, J=6,9 Гц, 1H), 2,81-2,67 (м, 3H), 2,65 (с, 1H), 2,55 (д, J=12,5 Гц, 1H), 2,49 (с, 6H), 2,49-2,40 (м, 3H), 2,33 (с, 4H), 2,18 (с, 3H), 2,14 (с, 1H), 1,33-1,27 (м, 7H), 1,24 (с, 6H), 0,12                                           |



|     |         |         |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----|---------|---------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |         |         |   | (с, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 152 | 842,44  | 843,77  | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,81-7,70 (м, 3H), 7,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,28 (дт, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,73 (с, 2H), 5,12 (ддд, J=12,4, 5,4, 1,4 Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 4,13 (д, J=0,8 Гц, 1H), 3,86 (д, J=12,4 Гц, 2H), 3,02 (с, 1H), 2,95-2,86 (м, 1H), 2,86-2,73 (м, 3H), 2,77-2,69 (м, 1H), 2,49 (с, 6H), 2,32 (д, J=8,9 Гц, 5H), 2,18-2,08 (м, 1H), 2,08-1,92 (м, 1H), 1,92-1,77 (м, 2H), 1,74 (д, J=10,0 Гц, 2H), 1,30 (д, J=2,6 Гц, 6H), 1,25 (с, 1H), 1,23 (с, 6H).                                        |
| 153 | 889,48  | 890,82  | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,08 (с, 1H), 7,74-7,72 (м, 2H), 7,48-7,46 (м, 1H), 6,97-6,94 (м, 2H), 6,86-6,81 (м, 2H), 6,73 (с, 2H), 5,07-5,02 (м, 1H), 4,92 (м, 1H), 4,22 (м, 1H), 4,05-4,02 (м, 1H), 3,90-3,87 (м, 2H), 3,69-3,65 (м, 1H), 2,95-2,81 (м, 2H), 2,79-2,68 (м, 2H), 2,58-2,54 (м, 2H), 2,33 (м, 7H), 2,26-2,21 (м, 2H), 2,18-2,12 (м, 2H), 2,00-1,98 (м, 1H), 1,84-1,81 (м, 2H), 1,57 (м, 1H), 1,28 (м, 7H), 1,15 (м, 8H), 0,96 (м, 6H).                                                                                     |
| 154 | 842,44  | 843,76  | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,81 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,37 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,9 Гц, 2H), 6,73 (с, 2H), 5,12 (дд, J=12,6, 5,4 Гц, 1H), 5,06 (с, 1H), 4,25 (с, 1H), 4,12 (с, 1H), 3,92 (д, J=12,7 Гц, 2H), 3,12 (с, 1H), 2,88 (с, 1H), 2,87-2,76 (м, 2H), 2,73 (д, J=9,7 Гц, 1H), 2,49 (с, 6H), 2,33 (д, J=11,6 Гц, 6H), 2,13 (с, 3H), 1,91 (д, J=13,5 Гц, 4H), 1,78 (с, 1H), 1,63 (т, J=10,7 Гц, 1H), 1,32 (д, J=10,0 Гц, 3H), 1,29 (с, 6H), 1,22 (с, 6H), 0,11 (с, 1H). |
| 155 | 1050,54 | 1051,92 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,11 (с, 1H), 8,74 (с, 2H), 8,18 (с, 1H), 7,83 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,18-7,33 (м, 2H), 6,73 (с, 2H), 5,11 (дд, J=12,8, 5,6 Гц, 1H), 4,92 (с, 1H), 4,74 (шд, J=12,0 Гц, 2H), 4,18 (с, 1H), 4,01 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,47-3,51 (м, 15H), 3,43-3,46 (м, 5H), 3,22 (с, 3H), 2,82-3,02 (м, 3H), 2,59-2,65                                                                                                                                                                                      |

|     |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----|--------|--------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |        |        |   | (м, 2H), 2,51-2,57 (м, 2H), 2,42 (с, 6H), 2,35-2,38 (м, 1H), 2,15-2,28 (м, 4H), 1,98-2,08 (м, 1H), 1,72-1,88 (м, 3H), 1,21 (с, 6H), 1,10 (с, 6H), 0,96-1,05 (м, 2H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 156 | 830,37 | 831,70 | D | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,91 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,49 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,30 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,97-6,95 (м, 3H), 4,67-4,56 (м, 2H), 4,32 (с, 1H), 4,05 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,88-3,85 (м, 2H), 3,40-3,36 (м, 4H), 3,20-3,16 (м, 4H), 3,00-2,95 (м, 1H), 2,79-2,73 (м, 5H), 2,23-2,21 (м, 2H), 1,82-1,79 (м, 3H), 1,22-1,13 (м, 14H).                                                  |
| 157 | 814,41 | 815,73 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,12 (с, 1H), 7,86-7,83 (м, 1H), 7,74-7,71 (м, 2H), 7,51-7,48 (м, 1H), 7,29-7,26 (м, 2H), 6,97-6,94 (м, 2H), 6,73 (с, 2H), 5,15-5,11 (м, 1H), 4,95 (м, 1H), 4,22 (с, 1H), 4,05-4,01 (м, 1H), 3,94-3,90 (м, 2H), 3,46 (м, 2H), 2,89-2,71 (м, 4H), 2,43 (м, 5H), 2,18-2,12 (м, 3H), 2,08-2,01 (м, 4H), 1,66-1,53 (м, 4H), 1,22 (м, 8H), 1,12 (м, 7H).                                                              |
| 158 | 900,45 | 901,78 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,07 (с, 1H), 8,58 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,77-7,84 (м, 2H), 6,85 (д, J=12,4 Гц, 2H), 6,75 (с, 2H), 5,05 (дд, J=12,4, 5,2 Гц, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,29 (с, 1H), 4,18 (с, 2H), 4,06 (с, 2H), 3,87-3,97 (м, 4H), 3,59-3,81 (м, 2H), 2,77-3,06 (м, 4H), 2,53-2,65 (м, 3H), 2,42 (с, 6H), 2,21-2,35 (м, 4H), 1,86-2,10 (м, 4H), 1,18 (с, 6H), 1,11 (с, 6H), 0,97 (д, J=6,0 Гц, 6H).                                       |
| 159 | 891,46 | 892,80 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,08 (с, 1H), 7,75-7,73 (м, 2H), 7,66-7,64 (м, 1H), 7,51-7,49 (м, 1H), 6,97-6,95 (м, 2H), 6,86-6,82 (м, 2H), 6,64 (м, 1H), 6,55-6,53 (м, 1H), 5,05-5,04 (м, 1H), 4,92 (м, 1H), 4,27 (м, 1H), 4,06-4,04 (м, 1H), 3,91 (м, 6H), 3,67-3,65 (м, 1H), 2,92 (м, 2H), 2,76 (м, 3H), 2,51 (м, 2H), 2,34-2,25 (м, 4H), 2,08-2,00 (м, 1H), 1,84-1,82 (м, 2H), 1,60-1,58 (м, 1H), 1,28 (м, 7H), 1,15 (м, 7H), 0,94 (м, 6H). |

|     |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|--------|--------|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 160 | 856,45 | 857,59 | A | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,07-9,35 (м, 1 H), 7,85-7,81 (м, 1 H), 7,75-7,70 (м, 2 H), 7,47 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,28-7,23 (м, 2 H), 6,95 (д, J=9,2 Гц, 2 H), 6,73 (с, 2 H), 5,10 (дд, J=12,8, 5,2 Гц, 1 H), 4,90 (т, J=6,4 Гц, 1 H), 4,22 (с, 1 H), 4,03 (д, J=9,2 Гц, 1 H), 3,88 (д, J=12,8 Гц, 2 H), 3,69-3,63 (м, 1 H), 3,49 (с, 1 H), 2,94-2,83 (м, 2 H), 2,80-2,58 (м, 4 H), 2,43 (с, 6 H), 2,25 (д, J=7,2 Гц, 2 H), 2,22-2,15 (м, 2 H), 2,05 (с, 2 H), 1,82 (д, J=12,4 Гц, 2 H), 1,56 (с, 1 H), 1,23-1,21 (м, 6 H), 1,19-1,13 (м, 2 H), 1,11 (с, 6 H) 0,92 (д, J=6,4 Гц, 6 H). |
| 161 | 842,44 | 843,77 | A | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,81 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,78-7,71 (м, 2H), 7,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 7,04-6,97 (м, 2H), 6,73 (с, 2H), 5,12 (дд, J=12,6, 5,5 Гц, 1H), 5,06 (с, 1H), 4,25 (д, J=0,9 Гц, 1H), 4,13 (д, J=0,9 Гц, 1H), 3,92 (д, J=12,6 Гц, 2H), 3,13 (с, 1H), 2,96-2,81 (м, 2H), 2,81-2,66 (м, 2H), 2,49 (с, 6H), 2,33 (д, J=10,8 Гц, 6H), 2,18-2,09 (м, 1H), 2,05 (с, 0H), 1,93 (дд, J=17,2, 13,1 Гц, 3H), 1,91 (с, 2H), 1,79 (с, 2H), 1,70-1,58 (м, 1H), 1,38-1,29 (м, 3H), 1,29 (с, 6H), 1,23 (с, 6H).                                      |
| 162 | 842,44 | 843,64 | A | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,10 (с, 1H), 7,83-7,82 (м, 1H), 7,73-7,71 (м, 2H), 7,47-7,43 (м, 2H), 7,37-7,35 (м, 1H), 6,93-6,91 (м, 2H), 6,72 (с, 2H), 5,13-5,10 (м, 1H), 4,30 (м, 1H), 4,22-4,17 (м, 2H), 4,04-4,02 (м, 1H), 3,81 (м, 2H), 2,93-2,86 (м, 2H), 2,77-2,71 (м, 3H), 2,61-2,56 (м, 2H), 2,43 (м, 6H), 2,22 (м, 2H), 2,08 (м, 2H), 1,83-1,66 (м, 5H), 1,52 (м, 3H), 1,36-1,27 (м, 1H), 1,22 (м, 6H), 1,12 (м, 8H).                                                                                                                                                       |
| 163 | 870,44 | 871,77 | A | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,12 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,21 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,81-7,88 (м, 2H), 7,24-7,33 (м, 2H), 6,85 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,77 (с, 2H), 5,13 (дд, J=12,8, 5,2 Гц, 1H), 4,92 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,32 (с, 1H), 4,13-4,22 (м, 2H), 4,03-4,10 (м, 2H), 3,98 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,52-3,85 (м, 1H), 2,79-3,05 (м, 3H), 2,53-2,65 (м,                                                                                                                                                                                                                                   |

|     |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----|--------|--------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |        |        |   | 2H), 2,43 (с, 6H), 2,33-2,42 (м, 4H), 2,26-2,31 (м, 2H), 2,16-2,24 (м, 2H), 2,01-2,11 (м, 1H), 1,86-1,95 (м, 2H), 1,22 (с, 6H), 1,13 (с, 6H), 0,93 (д, J=6,8 Гц, 6H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 164 | 888,44 | 889,72 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,06 (с, 1H), 7,73 (м, 2H), 7,46 (м, 1H), 6,96-6,72 (м, 7H), 5,03-4,96 (м, 2H), 4,22 (м, 1H), 4,02-3,92 (м, 5H), 3,59-3,52 (м, 6H), 3,04-2,87 (м, 6H), 2,42 (м, 6H), 2,14 (м, 5H), 1,99-1,91 (м, 3H), 1,69-1,50 (м, 3H), 1,21 (м, 6H), 1,11 (м, 6H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 165 | 858,43 | 859,70 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,08 (с, 1H), 7,73 (м, 2H), 7,47 (м, 1H), 6,95 (м, 2H), 6,83 (м, 2H), 6,73 (м, 2H), 5,04 (м, 1H), 4,95 (м, 1H), 4,21 (м, 1H), 4,03 (м, 1H), 3,93 (м, 5H), 3,75-3,64 (м, 2H), 2,93-2,81 (м, 1H), 2,80-2,69 (м, 3H), 2,60-2,54 (м, 2H), 2,43 (м, 8H), 2,25-2,18 (м, 2H), 2,04-1,93 (м, 1H), 1,68 (м, 2H), 1,54-1,44 (м, 2H), 1,21 (м, 7H), 1,12 (м, 6H), 0,98 (м, 3H).                                                                                                                                                                                                       |
| 166 | 842,44 | 843,77 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,12 (с, 1H), 7,83 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,47 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 6,94 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,74 (с, 2H), 5,12 (дд, J=12,8, 5,4 Гц, 1H), 5,02 (с, 1H), 4,23 (с, 1H), 4,04 (д, J=9,1 Гц, 1H), 3,83 (д, J=12,4 Гц, 2H), 2,89 (с, 1H), 2,85 (т, J=7,4 Гц, 1H), 2,76 (т, J=12,0 Гц, 2H), 2,64-2,51 (м, 2H), 2,44 (с, 6H), 2,42-2,33 (м, 1H), 2,17 (д, J=9,2 Гц, 5H), 2,08-2,00 (м, 1H), 1,91 (дт, J=13,6, 6,5 Гц, 0H), 1,85-1,74 (м, 2H), 1,68-1,58 (м, 1H), 1,22 (с, 7H), 1,14 (с, 2H), 1,12 (с, 6H). |
| 167 | 815,40 | 816,62 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,08 (с, 1H), 7,79-7,77 (м, 2H), 7,68 (м, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,23 (м, 1H), 7,01-6,98 (м, 2H), 6,73 (с, 2H), 5,05 (м, 1H), 4,22 (м, 1H), 4,05-4,03 (м, 1H), 3,95 (м, 1H), 3,77 (м, 2H), 3,65 (м, 2H), 3,46 (м, 4H), 3,32 (м, 2H), 2,94-2,72 (м, 2H), 2,67-2,60 (м, 6H), 2,43 (м, 7H), 2,04 (м, 1H), 1,22 (м, 6H), 1,12 (м, 6H).                                                                                                                                                                                                                               |

|     |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|--------|--------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 168 | 842,44 | 843,77 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,10 (с, 1H), 7,83 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,45 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,29-7,23 (м, 2H), 6,95 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,73 (с, 2H), 5,11 (дд, J=12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,94 (шс, 1H), 4,22 (с, 1H), 4,03 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,86 (шд, J=12,4 Гц, 2H), 3,43 (шс, 2H), 2,89 (шдд, J=5,2, 3,0 Гц, 1H), 2,78 (шт, J=11,2 Гц, 2H), 2,61 (шд, J=2,4 Гц, 1H), 2,57 (шс, 1H), 2,54 (шд, J=6,4 Гц, 2H), 2,43 (с, 6H), 2,40-2,33 (м, 2H), 2,24-2,17 (м, 4H), 2,09-2,00 (м, 1H), 1,81 (шд, J=11,2 Гц, 2H), 1,64 (шс, 1H), 1,21 (с, 6H), 1,16 (шс, 1H), 1,12 (с, 6H), 0,92 (т, J=7,2 Гц, 3H). |
| 169 | 872,45 | 873,78 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,09 (с, 1H), 9,96 (с, 1H), 7,76 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,50 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,00 (д, J=9,2 Гц, 2H), 6,87 (с, 2H), 6,73 (с, 2H), 4,93-5,26 (м, 2H), 4,23 (с, 1H), 4,08-4,17 (м, 1H), 4,03 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,86-3,98 (м, 6H), 3,77 (д, J=17,2 Гц, 1H), 3,16 (с, 2H), 2,78-3,04 (м, 7H), 2,55-2,72 (м, 2H), 2,43 (с, 6H), 2,00 (д, J=11,2 Гц, 3H), 1,84 (д, J=11,2 Гц, 1H), 1,26-1,36 (м, 2H), 1,18-1,23 (м, 9H), 1,12 (с, 6H).                                                                                                                                                          |
| 170 | 902,46 | 903,73 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,17-9,31 (м, 1H), 7,76 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,48 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,99 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,74 (с, 2H), 4,97-5,18 (м, 2H), 4,17-4,30 (м, 2H), 4,04 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,88-3,94 (м, 2H), 3,65 (д, J=4,8 Гц, 2H), 3,35 (с, 4H), 3,24-3,29 (м, 1H), 3,05-3,11 (м, 1H), 2,81-3,00 (м, 6H), 2,63 (д, J=2,8 Гц, 1H), 2,58 (с, 1H), 2,44 (с, 6H), 2,00-2,08 (м, 1H), 1,86-1,95 (м, 1H), 1,76-1,85 (м, 1H), 1,55-1,59 (м, 1H), 1,36-1,40 (м, 2H), 1,26-1,34 (м, 2H), 1,22 (с, 6H), 11,10 (с, 1H), 1,09-1,17 (м, 6H).                                  |
| 171 | 815,40 | 816,62 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,09 (с, 1H), 7,79-7,67 (м, 2H), 7,56-7,53 (м, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,28-7,25 (м, 1H), 7,00-6,98 (м, 2H), 6,73 (с, 2H), 5,096-5,06 (м, 1H), 4,25-4,22 (м, 1H), 4,06-3,84 (м, 3H), 3,77-3,57 (м, 5H), 3,07-2,73 (м, 3H), 2,60 (м,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|     |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|--------|--------|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |        |        |   | 5H), 2,43 (м, 7H), 2,07-1,89 (м, 2H), 1,22 (м, 9H), 1,12 (м, 7H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 172 | 828,42 | 829,54 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,79 (дд, J=8,3, 3,3 Гц, 1H), 7,76-7,69 (м, 2H), 7,43 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,36-7,29 (м, 1H), 7,01-6,93 (м, 2H), 6,73 (с, 2H), 5,13 (дд, J=12,7, 5,4 Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 4,19-4,11 (м, 2H), 4,08 (дд, J=9,6, 5,4 Гц, 1H), 3,87 (т, J=12,4 Гц, 2H), 3,24 (дд, J=9,2, 4,8 Гц, 1H), 2,96 (с, 1H), 2,91-2,66 (м, 5H), 2,49 (с, 6H), 2,41 (дд, J=12,1, 4,5 Гц, 1H), 2,34 (т, J=8,3 Гц, 1H), 2,18-2,05 (м, 1H), 2,02 (д, J=26,7 Гц, 1H), 1,91-1,83 (м, 1H), 1,83-1,72 (м, 1H), 1,36 (т, J=5,8 Гц, 1H), 1,31 (с, 2H), 1,29 (с, 5H), 1,23 (с, 6H). |
| 173 | 828,42 | 829,75 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,11 (с, 1H), 7,83-7,69 (м, 3H), 7,49-7,46 (м, 1H), 7,23 (м, 2H), 6,94-6,91 (м, 2H), 6,71 (с, 2H), 5,11-5,08 (м, 1H), 4,91 (м, 1H), 4,20 (м, 1H), 4,02-3,87 (м, 3H), 3,68 (м, 2H), 2,86-2,49 (м, 5H), 2,20 (м, 8H), 2,04-1,81 (м, 4H), 1,68-1,44 (м, 4H), 1,19-1,09 (м, 13H), 0,96 (м, 4H).                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 174 | 858,43 | 859,57 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,12 (с, 1H), 7,84 (м, 1H), 7,74-7,72 (м, 2H), 7,44 (м, 2H), 7,34 (м, 1H), 6,94-6,92 (м, 2H), 6,74 (м, 2H), 5,12 (м, 1H), 4,23 (м, 3H), 4,04 (м, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,74-3,41 (м, 4H), 2,96-2,65 (м, 6H), 2,43 (м, 5H), 2,25-1,96 (м, 5H), 1,88 (м, 2H), 1,72 (м, 2H), 1,24-1,12 (м, 16H)                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 175 | 870,44 | 871,77 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,12 (с, 1H), 8,58 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,79-7,90 (м, 3H), 7,24-7,33 (м, 2H), 6,76 (с, 2H), 5,13 (дд, J=12,8, 5,2 Гц, 1H), 4,87-4,98 (м, 1H), 4,30 (с, 1H), 4,15-4,21 (м, 2H), 4,03-4,10 (м, 2H), 3,94 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,49-3,79 (м, 1H), 2,84-2,96 (м, 3H), 2,54-2,64 (м, 2H), 2,43 (с, 6H), 2,34-2,42 (м, 4H), 2,26-2,31 (м, 2H), 2,16-2,24 (м, 2H), 2,01-2,10 (м, 1H), 1,84-1,92 (м, 2H), 1,19 (с, 6H), 1,12 (с, 6H), 0,90-0,96 (м, 6H).                                                                                    |
| 176 | 830,40 | 831,63 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,83 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,54                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|     |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|--------|--------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |        |        |   | (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,30 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 6,65 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,58 (дд, J=8,7, 2,2 Гц, 1H), 6,50 (д, J=8,7 Гц, 2H), 5,12 (дд, J=12,6, 5,4 Гц, 1H), 4,28 (с, 1H), 4,18-4,11 (м, 1H), 4,05 (т, J=7,6 Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,82 (с, 1H), 3,63 (дд, J=7,5, 5,2 Гц, 2H), 3,37 (с, 1H), 3,08 (с, 1H), 2,96-2,82 (м, 1H), 2,81-2,71 (м, 1H), 2,53 (с, 2H), 2,38 (с, 2H), 2,14 (с, 1H), 1,30 (с, 7H), 1,25 (с, 6H), 1,08 (д, J=6,7 Гц, 6H).                            |
| 177 | 846,44 | 847,77 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,08 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,88-7,85 (м, 1H), 7,66-7,63 (м, 1H), 7,52-7,50 (м, 1H), 7,40-7,38 (м, 1H), 7,08-7,05 (м, 1H), 6,67-6,60 (с, 1H), 6,57 (м, 1H), 5,13-5,10 (м, 1H), 4,99 (м, 1H), 4,55-4,51 (м, 2H), 4,47-4,41 (м, 3H), 4,27-4,24 (м, 2H), 3,98-3,91 (м, 3H), 3,18-3,00 (м, 4H), 2,88-2,72 (м, 4H), 2,67 (м, 1H), 2,42-2,31 (м, 1H), 2,06-1,87 (м, 6H), 1,47-1,42 (м, 1H), 1,24-1,01 (м, 18H), 0,86 (м, 1H). |
| 178 | 801,37 | 802,51 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,12 (с, 1H), 7,85-7,83 (м, 1H), 7,75-7,73 (м, 2H), 7,51-7,49 (м, 1H), 7,28-7,21 (м, 2H), 6,98-6,96 (м, 2H), 6,55 (с, 2H), 5,14-5,05 (м, 2H), 4,42-4,39 (м, 1H), 4,22 (с, 1H), 4,04-4,02 (м, 1H), 3,69-3,66 (м, 2H), 3,07-2,94 (м, 2H), 2,93-2,81 (м, 1H), 2,64-2,53 (м, 1H), 2,46-2,37 (м, 9H), 2,07-1,83 (м, 4H), 1,45 (м, 2H), 1,21 (м, 7H), 1,13 (м, 7H).                                                                         |
| 179 | 928,41 | 929,76 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> +D <sub>2</sub> O) δ 8,75 (с, 2H), 7,73 (м, 1H), 6,84 (м, 2H), 6,73 (с, 2H), 5,36-5,18 (м, 1H), 5,07 (м, 1H), 4,74 (м, 2H), 4,54-4,41 (м, 2H), 4,17 (с, 1H), 4,02-3,93 (м, 5H), 3,12-2,85 (м, 4H), 2,43 (м, 7H), 2,35-2,18 (м, 2H), 2,11-1,96 (м, 3H), 1,87-1,65 (м, 2H), 1,45-1,11 (м, 16H).                                                                                                                                              |
| 180 | 957,50 | 958,84 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,06 (с, 1H), 7,73 (д, J=8,80 Гц, 2H), 7,45 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,95 (д, J=9,2 Гц, 2H), 6,83 (дд, J=10,8, 1,65 Гц, 2H), 6,73 (с, 2H),                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|     |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|--------|--------|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |        |        |   | 5,04 (дд, J=12,8, 5,6 Гц, 1 Н), 4,95 (с, 1 Н), 4,22 (с, 1 Н), 4,03 (д, J=9,2 Гц, 1 Н), 3,93 (с, 3 Н), 3,86 (д, J=12,4 Гц, 2 Н), 3,43-3,63 (м, 4 Н), 2,73-2,99 (м, 4 Н), 2,54-2,62 (м, 4 Н), 2,43 (с, 6 Н), 2,32-2,41 (м, 8 Н), 2,16-2,27 (м, 4 Н), 1,95-2,04 (м, 1 Н), 1,75-1,87 (м, 2 Н), 1,65 (с, 1 Н), 1,21 (с, 6 Н), 1,12 (с, 8 Н).                                                                                                                                                                                                                           |
| 181 | 908,50 | 909,84 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,09 (с, 1Н), 7,74 (м, 2Н), 7,47 (м, 1Н), 6,96-6,73 (м, 6Н), 5,06-4,96 (м, 2Н), 4,23-3,86 (м, 5Н), 3,00-2,62 (м, 8Н), 2,43-2,12 (м, 11Н), 2,02-1,63 (м, 5Н), 1,21-1,12 (м, 15Н).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 182 | 830,40 | 831,72 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,81 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 7,73 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,47 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 7,34 (дд, J=8,3, 2,2 Гц, 1Н), 6,99 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 6,73 (с, 2Н), 5,12 (дд, J=12,6, 5,5 Гц, 1Н), 4,33 (т, J=5,3 Гц, 2Н), 4,24 (с, 1Н), 4,12 (с, 1Н), 3,78 (т, J=4,9 Гц, 2Н), 3,53 (с, 1Н), 3,21 (т, J=11,3 Гц, 2Н), 2,92-2,73 (м, 3Н), 2,58 (с, 2Н), 2,47 (д, J=8,8 Гц, 7Н), 2,14 (с, 1Н), 2,04 (д, J=13,0 Гц, 2Н), 1,75-1,64 (м, 2Н), 1,29 (д, J=6,9 Гц, 8Н), 1,22 (с, 6Н), 0,11 (с, 1Н).                              |
| 183 | 829,42 | 830,64 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,08 (с, 1Н), 7,81-7,79 (м, 3Н), 7,69 (м, 1Н), 7,46-7,43 (м, 2Н), 7,34 (м, 1Н), 7,26 (м, 1Н), 6,74 (м, 2Н), 5,08 (м, 1Н), 4,23 (м, 2Н), 4,06 (м, 1Н), 3,77 (м, 1Н), 3,60 (м, 1Н), 3,43 (м, 7Н), 2,87 (м, 1Н), 2,67 (м, 2Н), 2,43 (м, 9Н), 2,17 (м, 2Н), 1,99 (м, 2Н), 1,23 (м, 8Н), 1,13 (м, 7Н).                                                                                                                                                                                                   |
| 184 | 878,38 | 879,71 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,10 (с, 1Н), 8,32 (с, 1Н), 7,90 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,83 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,73 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,47 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 7,23-7,31 (м, 2Н), 7,20 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 7,00 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1Н), 6,95 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 5,11 (дд, J=12,8, 5,2 Гц, 1Н), 4,93 (с, 1Н), 4,32 (с, 1Н), 4,05 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 3,86 (д, J=12,0 Гц, 2Н), 3,44-3,54 (м, 4Н), 3,24 (с, 3Н), 2,56-2,94 (м, 8Н), 2,36 (дд, J=14,0, 7,2 Гц, 2Н), 2,17-2,29 (м, 4Н), 1,99-2,08 (м, 1Н), 1,81 (д, J=11,2 Гц, 2Н), 1,64 (с, |



|     |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|--------|--------|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |        |        |   | 1H), 1,21 (с, 6H), 1,12 (с, 6H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 185 | 844,46 | 845,80 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,67 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,53-7,43 (м, 2H), 7,04-7,02 (м, 1H), 6,72 (с, 2H), 5,18-5,15 (м, 2H), 5,07-5,02 (м, 2H), 4,65-4,62 (м, 2H), 4,49-4,42 (м, 2H), 4,35 (м, 1H), 4,24 (м, 1H), 4,04 (м, 1H), 3,77-3,73 (м, 1H), 3,17-3,06 (м, 3H), 2,96-2,83 (м, 4H), 2,78-2,52 (м, 3H), 2,47 (м, 8H), 2,21-1,96 (м, 4H), 1,41-1,32 (м, 9H), 1,26 (м, 7H), 1,19 (м, 7H).                                                                                                                                |
| 186 | 828,42 | 829,74 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,13 (шс, 1H), 9,64-9,20 (м, 1H), 7,96-7,85 (м, 1H), 7,82-7,71 (м, 2H), 7,56-7,47 (м, 1H), 7,39-7,27 (м, 2H), 7,06-6,93 (м, 2H), 6,73 (шс, 2H), 5,20-5,03 (м, 2H), 4,27-4,19 (м, 1H), 4,14-3,96 (м, 3H), 3,96-3,82 (м, 3H), 3,00-2,73 (м, 11H), 2,42-2,20 (м, 6H), 2,14-1,98 (м, 3H), 1,94-1,85 (м, 1H), 1,77-1,68 (м, 1H), 1,39-1,20 (м, 8H), 1,13-1,00 (м, 6H).                                                                                                                               |
| 187 | 828,42 | 829,65 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,83 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,30 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 6,73 (с, 2H), 6,53-6,47 (м, 2H), 5,12 (дд, J=12,6, 5,4 Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 4,16-4,09 (м, 1H), 4,05 (т, J=7,5 Гц, 2H), 3,85-3,77 (м, 1H), 3,63 (дд, J=7,6, 5,2 Гц, 2H), 3,08 (с, 1H), 2,96-2,69 (м, 4H), 2,53 (с, 2H), 2,49 (с, 6H), 2,36 (д, J=11,4 Гц, 2H), 1,31 (с, 0H), 1,29 (с, 6H), 1,22 (с, 6H), 1,08 (д, J=6,6 Гц, 6H), 0,92 (с, 1H).                                         |
| 188 | 927,49 | 928,83 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,12 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,83 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,48 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,22-7,32 (м, 2H), 6,95 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,73 (с, 2H), 5,11 (дд, J=12,8, 5,6 Гц, 1H), 4,93 (шс, 1H), 4,22 (с, 1H), 4,03 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,86 (д, J=12,0 Гц, 2H), 3,58-3,68 (м, 5H), 2,66-2,97 (м, 4H), 2,52-2,64 (м, 4H), 2,42 (с, 6H), 2,32-2,39 (м, 7H), 2,16-2,28 (м, 4H), 1,98-2,09 (м, 1H), 1,81 (д, J=11,6 Гц, 2H), 1,65 (с, 1H), 1,21 (с, 6H), 1,13-1,19 (м, 2H), 1,11 (с, 6H). |

|     |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|--------|--------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 189 | 844,42 | 845,75 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11,08 (с, 1H), 7,73-7,71 (м, 2H), 7,50-7,48 (м, 1H), 7,00-6,94 (м, 2H), 6,85-6,82 (м, 2H), 6,73 (с, 2H), 5,07-4,96 (м, 2H), 4,22 (с, 1H), 4,04 (д, 1H), 3,93 (м, 4H), 2,93-2,72 (м, 6H), 2,42 (м, 6H), 2,21 (м, 2H), 2,06 (м, 5H), 1,62 (м, 2H), 1,52-1,50 (м, 2H), 1,34-1,21 (м, 9H), 1,11 (м, 6H).                                                                                                                                                                                                                            |
| 190 | 886,43 | 887,77 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,11 (с, 1H), 7,85 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,65 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,44 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,27 (д, J=7,8 Гц, 2H), 6,64 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,58-6,50 (м, 1H), 6,41 (д, J=8,6 Гц, 2H), 5,12 (дд, J=12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,27 (с, 1H), 4,04 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,91 (с, 5H), 3,79 (с, 2H), 3,46 (с, 1H), 2,88 (д, J=12,2 Гц, 1H), 2,62 (с, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,32-2,24 (м, 2H), 2,22 (с, 2H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,87 (с, 2H), 1,22 (с, 7H), 1,14 (с, 6H). |
| 191 | 858,43 | 859,76 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,10 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,50 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,98 (д, J=9,2 Гц, 2H), 6,88 (д, J=6,0 Гц, 2H), 6,73 (с, 2H), 5,05 (дд, J=12,8, 5,6 Гц, 2H), 4,23 (с, 1H), 4,07-3,99 (м, 3H), 3,97-3,85 (м, 7H), 3,60 (м, 1H), 3,22 (д, J=12,4 Гц, 1H), 3,12-2,75 (м, 9H), 2,43 (с, 6H), 2,01 (д, J=5,2 Гц, 2H), 1,88 (д, J=12,4 Гц, 1H), 1,71 (д, J=10,4 Гц, 1H), 1,30 (с, 2H), 1,21 (с, 6H), 1,11 (с, 6H).                                                                               |
| 192 | 842,44 | 843,56 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,15 (с, 1H), 7,93-7,91 (м, 1H), 7,75-7,72 (м, 2H), 7,58-7,57 (м, 1H), 7,49-7,41 (м, 2H), 6,97-6,94 (м, 2H), 6,73 (с, 2H), 5,17-5,11 (м, 1H), 4,51-4,47 (м, 2H), 4,22 (с, 1H), 4,04-4,01 (м, 1H), 3,92-3,69 (м, 3H), 3,48-3,32 (м, 1H), 3,29-2,70 (м, 5H), 2,63 (м, 1H), 2,43 (м, 6H), 2,08 (м, 3H), 1,95-1,83 (м, 6H), 1,55 (м, 1H), 1,32-1,23 (м, 9H), 1,14-1,13 (м, 7H).                                                                                                                            |
| 193 | 828,42 | 829,74 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,83-7,69 (м, 1H), 6,98 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 4,19-4,04 (м, 1H), 3,87 (т, J=12,4 Гц, 1H), 2,99-2,83 (м, 1H), 2,86-2,66 (м, 2H),                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|     |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|--------|--------|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |        |        |   | 2,49 (с, 2H), 2,45-2,30 (м, 1H), 2,18-1,96 (м, 1H), 1,86 (дд, J=11,1, 5,7 Гц, 1H), 1,83-1,71 (м, 1H), 1,26 (д, J=26,8 Гц, 6H), 0,12 (с, 0H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 194 | 846,41 | 847,73 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,10 (с, 1H), 8,61 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,83 (т, J=8,8 Гц, 2H), 7,64 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,30-7,22 (м, 2H), 6,67 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,57 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 5,12 (дд, J=12,8, 5,2 Гц, 1H), 4,94 (шс, 1H), 4,49 (шд, J=12,8 Гц, 2H), 4,38 (с, 1H), 3,96 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,49-3,40 (м, 2H), 3,01 (шт, J=11,6 Гц, 2H), 2,95-2,84 (м, 1H), 2,62 (шс, 1H), 2,58 (шс, 1H), 2,57-2,53 (м, 2H), 2,42-2,33 (м, 2H), 2,25-2,16 (м, 4H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,89-1,74 (м, 3H), 1,21 (с, 6H), 1,15 (с, 6H), 1,09 (шд, J=11,6 Гц, 1H), 0,93 (т, J=7,2 Гц, 3H). |
| 195 | 891,47 | 892,81 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,09 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,82-7,79 (м, 1H), 6,86-6,76 (м, 4H), 5,08-5,02 (м, 1H), 4,91 (м, 1H), 4,54-4,49 (м, 2H), 4,30 (с, 1H), 3,96-3,93 (м, 1H), 3,67 (м, 1H), 3,02 -2,84 (м, 4H), 2,55 (м, 1H), 2,43 (м, 6H), 2,26-2,16 (м, 4H), 2,02-1,70 (м, 4H), 1,23 (м, 8H), 1,12 (м, 9H), 0,94-0,83 (м, 6H).                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 196 | 829,42 | 830,64 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,89 (с, 1H), 7,62-7,58 (м, 3H), 7,49-7,47 (м, 1H), 7,26-7,24 (м, 2H), 7,14 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 6,54 (с, 2H), 4,90-4,85 (м, 1H), 4,03-3,96 (м, 2H), 3,87-3,84 (м, 1H), 3,58-3,56 (м, 1H), 3,39 (м, 1H), 3,23-3,22 (м, 8H), 2,69-2,64 (м, 1H), 2,44-2,37 (м, 4H), 2,23 (м, 8H), 2,03 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 1,07 (м, 8H), 0,93 (м, 7H).                                                                                                                                                                                                                                           |
| 197 | 831,38 | 832,58 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,08 (с, 1H), 7,75-7,72 (м, 2H), 7,51-7,48 (м, 1H), 6,98-6,96 (м, 2H), 6,84-6,83 (м, 2H), 6,73 (м, 3H), 5,33 (м, 1H), 5,12-4,98 (м, 2H), 4,39 (м, 1H), 4,18 (с, 1H), 4,04 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,72-3,62 (м, 2H), 3,08-2,95 (м, 3H), 2,87 (м, 1H), 2,08-1,83 (м, 5H), 1,52-1,40 (м, 3H), 1,23 (м, 12H), 1,11 (м, 7H).                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 198 | 834,35 | 835,58 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,82 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,77-7,68 (м, 3H), 7,32-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|     |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----|--------|--------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |        |        |   | 7,22 (м, 2H), 7,15 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,00 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,54-6,46 (м, 2H), 5,12 (дд, J=12,6, 5,4 Гц, 1H), 4,30 (д, J=0,9 Гц, 1H), 4,15 (д, J=0,9 Гц, 1H), 4,04 (т, J=7,6 Гц, 2H), 3,84-3,76 (м, 1H), 3,63 (дд, J=7,6, 5,2 Гц, 2H), 3,11-3,03 (м, 1H), 2,92 (с, 2H), 2,88-2,74 (м, 3H), 2,77-2,67 (м, 1H), 2,56-2,48 (м, 2H), 2,37 (т, J=10,1 Гц, 2H), 2,19-2,10 (м, 1H), 1,30 (с, 6H), 1,24 (с, 6H), 1,07 (д, J=6,7 Гц, 6H).                                                                                                           |
| 199 | 888,45 | 889,79 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,09 (с, 1H), 8,61 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,34 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,80 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,77 (с, 2H), 5,09 (дд, J=13,0, 5,4 Гц, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,51 (д, J=12,8 Гц, 2H), 4,30 (с, 1H), 3,99-3,91 (м, 4H), 3,66 (к, J=8,2 Гц, 1H), 3,04-2,82 (м, 4H), 2,64-2,52 (м, 1H), 2,43 (с, 6H), 2,27 (с, 1H), 2,22 (дд, J=19,4, 10,0 Гц, 3H), 2,03 (д, J=13,1 Гц, 1H), 1,86 (д, J=12,8 Гц, 2H), 1,70 (с, 1H), 1,20 (с, 6H), 1,12 (с, 8H), 0,93 (д, J=6,6 Гц, 6H). |
| 200 | 886,47 | 887,82 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,20-11,07 (м, 1H), 8,92-8,68 (м, 1H), 8,31-8,17 (м, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,46-7,24 (м, 2H), 6,83 (с, 2H), 5,25-5,06 (м, 2H), 4,83 (д, J=4,0, 1,6 Гц, 2H), 4,34-4,20 (м, 2H), 4,16 (с, 1H), 4,06 (д, J=9,6 Гц, 2H), 3,63-3,53 (м, 4H), 3,12-3,02 (м, 1H), 2,95-2,86 (м, 4H), 2,68 (дт, J=3,6, 1,6 Гц, 2H), 2,43 (с, 6H), 2,24 (с, 6H), 2,13-1,90 (м, 4H), 1,87-1,79 (м, 1H), 1,31-1,25 (м, 3H), 1,23-1,16 (м, 9H), 1,10 (с, 6H).                                                       |
| 201 | 858,43 | 859,56 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,12 (с, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,72-7,70 (м, 2H), 7,42-7,41 (м, 3H), 6,93-6,90 (м, 2H), 6,72 (с, 2H), 5,08 (м, 1H), 4,22 (м, 3H), 4,03-3,93 (м, 2H), 3,83-3,71 (м, 6H), 2,96-2,90 (м, 1H), 2,89-2,71 (м, 3H), 2,64 (м, 2H), 2,42 (м, 6H), 2,22 (м, 1H), 2,06-1,95 (м, 3H), 1,86 (м, 2H), 1,68 (м, 2H), 1,20 (м, 8H), 1,11 (м, 7H).                                                                                                                                                      |
| 202 | 896,47 | 897,81 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,05 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,82-7,80                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|     |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|--------|--------|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |        |        |   | (м, 1H), 7,64-7,61 (м, 1H), 6,83-6,80 (м, 1H), 6,65-6,54 (м, 2H), 5,01 (м, 1H), 4,89 (м, 1H), 4,51-4,47 (м, 2H), 4,35 (м, 1H), 4,27-4,01 (м, 2H), 3,96-3,84 (м, 2H), 3,80-3,76 (м, 1H), 3,65-3,61 (м, 3H), 3,16-3,14 (м, 1H), 3,07-2,80 (м, 5H), 2,41 (м, 2H), 2,23-2,17 (м, 3H), 2,08-1,95 (м, 2H), 1,93-1,79 (м, 2H), 1,74-1,65 (м, 1H), 1,32-0,98 (м, 11H), 0,96-0,83 (м, 4H).                                                                                                                                                                                                                             |
| 203 | 893,45 | 894,80 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,09 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,82-7,64 (м, 2H), 6,81 (м, 2H), 6,66 (м, 2H), 5,04-4,85 (м, 2H), 4,53-4,48 (м, 2H), 4,37 (м, 1H), 3,95 (м, 4H), 3,67 (м, 1H), 2,97-2,89 (м, 4H), 2,41 (м, 4H), 2,24 (м, 4H), 2,18-1,69 (м, 4H), 1,20-0,93 (м, 20H).                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 204 | 929,47 | 930,81 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,11 (с, 1H), 7,88 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,76 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,65 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,50 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,21-7,35 (м, 2H), 6,98 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,64 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,54 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 5,13 (дд, J=12,8, 5,2 Гц, 1H), 5,00-5,07 (м, 1H), 4,28 (с, 1H), 4,06 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,91 (с, 8H), 3,78 (с, 3H), 3,11-3,23 (м, 6H), 2,76-2,99 (м, 4H), 2,61-2,73 (м, 4H), 2,52-2,61 (м, 2H), 2,36-2,47 (м, 2H), 2,02-2,11 (м, 1H), 1,83 (д, J=12,0 Гц, 3H), 1,24-1,33 (м, 2H), 1,23 (с, 6H), 1,15 (с, 6H).                    |
| 205 | 856,45 | 857,58 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,16-8,90 (м, 1 H), 7,83 (д, J=8,0 Гц, 1 H), 7,73 (д, J=8,4 Гц, 2 H), 7,47 (д, J=9,2 Гц, 1 H), 7,28-7,22 (м, 2 H), 6,94 (д, J=8,4 Гц, 2 H), 6,72 (с, 2 H), 5,10 (дд, J=12,4, 4,8 Гц, 1 H), 4,89 (с, 1 H), 4,22 (с, 1 H), 4,03 (д, J=9,2 Гц, 1 H), 3,87 (д, J=12,4 Гц, 2 H), 3,68-3,63 (м, 1 H), 3,11-3,01 (м, 1 H), 2,88 (с, 3 H), 2,81-2,71 (м, 4 H), 2,42 (с, 6 H), 2,24 (д, J=6,0 Гц, 3 H), 2,19 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 1,82 (д, J=12,8 Гц, 2 H), 1,78-1,73 (м, 1 H), 1,59-1,52 (м, 1 H), 1,21 (с, 8 H), 1,11 (с, 6 H), 0,92 (д, J=6,4 Гц, 6 H). |

|     |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----|--------|--------|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 206 | 844,43 | 845,75 | A | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,10 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,81 (дд, $J=14,0$ , 8,8 Гц, 2H), 7,29-7,22 (м, 2H), 6,76 (с, 2H), 5,11 (дд, $J=12,4$ , 5,2 Гц, 1H), 4,94 (шс, 1H), 4,49 (шд, $J=13,2$ Гц, 2H), 4,29 (с, 1H), 3,94 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,47-3,38 (м, 2H), 3,00 (шт, $J=12,0$ Гц, 2H), 2,94-2,83 (м, 1H), 2,61 (шс, 1H), 2,57 (шс, 1H), 2,55-2,53 (м, 2H), 2,43 (с, 6H), 2,40-2,33 (м, 2H), 2,25-2,16 (м, 4H), 2,09-1,99 (м, 1H), 1,88-1,73 (м, 3H), 1,19 (с, 6H), 1,12 (с, 6H), 1,07 (шс, 1H), 0,92 (шт, $J=7,2$ Гц, 3H).   |
| 207 | 874,44 | 875,77 | A | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,09 (с, 1H), 9,24-9,42 (м, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,81 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,83-6,94 (м, 2H), 6,76 (с, 2H), 4,99-5,12 (м, 2H), 4,52 (д, $J=11,2$ Гц, 2H), 4,30 (с, 1H), 4,15 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,88-3,99 (м, 5H), 3,46-3,57 (м, 4H), 2,74-3,31 (м, 6H), 2,53-2,71 (м, 3H), 2,43 (с, 6H), 1,76-2,23 (м, 4H), 1,19 (с, 10H), 1,12 (с, 6H).                                                                                                                                                                |
| 208 | 850,39 | 851,71 | A | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,98 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,90-7,86 (м, 1H), 7,81-7,78 (м, 1H), 7,46-7,41 (м, 1H), 7,30-7,22 (м, 2H), 7,03-6,94 (м, 2H), 5,12-5,06 (м, 1H), 4,80 (м, 1H), 4,51-4,36 (м, 4H), 4,25-4,20 (м, 1H), 3,95-3,92 (м, 1H), 3,68-3,55 (м, 2H), 2,95-2,91 (м, 5H), 2,28-2,15 (м, 4H), 1,99-1,98 (м, 1H), 1,85-1,73 (м, 2H), 1,70-1,55 (м, 1H), 1,28-1,06 (м, 14H), 1,03-0,98 (м, 2H), 0,87 (м, 6H),                                                                                                              |
| 209 | 931,46 | 932,80 | A | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,12 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,91-7,79 (м, 2H), 7,65 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,32-7,26 (м, 2H), 6,67 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,57 (дд, $J=8,8$ , 2,0 Гц, 1H), 5,13 (дд, $J=12,8$ , 5,6 Гц, 1H), 5,01 (шс, 1H), 4,53 (шд, $J=12,4$ Гц, 2H), 4,38 (с, 1H), 3,96 (шд, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,86-3,82 (м, 1H), 3,77 (шс, 4H), 3,09 (шс, 4H), 3,01 (шд, $J=11,2$ Гц, 4H), 2,88 (шд, $J=13,2$ Гц, 2H), 2,62-2,54 (м, 6H), 2,35 (шд, $J=12,4$ Гц, 3H), 2,06 (шдд, $J=11,2$ , 5,6 Гц, 1H), 2,03-1,79 (м, 4H), |

|     |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|--------|--------|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |        |        |   | 1,20 (с, 7H), 1,15 (с, 6H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 210 | 959,49 | 960,84 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,07 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,32 (с, 2H), 7,80 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,82 (д, J=9,2 Гц, 2H), 6,76 (с, 2H), 4,90-5,11 (м, 2H), 4,48 (д, J=13,2 Гц, 2H), 4,29 (с, 1H), 3,90-3,97 (м, 4H), 3,46-3,61 (м, 4H), 2,82-3,05 (м, 4H), 2,52-2,64 (м, 4H), 2,43 (с, 6H), 2,36 (с, 7H), 2,18-2,28 (м, 4H), 2,00 (д, J=5,6 Гц, 1 H), 1,84 (д, J=11,6 Гц, 4H), 1,19 (с, 6H), 1,11 (с, 6H), 1,07 (с, 2H).                                                                                                                                                                  |
| 211 | 888,45 | 889,80 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,23-11,03 (м, 1H), 8,27-8,19 (м, 1H), 8,16-8,12 (м, 1H), 7,92-7,79 (м, 1H), 7,71-7,58 (м, 1H), 7,38-7,23 (м, 2H), 6,75-6,60 (м, 1H), 6,58-6,49 (м, 1H), 5,18-5,08 (м, 1H), 5,00-4,90 (м, 1H), 4,83-4,69 (м, 2H), 4,26-4,18 (м, 1H), 4,11-4,04 (м, 1H), 3,93-3,89 (м, 3H), 2,94-2,77 (м, 3H), 2,64-2,53 (м, 9H), 2,25-2,22 (м, 6H), 2,12-1,99 (м, 2H), 1,88-1,79 (м, 2H), 1,37-1,24 (м, 1H), 1,24-1,18 (м, 6H), 1,13 (с, 6H), 1,08-0,88 (м, 8H).                                                                                                          |
| 212 | 844,46 | 845,20 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) d м.д. 1,12 (с, 6 H) 1,19 (с, 9 H) 1,24-1,34 (м, 3 H) 1,85 (д, J=11,93 Гц, 1 H) 1,97 (д, J=14,87 Гц, 3 H) 2,25-2,40 (м, 2 H) 2,43 (с, 6 H) 2,54-2,71 (м, 4 H) 2,76-2,98 (м, 4 H) 2,98-3,17 (м, 3 H) 3,60 (д, J=7,43 Гц, 1 H) 3,94 (д, J=9,00 Гц, 1 H) 4,11-4,33 (м, 6 H) 4,39 (д, J=16,82 Гц, 1 H) 4,53 (т, J=10,37 Гц, 2 H) 4,97 (т, J=6,16 Гц, 1 H) 5,05-5,20 (м, 1 H) 6,76 (с, 2 H) 7,11 (д, J=2,35 Гц, 1 H) 7,19 (дд, J=8,22, 2,15 Гц, 1 H) 7,55 (д, J=8,22 Гц, 1 H) 7,81 (д, J=9,19 Гц, 1 H) 8,37 (с, 1 H) 8,62 (с, 1 H) 8,70 (шс, 1 H) 10,99 (с, 1 H). |
| 213 | 844,42 | 845,74 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,10 (с, 1H), 7,84 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,50 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,45 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,73 (с, 2H), 5,12 (дд, J=12,9, 5,4 Гц, 1H), 4,39-4,32 (м, 1H), 4,22 (с, 2H), 4,03 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,86-3,75 (м, 3H), 3,64 (с, 1H), 3,62-3,53 (м, 1H),                                                                                                                                                                                                                             |

|     |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|--------|--------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |        |        |   | 2,87 (дд, J=13,9, 5,7 Гц, 1H), 2,79 (с, 1H), 2,75 (д, J=12,1 Гц, 2H), 2,59 (д, J=15,4 Гц, 3H), 2,43 (с, 6H), 2,32-2,24 (м, 2H), 2,10-2,00 (м, 1H), 1,84 (д, J=12,6 Гц, 1H), 1,74 (с, 2H), 1,21 (с, 7H), 1,16 (с, 2H), 1,12 (с, 6H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 214 | 924,45 | 925,79 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,11 (с, 1H), 8,06 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,87 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,63 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,47 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,27-7,31 (м, 2H), 6,98 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,12 (дд, J=12,8, 5,2 Гц, 1H), 5,03 (с, 1H), 4,37 (с, 1H), 4,07 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,90 (д, J=12,0 Гц, 2H), 3,77 (с, 6H), 3,07-3,18 (м, 6H), 2,74-2,96 (м, 4H), 2,61-2,73 (м, 4H), 2,52-2,60 (м, 2H), 2,36-2,46 (м, 2H), 2,00-2,10 (м, 1H), 1,82 (д, J=11,6 Гц, 3H), 1,24-1,32 (м, 2H), 1,23 (с, 6H), 1,12 (с, 6H). |
| 215 | 860,41 | 861,68 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,73 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,09 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,99 (д, J=8,9 Гц, 2H), 6,89 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,73 (с, 2H), 5,09 (дд, J=12,4, 5,5 Гц, 1H), 4,34 (т, J=5,3 Гц, 2H), 4,25 (с, 1H), 4,13 (д, J=0,9 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,86-3,76 (м, 2H), 3,49 (с, 2H), 3,23 (т, J=11,6 Гц, 3H), 2,92-2,66 (м, 4H), 2,58 (д, J=5,3 Гц, 2H), 2,49 (с, 8H), 2,01 (с, 1H), 1,75-1,61 (м, 2H), 1,30 (д, J=4,8 Гц, 9H), 1,23 (с, 6H), 0,90 (с, 2H), 0,12 (с, 1H).                                                                                   |
| 216 | 870,43 | 871,77 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,12 (с, 1H), 7,84 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,65 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,27 (д, J=9,5 Гц, 2H), 6,63 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,57-6,49 (м, 1H), 6,40 (д, J=8,5 Гц, 2H), 5,12 (дд, J=12,8, 5,3 Гц, 1H), 4,92 (с, 1H), 4,26 (с, 1H), 4,04 (д, J=9,1 Гц, 1H), 3,90 (д, J=2,5 Гц, 4H), 3,79 (с, 2H), 3,60 (с, 1H), 2,87 (д, J=11,8 Гц, 2H), 2,62 (с, 1H), 2,38 (с, 2H), 2,25 (с, 2H), 2,04 (д, J=6,7 Гц, 1H), 1,85 (с, 1H), 1,21 (с, 5H), 1,14 (с, 4H), 0,95-0,89 (м, 4H).                            |
| 217 | 844,42 | 845,75 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,82 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,77-7,69 (м, 2H), 7,54 (д,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |



|     |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|--------|--------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |        |        |   | J=8,6 Гц, 1H), 7,32-7,22 (м, 2H), 6,61 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,57 (дд, J=8,7, 2,2 Гц, 1H), 6,53-6,47 (м, 2H), 5,12 (дд, J=12,6, 5,4 Гц, 1H), 4,26 (д, J=1,0 Гц, 1H), 4,19 (к, J=7,0 Гц, 2H), 4,14 (д, J=0,9 Гц, 1H), 4,04 (т, J=7,6 Гц, 2H), 3,79 (п, J=8,1 Гц, 1H), 3,62 (дд, J=7,6, 5,2 Гц, 2H), 3,05 (п, J=6,7 Гц, 1H), 2,89 (ддд, J=17,6, 14,1, 5,1 Гц, 1H), 2,82-2,66 (м, 4H), 2,52 (к, J=10,5, 7,7 Гц, 2H), 2,36 (т, J=10,4 Гц, 2H), 2,25-2,10 (м, 1H), 1,63 (с, 1H), 1,48 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,33 (д, J=18,0 Гц, 6H), 1,30 (с, 5H), 1,25 (с, 6H), 1,06 (д, J=6,7 Гц, 6H), 0,96-0,88 (м, 1H). |
| 218 | 860,42 | 861,75 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,06 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,80 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,82 (д, J=6,4 Гц, 2H), 6,76 (с, 2H), 5,04 (дд, J=12,8, 12,4 Гц, 1H), 4,98 (с, 1H), 4,48 (д, J=12,8 Гц, 2H), 4,29 (с, 1H), 3,95 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,10 (с, 1H), 3,02 (т, J=11,6 Гц, 2H), 2,94-2,81 (м, 2H), 2,60 (с, 2H), 2,54 (с, 2H), 2,43 (с, 6H), 2,38 (с, 1H), 2,25-2,17 (м, 2H), 2,14 (с, 3H), 2,12-2,07 (м, 2H), 2,03-1,96 (м, 1H), 1,83 (д, J=11,2 Гц, 3H), 1,19 (с, 6H), 1,12 (с, 6H).                                               |
| 219 | 933,42 | 934,76 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,12 (с, 1H), 7,85-7,93 (м, 2H), 7,75 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,50 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,27-7,34 (м, 2H), 7,20 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,95-7,03 (м, 3H), 5,12 (дд, J=12,8, 5,6 Гц, 1H), 5,04 (с, 1H), 4,32 (с, 1H), 4,05 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,82-4,01 (м, 7H), 3,78 (с, 2H), 3,09-3,29 (м, 6H), 2,76-2,95 (м, 4H), 2,65-2,75 (м, 3H), 2,53-2,64 (м, 2H), 2,39-2,43 (м, 2H), 2,00-2,09 (м, 1H), 1,75-1,94 (м, 3H), 1,23-1,33 (м, 2H), 1,21 (с, 6H), 1,12 (с, 6H).                                                                             |
| 220 | 886,43 | 887,77 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,08 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,48 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,98 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,87-6,80 (м, 2H), 6,74 (с, 2H), 5,05 (дд, J=12,7, 5,4 Гц, 1H), 4,23 (с, 1H), 4,04 (д, J=9,1 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,69 (с, 2H), 3,51 (д, J=11,9 Гц, 2H), 3,15 (т, J=10,9 Гц, 2H), 2,95-2,82 (м, 2H), 2,60 (д, J=3,6 Гц, 1H), 2,55 (с,                                                                                                                                                                                                      |

|     |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|--------|--------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |        |        |   | 1H), 2,46 (д, J=7,3 Гц, 1H), 2,44 (с, 6H), 2,31 (с, 2H), 2,19 (с, 4H), 1,92 (д, J=13,0 Гц, 2H), 1,64 (т, J=10,6 Гц, 2H), 1,22 (с, 6H), 1,13 (с, 6H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 221 | 844,42 | 845,74 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,09 (с, 1H), 7,84 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,51 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,47 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 6,94 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,74 (с, 2H), 5,12 (дд, J=13,0, 5,4 Гц, 1H), 4,37 (дд, J=10,3, 4,2 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 4,03 (д, J=9,1 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,82-3,75 (м, 1H), 3,57 (дд, J=11,3, 7,0 Гц, 1H), 2,75 (д, J=12,4 Гц, 2H), 2,64-2,55 (м, 1H), 2,43 (с, 6H), 2,28 (д, J=12,8 Гц, 2H), 2,05 (д, J=12,8 Гц, 1H), 1,84 (д, J=12,7 Гц, 1H), 1,76 (д, J=13,2 Гц, 2H), 1,23 (д, J=10,7 Гц, 7H), 1,17 (с, 1H), 1,12 (с, 6H). |
| 222 | 904,45 | 905,72 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,16 (с, 1H), 9,24-9,37 (м, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,87 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,25-7,37 (м, 1H), 6,82 (с, 2H), 5,05-5,23 (м, 2H), 4,58 (д, J=12,8 Гц, 2H), 4,36 (с, 1H), 4,20-4,34 (м, 1H), 3,96-4,09 (м, 4H), 3,72 (с, 2H), 3,40 (с, 5H), 2,91-3,15 (м, 7H), 2,60-2,71 (м, 2H), 2,49 (с, 6H), 2,07-2,21 (м, 2H), 1,85-2,02 (м, 2H), 1,38-1,53 (м, 2H), 1,28-1,38 (м, 2H), 1,26 (с, 6H), 1,18 (с, 6H).                                                                                                                                              |
| 223 | 860,46 | 861,20 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ м.д. 1,01-1,11 (м, 3 H) 1,11 (с, 6 H) 1,19 (с, 6 H) 1,84 (д, J=11,93 Гц, 2 H) 2,18 (д, J=7,83 Гц, 2 H) 2,25 (д, J=6,46 Гц, 2 H) 2,28-2,41 (м, 4 H) 2,43 (с, 6 H) 2,54-2,70 (м, 3 H) 3,00 (т, J=11,93 Гц, 3 H) 3,24 (с, 3 H) 3,35-3,42 (м, 3 H) 3,43-3,52 (м, 2 H) 3,94 (д, J=9,00 Гц, 1 H) 4,19-4,41 (м, 4 H) 4,49 (д, J=13,30 Гц, 2 H) 4,80 (шс, 1 H) 5,09 (дд, J=13,21, 5,18 Гц, 1 H) 6,76 (с, 2 H) 7,01 (д, J=2,35 Гц, 1 H) 7,12 (дд, J=8,22, 2,35 Гц, 1 H) 7,50 (д, J=8,41 Гц, 1 H) 7,80 (д, J=9,19 Гц, 1 H) 8,33 (с, 1 H) 8,60 (д, J=0,98 Гц, 1 H) 10,98 (шс, 1 H).  |
| 224 | 830,41 | 831,73 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,12 (с, 1H), 9,39-9,18 (м, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,38                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|     |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|--------|--------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |        |        |   | (с, 1H), 7,89 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,34-7,28 (м, 2H), 6,76 (с, 2H), 5,17-5,03 (м, 2H), 4,53 (шс, 2H), 4,30 (с, 1H), 4,15-3,89 (м, 2H), 3,18 (шд, J=4,4 Гц, 2H), 3,07 (шд, J=11,6 Гц, 3H), 2,88 (шд, J=12,8 Гц, 7H), 2,78 (шс, 2H), 2,61-2,55 (м, 6H), 2,21-2,03 (м, 2H), 1,97-1,73 (м, 2H), 1,20 (с, 8H), 1,12 (с, 6H).                                                                                                                                                                                                                                           |
| 225 | 858,43 | 859,74 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,82 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,31-7,21 (м, 2H), 7,01 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,73 (с, 2H), 5,12 (дд, J=12,6, 5,4 Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 4,13 (с, 1H), 3,93 (д, J=12,9 Гц, 2H), 3,68-3,55 (м, 2H), 2,85 (т, J=12,1 Гц, 2H), 2,80-2,71 (м, 1H), 2,67 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,49 (с, 6H), 2,37 (д, J=6,7 Гц, 3H), 2,15 (с, 1H), 1,96 (д, J=12,6 Гц, 2H), 1,74 (с, 1H), 1,30 (д, J=6,1 Гц, 9H), 1,23 (с, 6H), 0,12 (с, 2H).                                                                                      |
| 226 | 880,40 | 881,74 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,97 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,05-7,02 (м, 1H), 6,76-6,75 (с, 1H), 6,59 (м, 1H), 5,07-5,05 (м, 1H), 4,76 (м, 1H), 4,52-4,49 (м, 2H), 4,43 (с, 1H), 4,31 (м, 1H), 4,15 (м, 1H), 3,97 (м, 1H), 3,95-3,86 (с, 3H), 3,67-3,63 (м, 1H), 2,98-2,90 (м, 5H), 2,51 (м, 1H), 2,40-2,37 (м, 4H), 2,26-2,24 (м, 2H), 2,18-2,16 (м, 2H), 2,07-1,96 (м, 1H), 1,88-1,85 (м, 2H), 1,70 (м, 1H), 1,23-1,13 (м, 12H), 0,93-0,92 (м, 6H).                                            |
| 227 | 880,40 | 881,75 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,84 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,02 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,78 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=8,8, 4,2 Гц, 2H), 6,99 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,87-6,78 (м, 2H), 5,36 (с, 1H), 5,32 (с, 3H), 5,21 (дд, J=13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,57-4,44 (м, 3H), 4,35 (д, J=16,1 Гц, 1H), 4,15 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,09 (с, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,77 (с, 2H), 2,98 (с, 3H), 2,95-2,78 (м, 1H), 2,42-2,31 (м, 1H), 2,31-2,19 (м, 1H), 2,02 (д, J=7,0 Гц, 2H), 1,33 (с, 5H), 1,26 (д, J=22,0 Гц, 16H), 1,00 (с, 3H), 0,90 (т, J=6,4 Гц, 1H), |

|     |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----|--------|--------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 228 | 856,42 | 857,75 | A | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 11,93 (с, 1H), 8,65 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,57 (д, J=8,7 Гц, 2H), 8,30 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,08 (д, J=7,7 Гц, 2H), 7,79 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,55 (с, 2H), 5,93 (дд, J=12,8, 5,5 Гц, 1H), 5,79 (с, 1H), 4,86 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 4,31 (с, 2H), 4,14 (с, 32H), 3,97 (т, J=11,3 Гц, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,41 (д, J=17,6 Гц, 2H), 3,25 (с, 6H), 3,01 (с, 3H), 2,87-2,79 (м, 1H), 2,72 (с, 1H), 2,45 (с, 0H), 2,28 (д, J=8,5 Гц, 1H), 2,05 (д, J=7,9 Гц, 14H), 1,94 (с, 6H), 1,66 (д, J=7,0 Гц, 1H), 0,82 (с, 12H), 0,82 (д, J=6,7 Гц, 0H). |
| 229 | 860,42 | 861,70 | A | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,67 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,82 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,31-7,20 (м, 2H), 6,74 (с, 2H), 5,12 (дд, J=12,7, 5,5 Гц, 1H), 4,59 (д, J=14,1 Гц, 3H), 4,27 (с, 1H), 4,06 (с, 1H), 3,68-3,58 (м, 2H), 3,06 (т, J=12,9 Гц, 2H), 2,91-2,82 (м, 1H), 2,77 (д, J=12,2 Гц, 1H), 2,67 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,49 (с, 7H), 2,37 (д, J=6,9 Гц, 4H), 2,00 (д, J=13,5 Гц, 2H), 1,30 (д, J=8,9 Гц, 9H), 1,21 (с, 6H), 0,12 (с, 2H).                                                                                                                         |
| 230 | 929,48 | 930,82 | A | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,11 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,87 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,32-7,25 (м, 2H), 6,76 (с, 2H), 5,12 (дд, J=12,8, 5,6 Гц, 1H), 5,01 (шс, 1H), 4,52 (шд, J=12,8 Гц, 2H), 4,30 (с, 1H), 3,94 (шд, J=8,8 Гц, 2H), 3,76 (шс, 4H), 3,08 (шс, 4H), 3,03 (шс, 4H), 2,88 (шд, J=10,8 Гц, 2H), 2,58 (шс, 6H), 2,43 (с, 6H), 2,35 (шд, J=13,2 Гц, 3H), 2,15-1,80 (м, 5H), 1,20 (с, 7H), 1,12 (с, 6H).                                                                                                                          |
| 231 | 906,44 | 907,79 | A | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО) $\delta$ 11,12 (с, 1H), 8,79 (с, 2H), 7,74-7,72 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,74 (с, 2H), 5,07-5,02 (м, 1H), 4,87 (м, 1H), 4,67-4,64 (м, 2H), 4,20 (м, 1H), 4,04-4,02 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,80-3,77 (м, 1H), 3,25-3,19 (м, 1H), 3,02-2,99 (м, 1H), 2,92-2,83 (м, 1H), 2,71-2,55 (м, 4H), 2,43 (м, 9H), 2,18-2,13 (м,                                                                                                                                                                                                                                  |

|     |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|--------|--------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |        |        |   | 2H), 2,08-1,91 (м, 3H), 1,68-1,53 (м, 2H), 1,22 (с, 6H), 1,11 (с, 6H), 0,95-0,94 (м, 6H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 232 | 934,46 | 935,81 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,34-10,87 (м, 1 H), 9,70-9,23 (м, 1 H), 8,41-8,11 (м, 1 H), 7,76-7,48 (м, 1 H), 7,01-6,78 (м, 2 H), 6,69-6,41 (м, 2 H), 5,18-4,96 (м, 2 H), 4,81-4,64 (м, 2 H), 4,41-4,00 (м, 6 H), 3,95-3,86 (м, 6 H), 3,37-3,29 (м, 6 H), 3,15-2,99 (м, 2 H), 2,97-2,82 (м, 6 H), 2,70-2,65 (м, 1 H), 2,29-2,16 (м, 6 H), 2,09-1,95 (м, 2 H), 1,91 -1,72 (м, 2 H), 1,26-1,04 (м, 14 H).                                                               |
| 233 | 926,44 | 927,78 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,12 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,07 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,91-7,76 (м, 2H), 7,67 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,31-7,26 (м, 2H), 5,13 (дд, J=12,8, 5,6 Гц, 1H), 5,01 (шс, 1H), 4,58-4,45 (м, 3H), 3,97 (шд, J=8,8 Гц, 2H), 3,76 (шс, 4H), 3,08 (шс, 4H), 3,01 (шд, J=11,6 Гц, 4H), 2,90 (шс, 2H), 2,70-2,57 (м, 6H), 2,35 (шд, J=13,2 Гц, 3H), 2,08 (с, 2H), 2,00-1,80 (м, 3H), 1,20 (с, 7H), 1,13 (с, 6H). |
| 234 | 830,37 | 831,70 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,91 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,49 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,30 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,97-6,95 (м, 3H), 4,67-4,56 (м, 2H), 4,33 (с, 1H), 4,06 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,88-3,85 (м, 2H), 3,40-3,36 (м, 4H), 3,20-3,16 (м, 4H), 3,00-2,95 (м, 1H), 2,79-2,73 (м, 5H), 2,23-2,21 (м, 2H), 1,82-1,79 (м, 3H), 1,22-1,13 (м, 14H).                                                                          |
| 235 | 910,41 | 911,75 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,11 (с, 1H), 7,82-7,72 (м, 2H), 7,65 (м, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,02-6,92 (м, 2H), 6,86-6,80 (м, 2H), 6,65 (м, 1H), 6,52 (м, 1H), 5,05-4,85 (м, 2H), 4,26 (с, 1H), 4,10-4,01 (м, 2H), 3,98-3,80 (м, 8H), 3,72-3,47 (м, 4H), 2,96-2,60 (м, 6H), 2,42-2,14 (м, 6H), 2,11-1,94 (м, 2H), 1,87-1,57 (м, 2H), 1,30-1,06 (м, 12H).                                                                                                                 |

|     |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|--------|--------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 236 | 858,41 | 859,74 | A | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,68 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,26 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,30-7,20 (м, 2H), 6,74 (с, 2H), 5,12 (дд, J=12,6, 5,5 Гц, 1H), 4,29-4,19 (м, 3H), 4,06 (д, J=0,9 Гц, 1H), 3,84 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,46 (т, J=11,5 Гц, 2H), 2,99 (п, J=6,7 Гц, 1H), 2,89 (ддд, J=17,7, 14,3, 5,1 Гц, 1H), 2,81-2,74 (м, 1H), 2,77-2,67 (м, 1H), 2,57-2,50 (м, 1H), 2,49 (с, 6H), 2,42 (с, 2H), 2,32 (тд, J=7,2, 3,9 Гц, 2H), 2,28 (с, 2H), 2,13 (д, J=13,6 Гц, 3H), 1,72-1,60 (м, 2H), 1,29 (с, 6H), 1,22 (с, 6H). |
| 237 | 935,41 | 936,75 | B | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,11 (с, 1H), 8,62 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,93-7,85 (м, 2H), 7,81 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,34-7,27 (м, 2H), 7,25 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,04 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 5,13 (дд, J=12,8, 5,6 Гц, 1H), 5,02 (шс, 1H), 4,52 (шд, J=12,8 Гц, 2H), 4,44 (с, 1H), 3,96 (шд, J=8,8 Гц, 2H), 3,78 (шс, 4H), 3,12 (шс, 4H), 3,09-2,99 (м, 4H), 2,97-2,80 (м, 2H), 2,69-2,54 (м, 6H), 2,50-2,31 (м, 3H), 2,22-1,69 (м, 5H), 1,20 (с, 7H), 1,14 (с, 6H).                                                              |
| 238 | 902,47 | 903,81 | B | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,06 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 6,82 (м, 2H), 6,75 (м, 2H), 5,07-5,00 (м, 1H), 4,92-4,87 (м, 1H), 4,53-4,48 (м, 2H), 4,29 (м, 1H), 4,27-4,17 (м, 2H), 3,93 (м, 1H), 3,64 (м, 1H), 3,05-2,77 (м, 5H), 2,62-2,53 (м, 7H), 2,28-2,11 (м, 4H), 2,08-1,93 (м, 2H), 1,91-1,80 (м, 2H), 1,78-1,63 (м, 1H), 1,36 (м, 3H), 1,19 (м, 7H), 1,11 (м, 8H), 0,93-0,91 (м, 6H).                                                                                                                     |
| 239 | 880,37 | 881,71 | B | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,10 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,89 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,73-7,86 (м, 2H), 7,19-7,30 (м, 3H), 7,03 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,09-5,13 (м, 1H), 4,93 (с, 1H), 4,41-4,52 (м, 3H), 3,95 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,26-3,28 (м, 3H), 3,11-3,14 (м, 1H), 2,81-3,17 (м, 3H), 2,55-2,70 (м, 6H), 2,32-2,41 (м, 3H), 2,10-2,30 (м, 5H), 2,04 (с, 1H), 1,83 (д, J=10,4 Гц, 3H), 1,19 (с, 6H), 1,12 (с,                                                                                                    |

|     |        |        |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|--------|--------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |        |        |   | 6H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 240 | 904,45 | 905,78 | B | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,12 (с, 1H), 9,34 (ддд, J=5,6, 4,0, 2,0 Гц, 1H), 8,23 (шд, J=9,6 Гц, 1H), 7,88 (шд, J=8,8 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,40-7,25 (м, 2H), 6,64 (с, 1H), 6,54 (шд, J=8,8 Гц, 1H), 5,16-5,01 (м, 2H), 4,73 (шд, J=12,0 Гц, 2H), 4,20 (с, 2H), 4,07 (шд, J=9,6 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,65 (шс, 5H), 3,33 (с, 4H), 2,91-2,84 (м, 4H), 2,72-2,53 (м, 4H), 2,23 (с, 6H), 2,07 (с, 3H), 1,93-1,71 (м, 2H), 1,18 (с, 6H), 1,12 (с, 8H).                                                                              |
| 241 | 830,37 | 831,70 | B | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,73 (ш, 1H), 7,90 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,49 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,30 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,97-6,95 (м, 3H), 4,63-4,55 (м, 2H), 4,32 (с, 1H), 4,05 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,88-3,85 (м, 2H), 3,40-3,36 (м, 4H), 3,20-3,16 (м, 4H), 3,00-2,95 (м, 1H), 2,79-2,73 (м, 5H), 2,23-2,21 (м, 2H), 1,82-1,79 (м, 3H), 1,22-1,13 (м, 14H).                                                                                                                                     |
| 242 | 908,43 | 909,77 | B | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,20 (с, 1H), 7,86-7,67 (м, 2H), 7,48 (м, 1H), 7,02-6,65 (м, 6H), 5,22-4,80 (м, 2H), 4,37-3,72 (м, 8H), 3,02-2,61 (м, 6H), 2,45-2,13 (м, 14H), 2,11-1,52 (м, 6H), 1,27-0,92 (м, 12H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 243 | 978,43 | 979,80 | B | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,06 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,11 (с, 1H), 1,15 (с, 6H), 1,20 (с, 6H), 1,23 (с, 2H), 1,88 (с, 2H), 2,00-2,13 (м, 3H), 2,56-2,74 (м, 4H), 2,83-3,08 (м, 8H), 3,14 (д, J=13,2 Гц, 2H), 3,70 (д, J=10,4 Гц, 2H), 3,80 (д, J=11,2 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,95 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,14 (с, 2H), 4,37 (с, 1H), 4,51 (д, J=11,2 Гц, 2H), 5,04 (с, 1H), 5,09-5,23 (м, 2H), 6,57 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 7,31 (с, 2H), 7,64 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=18,8, 8,8 Гц, 2H), 8,36 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 11,12 (с, 1H). |
| 244 | 932,44 | 933,58 | B | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,16-11,03 (м, 1H), 8,27-8,18 (м, 1H), 7,87-7,79                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|     |         |         |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----|---------|---------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |         |         |   | (м, 1H), 7,91-7,75 (м, 1H), 7,69-7,61 (м, 1H), 7,43-7,32 (м, 1H), 6,92-6,82 (м, 1H), 6,79-6,72 (м, 1H), 6,70-6,64 (м, 1H), 6,61-6,53 (м, 1H), 5,13-4,98 (м, 2H), 4,57-4,47 (м, 2H), 4,46-4,36 (м, 3H), 4,03-3,98 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,50 (шд, J=4,8 Гц, 7H), 3,11-2,98 (м, 4H), 2,70-2,58 (м, 7H), 2,36-2,25 (м, 3H), 2,10-1,88 (м, 8H), 1,74-1,64 (м, 3H), 1,25-1,14 (м, 14H).                                                                                                                          |
| 245 | 821,32  | 822,64  | B |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 246 | 910,42  | 911,76  | C | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,10 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,83-7,80 (м, 1H), 6,86-6,84 (м, 2H), 6,77 (с, 2H), 5,08-5,04 (м, 1H), 4,97 (м, 1H), 4,52-4,49 (м, 2H), 4,31 (с, 1H), 3,96-3,94 (м, 4H), 3,63-3,63-3,59 (м, 1H), 3,32 (м, 1H), 3,04-2,98 (м, 2H), 2,92-2,84 (м, 3H), 2,68-2,60 (м, 2H), 2,41-2,39 (м, 6H), 2,37-2,35 (м, 4H), 2,27-2,22 (м, 2H), 2,07-1,96 (м, 1H), 1,89-1,75 (м, 3H), 1,23 (м, 6H), 1,18 (м, 8H).                                   |
| 247 | 1084,47 | 1085,75 | D | <sup>1</sup> НЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,46-9,94 (м, 1H), 8,61 (шс, 1H), 8,35 (шс, 1H), 7,81 (шд, J=8,8 Гц, 1H), 7,68-7,40 (м, 1H), 7,38-7,23 (м, 1H), 7,22-7,10 (м, 2H), 6,76 (с, 2H), 5,43 (шд, J=12,0 Гц, 4H), 5,26 (шс, 1H), 4,94 (шс, 1H), 4,78 (шс, 1H), 4,51 (шд, J=10,0 Гц, 2H), 4,30 (с, 1H), 4,14 (шс, 1H), 3,94 (шд, J=8,8 Гц, 1H), 3,03 (шс, 5H), 2,81 (шд, J=16,0 Гц, 3H), 2,43 (шс, 6H), 2,08 (шс, 4H), 1,92 (шс, 1H), 1,28 (шс, 4H), 1,25-1,15 (м, 18H), 1,12 (шс, 7H). |



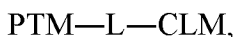
[00268] Описана новая бифункциональная молекула, которая содержит рекрутинговый фрагмент, который селективно или предпочтительно связывается с белком AR и рекрутинговым фрагментом убиквитинлигазы E3. Бифункциональные молекулы согласно настоящему изобретению активно убиквитинируют мутированный AR, что приводит к протеасомному разрушению, приводящему к подавлению клеточной пролиферации и индукции апоптоза.

[00269] Содержание всех ссылок, патентов, находящихся на рассмотрении заявок на патент и опубликованных патентов, цитируемых на протяжении данной заявки, в явной форме включено в данный документ посредством ссылки.

[00270] Специалистам в данной области техники будет очевидным множество эквивалентов конкретных вариантов реализации настоящего изобретения, описанного в данном документе, или они смогут определить их с применением не более чем стандартных экспериментов. Предполагается, что такие эквиваленты охватываются следующей формулой изобретения. Следует понимать, что подробные примеры и варианты реализации, описанные в данном документе, приведены в качестве примера исключительно для иллюстративных целей и никоим образом не рассматриваются как ограничивающие настоящее изобретение. При их рассмотрении специалистам в данной области техники будут понятны различные модификации или изменения, и они включены в сущность и объем данной заявки, и считаются входящими в объем прилагаемой формулы изобретения. Например, можно изменять относительные количества ингредиентов для оптимизации требуемых эффектов, можно добавлять дополнительные ингредиенты и/или можно заменять аналогичные ингредиенты одним или более из описанных ингредиентов. Дополнительные преимущественные признаки и функции, связанные с системами, методами и способами согласно настоящему изобретению, будут очевидны из прилагаемой формулы изобретения. Более того, специалистам в данной области техники будет очевидным множество эквивалентов конкретных вариантов реализации настоящего изобретения, описанного в данном документе, или они смогут определить их с применением не более чем стандартных экспериментов. Предполагается, что такие эквиваленты охватываются следующей формулой изобретения.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

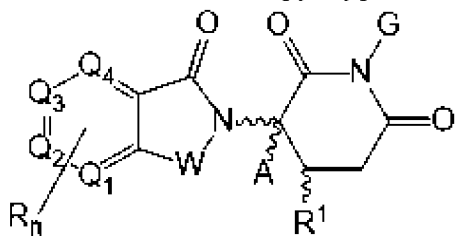
1. Гетеробифункциональное соединение, имеющее химическую структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,

где:

(а) CLM представляет собой низкомолекулярный фрагмент, связывающийся с убиквитинлигазой E3, который связывается с цереблон-убиквитинлигазой E3 и представлен химической структурой:



где:

W выбран из группы, состоящей из CH<sub>2</sub>, O, C=O, циклопропана, NH и N-алкила;

G представляет собой H, OH или незамещенный линейный или разветвленный C<sub>1-3</sub> алкил;

каждый Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub> и Q<sub>4</sub> представляет собой атом N или C, замещенный группой, выбранной из H и R;

A независимо выбран из группы H, незамещенного линейного или разветвленного C<sub>1-3</sub> алкила (например, метила), -CN, Cl и F;

n представляет собой целое число от 1 до 4 (например, 1, 2, 3 или 4);

каждый R выбран из группы, состоящей из H, OH, NH<sub>2</sub>, незамещенного или замещенного линейного или разветвленного C<sub>1-4</sub> алкила (например, метила или этила), -OR<sup>2</sup> (например, метокси или этокси), -Cl, -F, -Br, -CF<sub>3</sub> и -CN;

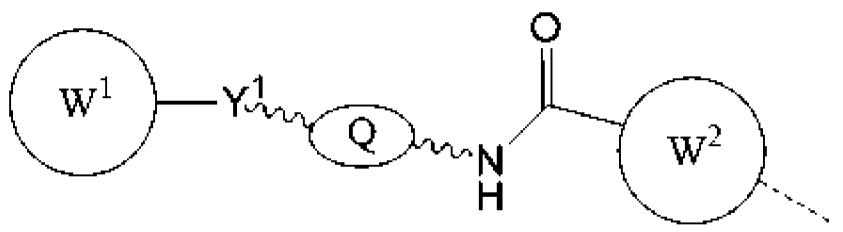
R<sup>1</sup> представляет собой H или незамещенный или замещенный C<sub>1-3</sub> алкил (например, метил);

R<sup>2</sup> независимо выбран из группы, состоящей из H и незамещенного или замещенного C<sub>1-3</sub> алкила (например, метильной, этильной или изопропильной группы, каждая из которых необязательно дейтерирована); и

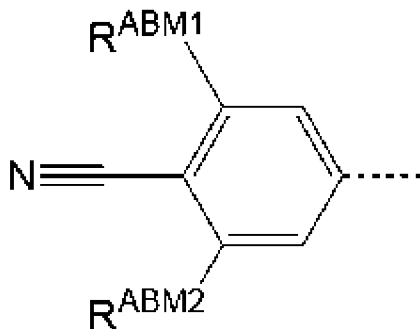
~~~~~ представляет собой связь, которая может быть стереоспецифической ((R) или (S)) или нестереоспецифической,

при этом одна или две группы R представляют собой точку присоединения или модифицированы для ковалентного присоединения к линкеру (L);

(b) PTM представляет собой низкомолекулярный фрагмент, нацеливающийся на андрогеновый рецептор (AR), который связывается с андрогеновым рецептором и представлен химической структурой:



где:



W^1 представляет собой _____, где R^{ABM1} и R^{ABM2} , каждый независимо, представляют собой H, -CN (например, R^{ABM1} представляет собой CN, и R^{ABM2} представляет собой H, или R^{ABM1} представляет собой H, и R^{ABM2} представляет собой CN), незамещенный или замещенный C1-C3 алкил (например, незамещенный или замещенный C1-C2 алкил или метил), галоген (например, Cl, Br или F), незамещенный или замещенный C1-C4 алкоксил (например, дейтерированный C1-C3 алкоксил, метокси, этокси или дейтерированный метокси);

Y^1 представляет собой CH_2 или O;

Q представляет собой 4-6-членный циклоалкил, 8-10-членный конденсированный бициклический циклоалкил, 8-10-членный конденсированный бициклический гетероциклоалкил с 1 или 2 гетероатомами (например, 1 или 2 атомами азота), 7-9-членный спироциклоалкил или 7-9-членный спирогетероциклоалкил с 1 или 2 гетероатомами (например, 1 или 2 атомами азота), при этом каждый из них необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: H, OH и C1-C2 алкила (например, 4-6-членный циклоалкил, необязательно замещенный не более чем четырьмя C1-C2 алкилами, например, четырьмя метильными группами);

W^2 представляет собой 5- или 6-членную ароматическую группу с 0-2 гетероатомами (например, 0, 1 или 2 атомами азота), необязательно замещенную 1 или 2 группами R^{W2} ;

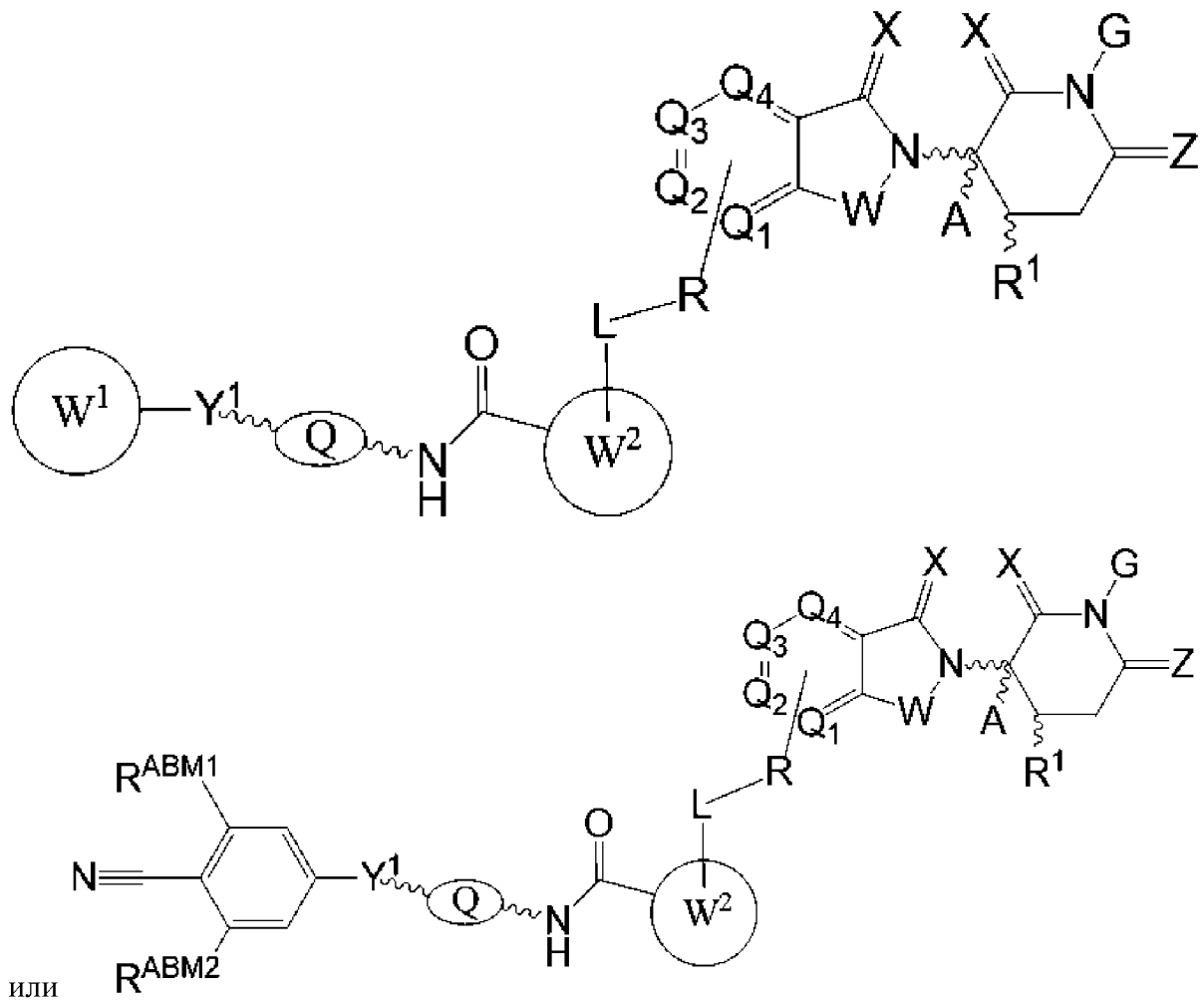
каждый R^{W2} независимо представляет собой: H; OH; галоген; линейный или разветвленный C_{1-3} алкил (например, метил);

~~~~~ представляет собой связь, которая может быть стереоспецифической ((R) или (S)) или нестереоспецифической; и

----- представляет собой точку присоединения линкера (L);

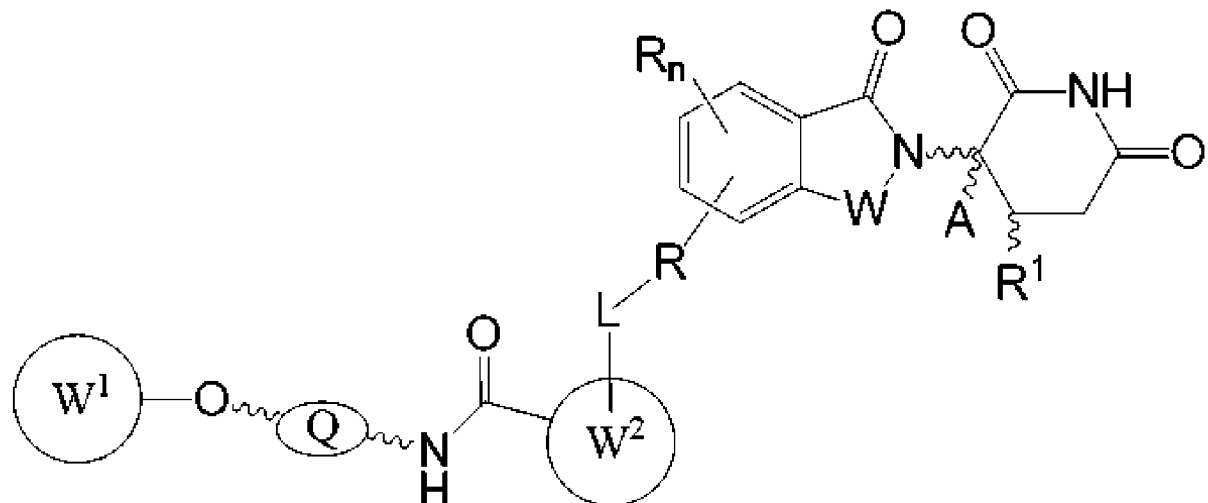
(с) L представляет собой связь или химическую линкерную группу, которая ковалентно связывает CLM с PTM.

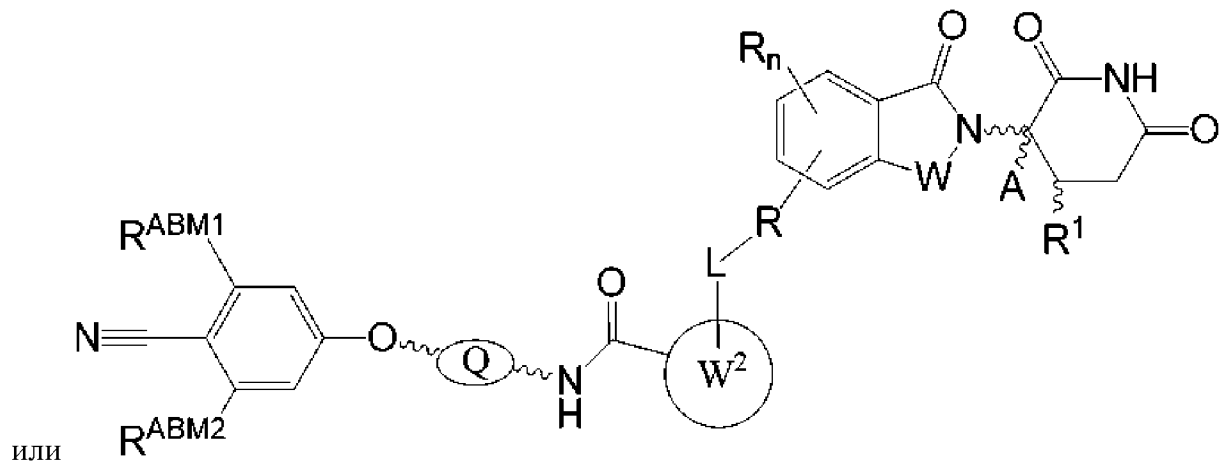
2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представлено химической структурой:



где R, который ковалентно связан с L, представляет собой O, N\* или NH, при этом N\* представляет собой атом азота, который является общим с химической линкерной группой.

3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представлено химической структурой:

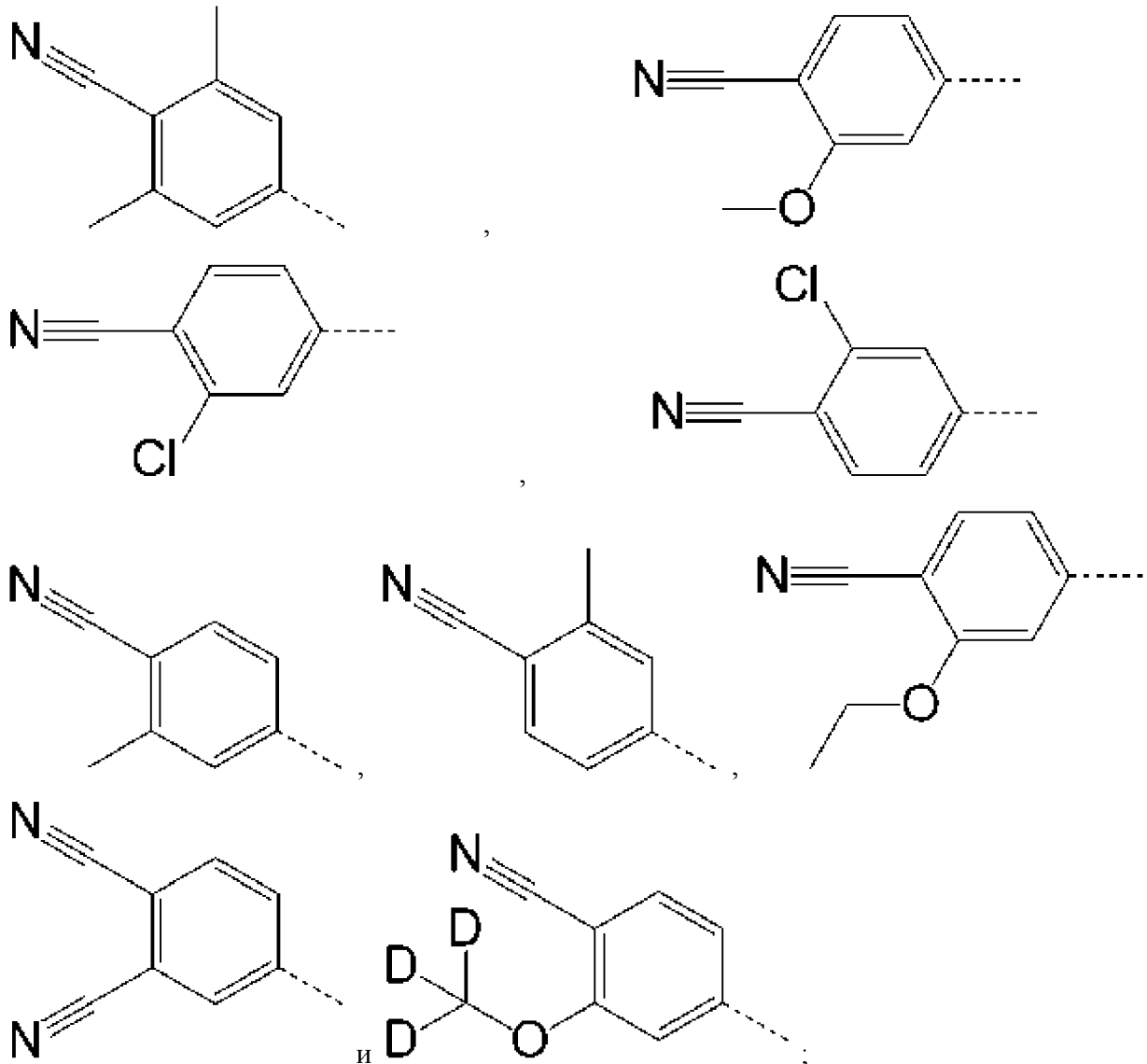




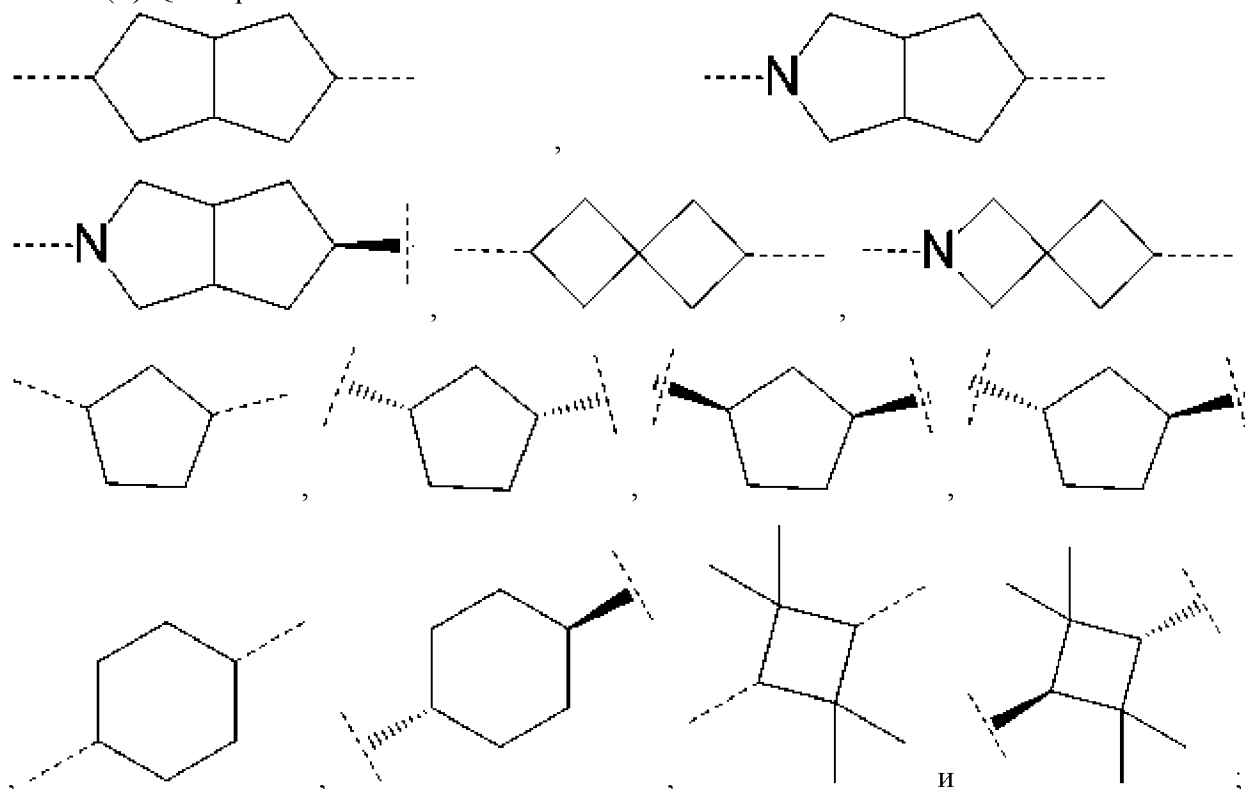
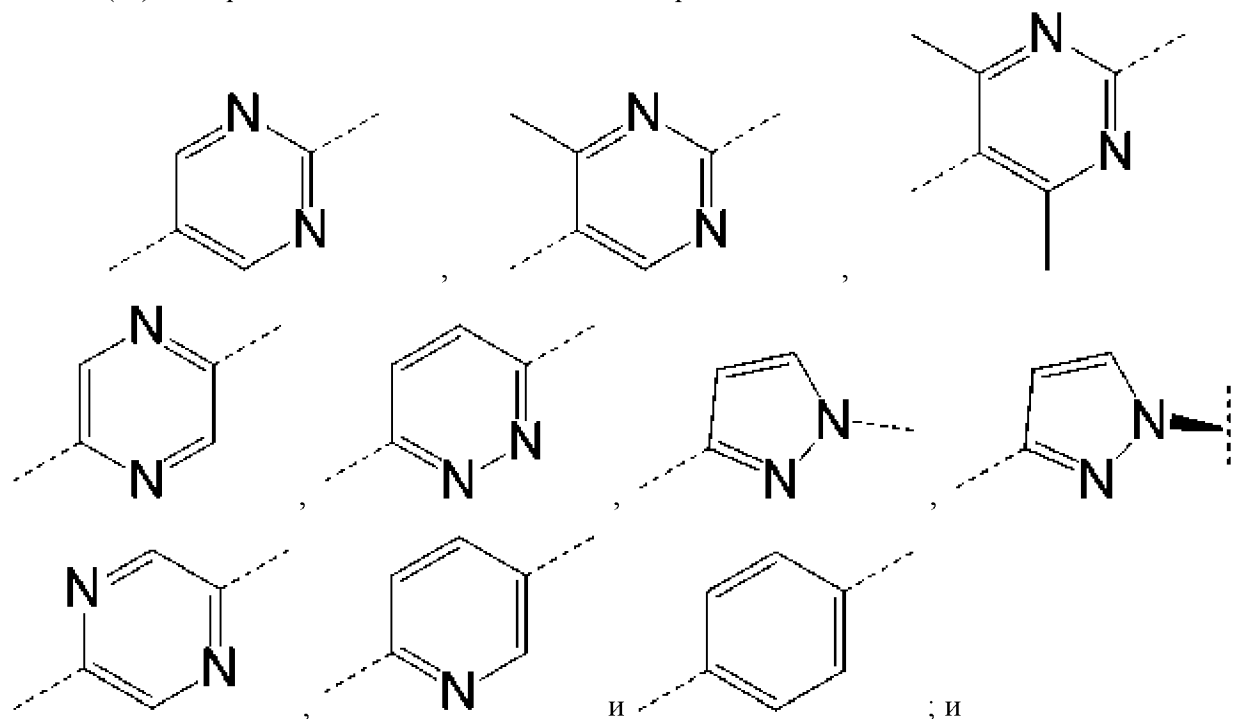
где R, который ковалентно связан с L, представляет собой O, N\* или NH, при этом N\* представляет собой атом азота, который является общим с химической линкерной группой.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что выполняется по меньшей мере одно из условий:

(i) W<sup>1</sup> выбран из:



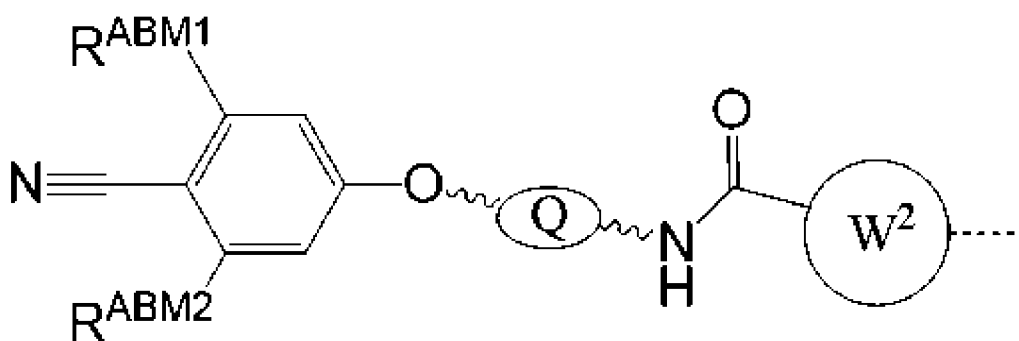
(ii) Q выбран из:

(iii)  $W^2$  представляет собой связь или выбран из:

(iv) их комбинации,

где пунктирные линии обозначают точки присоединения.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что РТМ представлен химической структурой:



где:

каждый  $R^{ABM1}$  и  $R^{ABM2}$  независимо представляет собой H, -CN, метил, галоген, метокси, этокси или дейтерированный метокси;

Q представляет собой 4-6-членный циклоалкил, 8-10-членный конденсированный бициклический циклоалкил, 8-10-членный конденсированный бициклический гетероциклоалкил с 1 или 2 гетероатомами, 7-9-членный спироциклоалкил или 7-9-членный спирогетероциклоалкил с 1 или 2 гетероатомами, при этом каждый из них необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из: H, OH и метила;

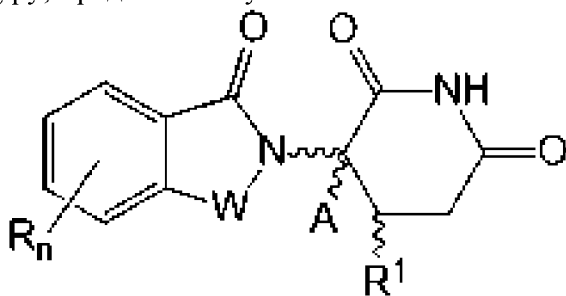
$W^2$  представляет собой 5- или 6-членную ароматическую группу с 0-2 гетероатомами, необязательно замещенную 1 или 2 группами  $R^{W2}$ ;

каждый  $R^{W2}$  независимо представляет собой: H; OH; галоген; или метил;

~ представляет собой связь, которая может быть стереоспецифической ((R) или (S)) или нестереоспецифической; и

--- представляет собой точку присоединения линкера.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что CLM имеет химическую структуру, представленную:



где:

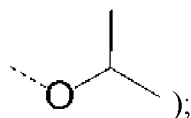
W независимо выбран из группы  $CH_2$ ,  $C=O$  и циклопропана;

A выбран из H, F, -CN или метила;

$R^1$  представляет собой H или метил;

n равен 1 или 2;

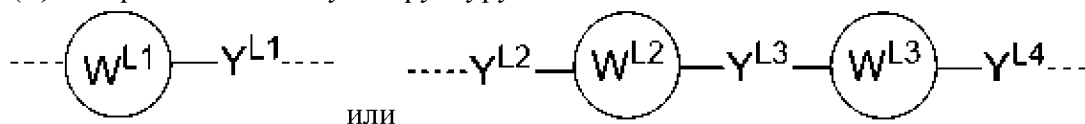
каждый R независимо выбран из H, -Cl, -F, -Br, необязательно замещенного линейного или разветвленного  $C_{1-3}$  алкила (например, метила или этила), необязательно замещенного линейного или разветвленного  $C_{1-3}$  алкокси (например, метокси, этокси или



при этом одна или две группы R модифицированы для ковалентного присоединения к химической линкерной группе (L); и

~~~~~ представляет собой связь, которая может быть стереоспецифической ((R) или (S)) или нестереоспецифической.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, отличающееся тем, что химическая линкерная группа (L) содержит химическую структуру:



где:

W^{L1} представляет собой 5- или 6-членное кольцо (например, 5- или 6-членный циклоалкил или 5- или 6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил) с 0-3 гетероатомами (например, 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из O и N) или C_{8-11} -спирогетероциклоалкил с 0-3 гетероатомами (например, 0, 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из O и N), каждый из которых необязательно замещен галогеном (например, F, Cl, Br) или метилом;

Y^{L1} представляет собой связь, незамещенный или замещенный линейный или разветвленный C_{1-5} алкил (C_1 , C_2 , C_3 , C_4 или C_5 алкил), где один или более атомов C необязательно заменены на O (например, незамещенный или замещенный линейный или разветвленный C_{1-5} алкил-O (C_1 , C_2 , C_3 , C_4 или C_5 алкил)), и каждый атом углерода необязательно замещен галогеном (например, F, Cl, Br), метилом или этилом);

Y^{L2} представляет собой связь, O или незамещенный или замещенный линейный или разветвленный C_{1-3} алкил (C_1 , C_2 или C_3 алкил), где каждый атом углерода необязательно замещен галогеном (например, F, Cl, Br), метилом или этилом);

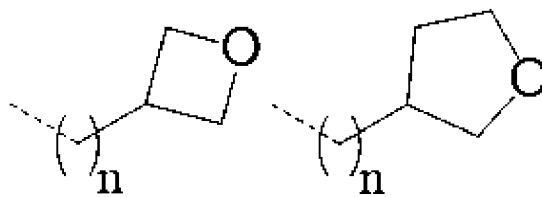
W^{L2} представляет собой 3-7-членное кольцо (например, 4-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил) с 0-3 гетероатомами (например, 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из O и N), C_{5-11} спирогетероциклоалкил (например, C_{5-8} или C_{6-7} спирогетероциклоалкил), 6-10-членный конденсированный бициклический циклоалкил или 6-10-членный конденсированный бициклический гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен галогеном (например, F, Cl, Br), дейтерием или метилом;

Y^{L3} представляет собой связь или C_1 - C_4 алкил (C_1 , C_2 , C_3 или C_4 алкил), где один или более атомов C (например, один атом углерода) необязательно замещены группой O или NR^L , и при этом каждый атом углерода необязательно замещен галогеном (например, F, Cl, Br) или линейным или разветвленным C_1 - C_4 алкилом;

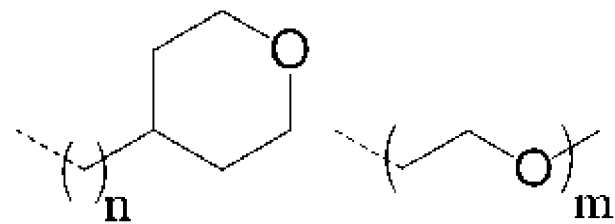
R^L представляет собой: H; линейный или разветвленный C_1 -4 алкил, который необязательно замещен одним или более галогенами (например, F), дейтерием или $C=O$

(например, метил, этил, изопропиловая группа, $-\text{CH}_2\text{-CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CHF}_2$ или $-(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$); линейный или разветвленный С1-3 гидроксиалкил (например, С2 гидроксиалкил); $(\text{CH}_2)_n$ -4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома (например, 1 или 2

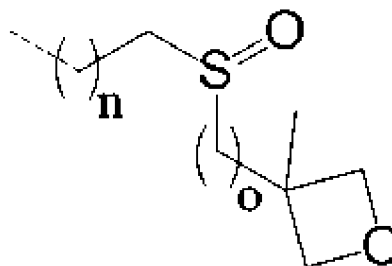
гетероатома, выбранных из О и N), такой как



или



, который необязательно замещен галогеном



(например, F, Cl или Br), метилом или дейтерием;

m представляет собой целое число от 1 до 6 (например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6);

n представляет собой целое число от 0 до 3 (например, 0, 1, 2 или 3);

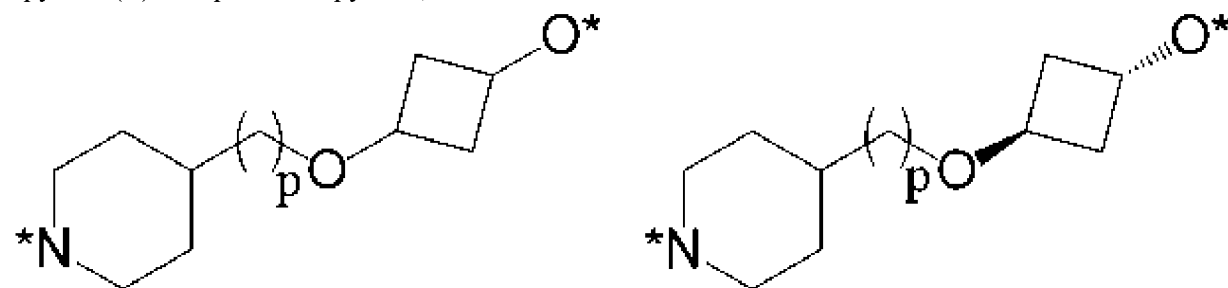
o представляет собой целое число от 1 до 3 (например, 1, 2 или 3);

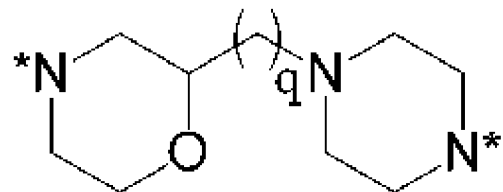
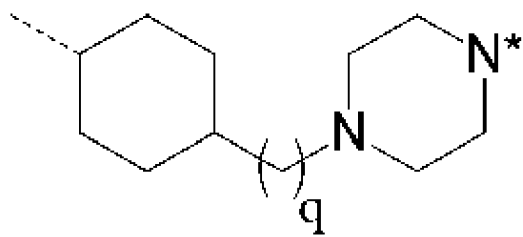
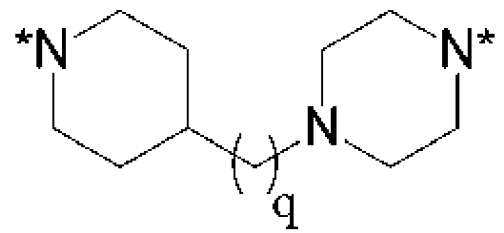
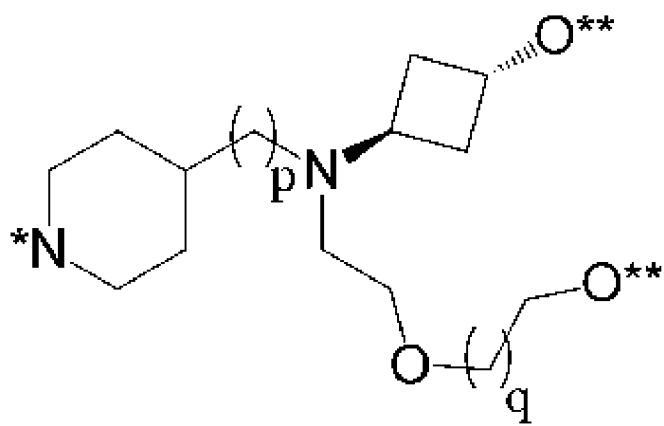
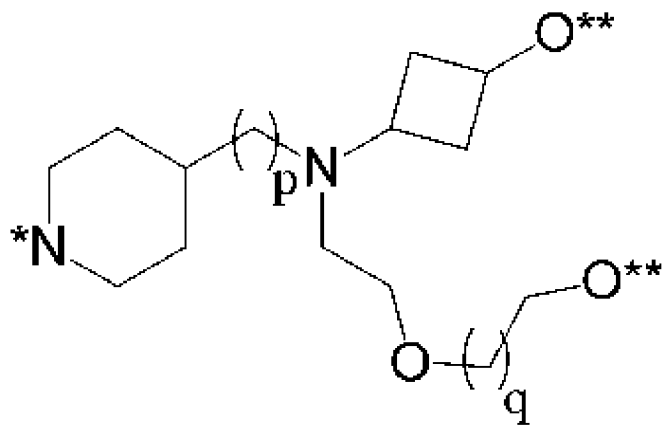
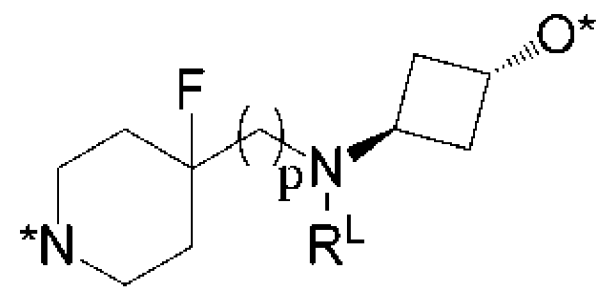
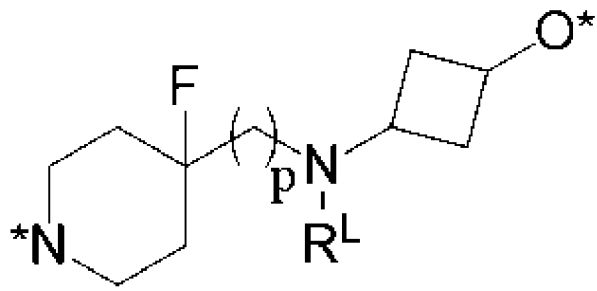
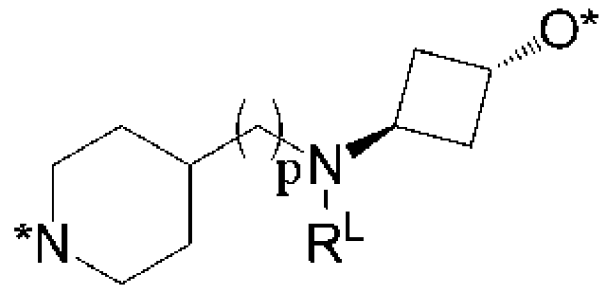
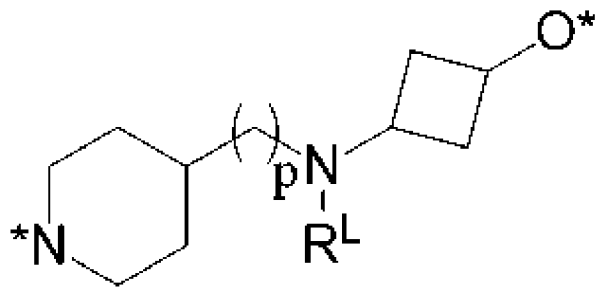
W^{L3} представляет собой 3-7-членное кольцо (например, 4-6-членный циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил), каждое с 0-3 гетероатомами (например, 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из О и N) и необязательно замещенное галогеном (например, F, Cl, Br) или метилом; и

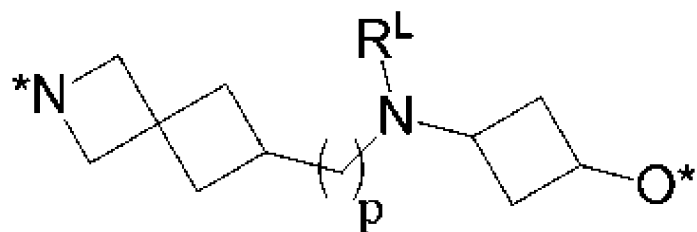
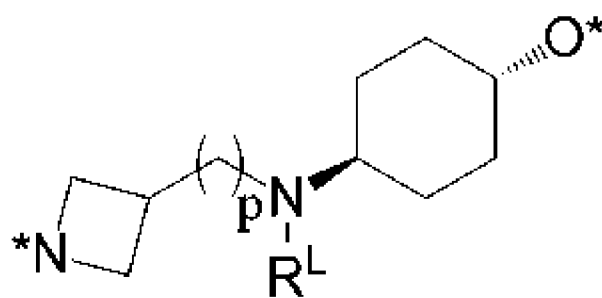
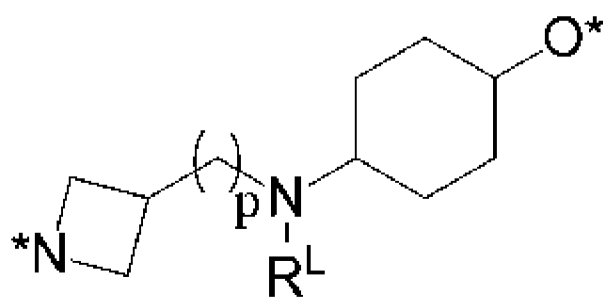
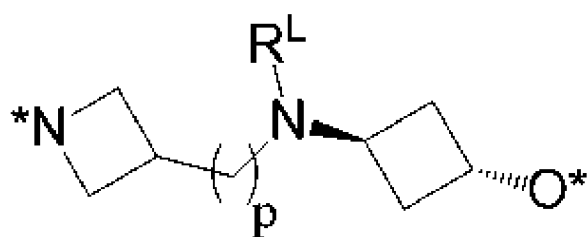
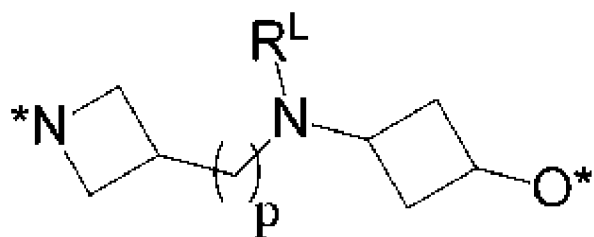
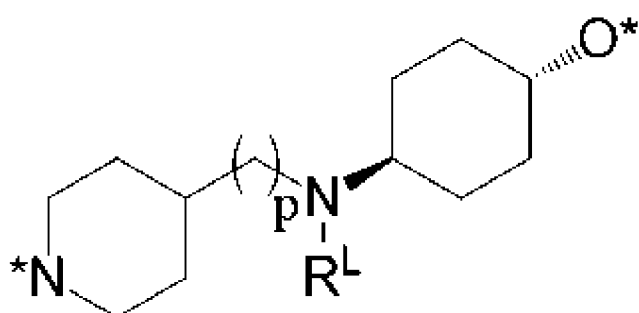
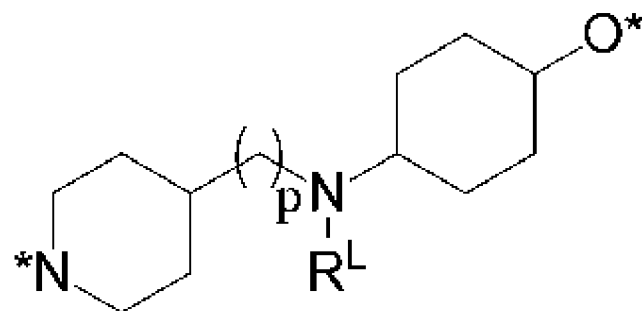
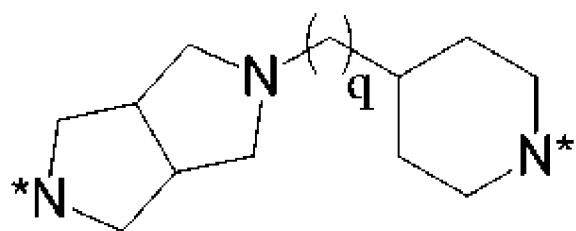
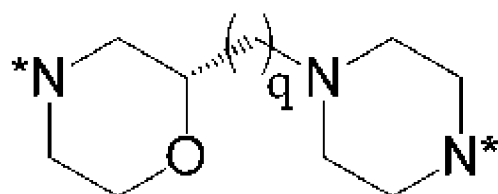
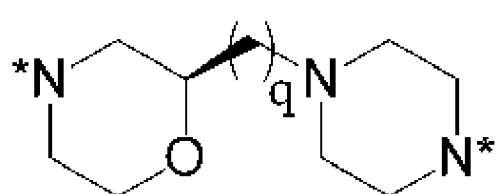
Y^{L4} представляет собой связь, О или $(\text{CH}_2)_o\text{-O}$, необязательно замещенный галогеном (например, F, Cl, Br) или метилом.

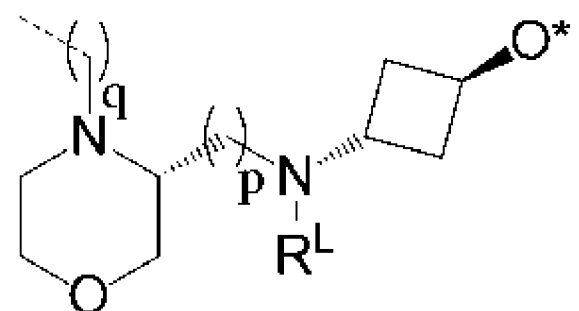
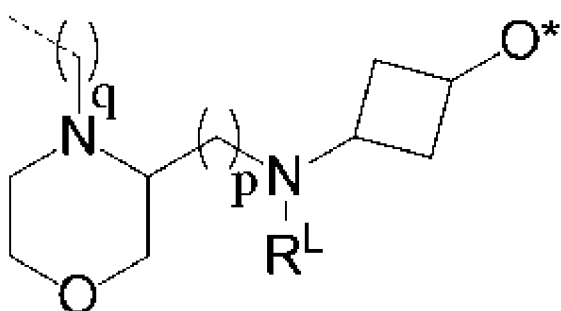
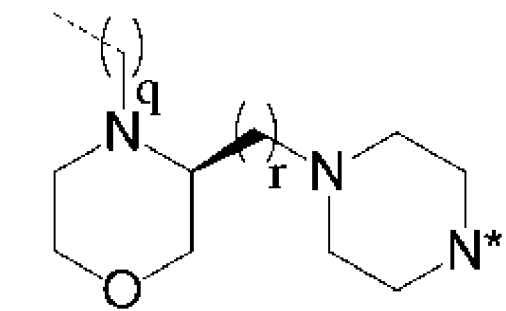
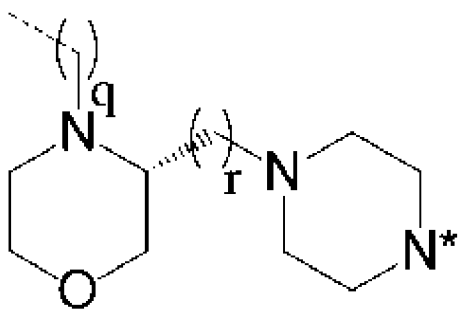
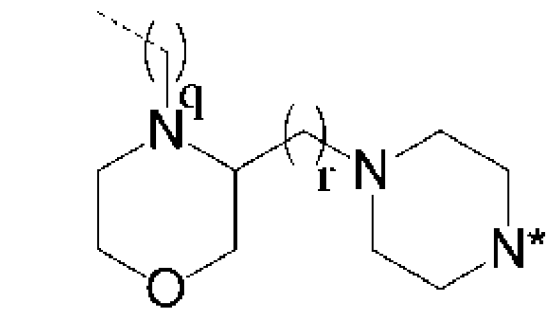
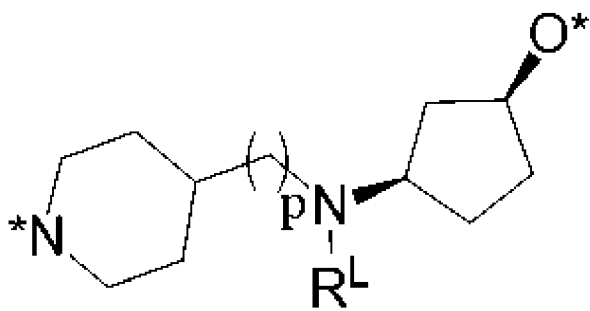
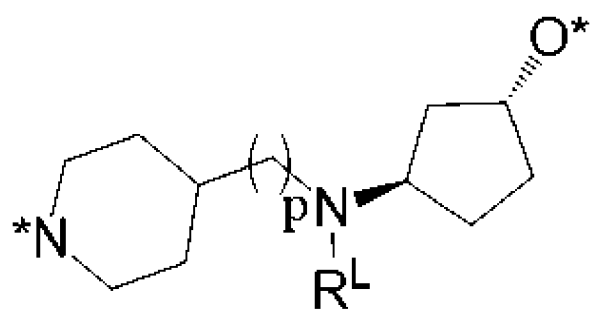
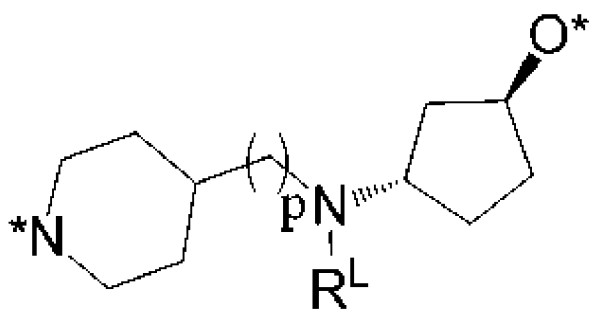
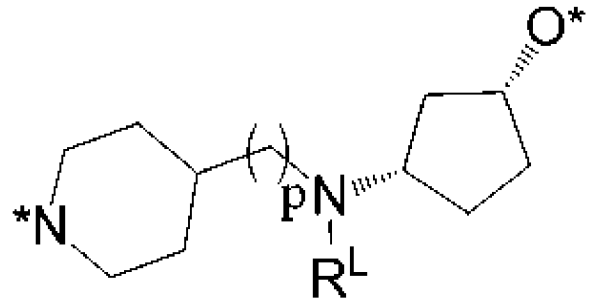
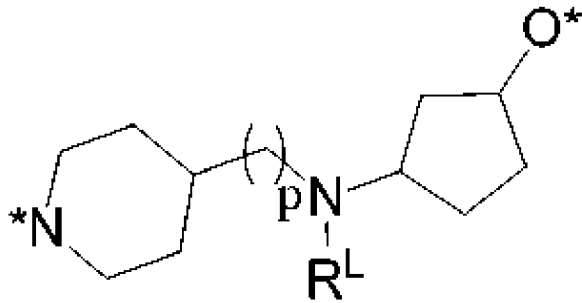
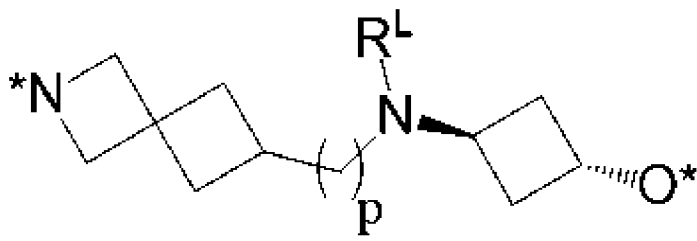
8. Соединение по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что L выполняет функцию ковалентного связывания РТМ с СLM.

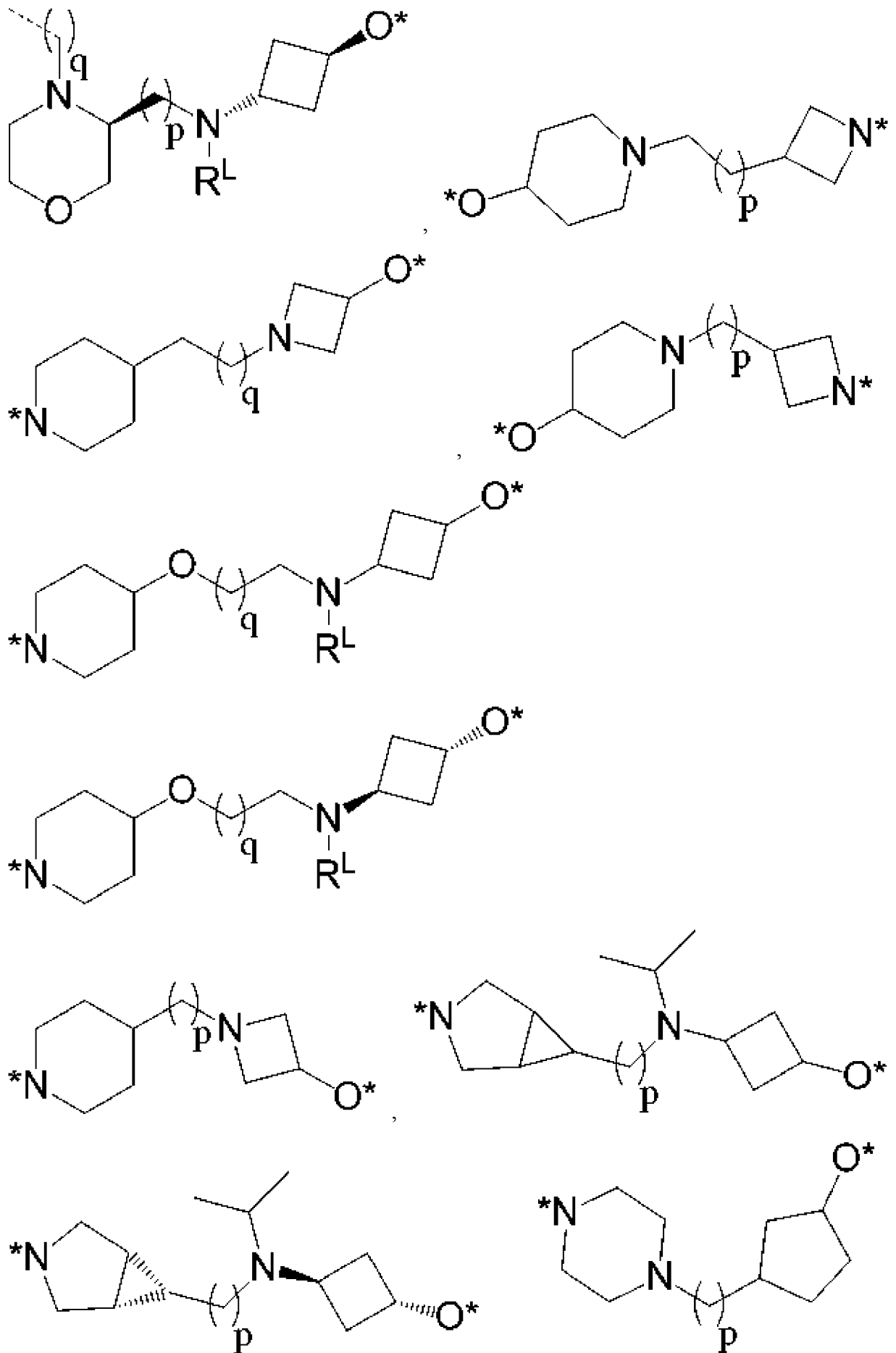
9. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что химическая линкерная группа (L) выбрана из группы, состоящей из:

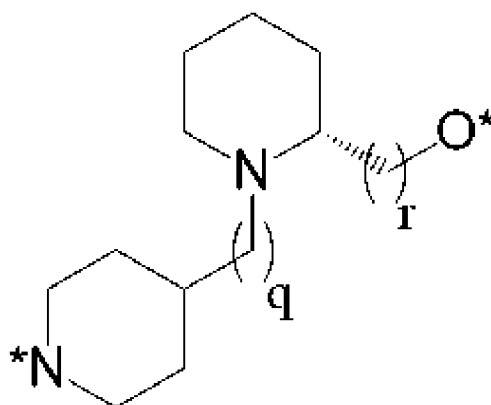
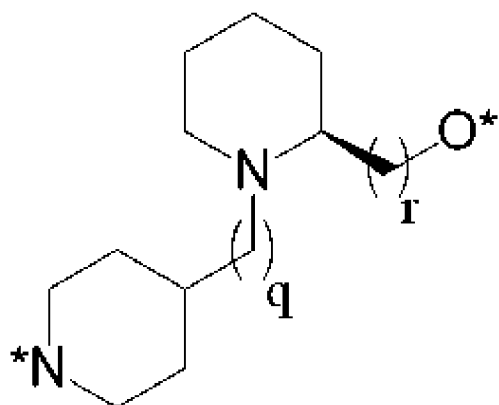
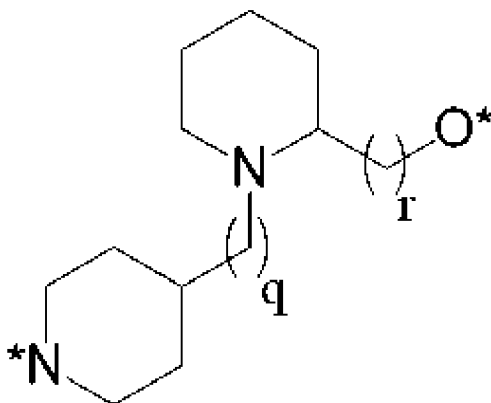
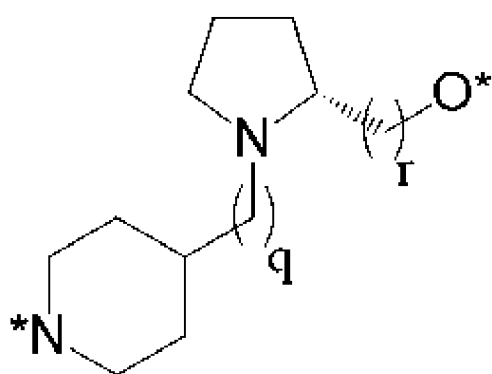
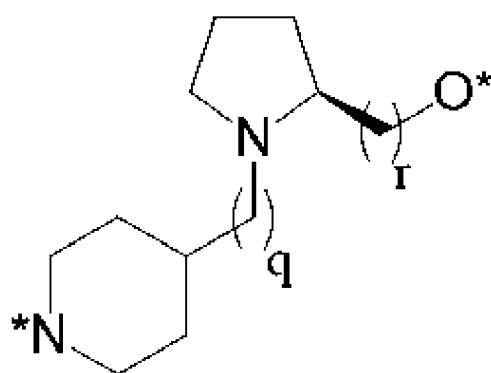
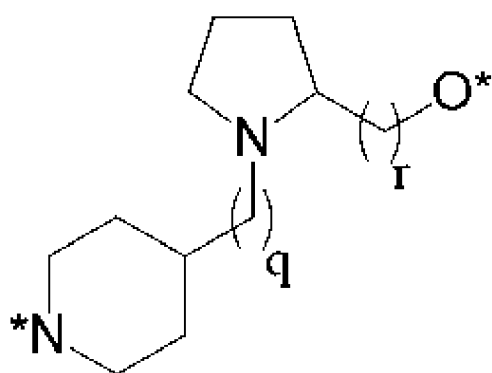
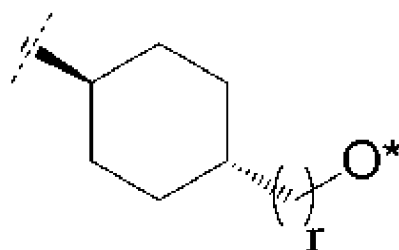
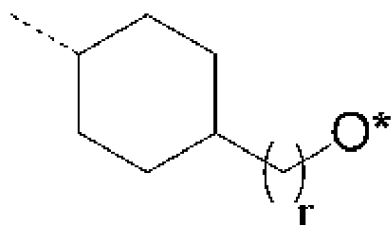
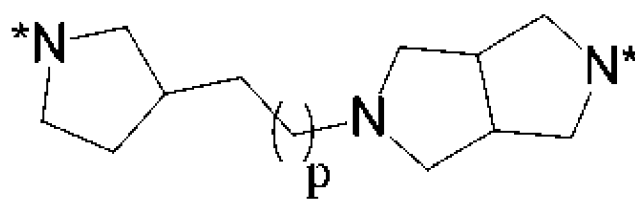
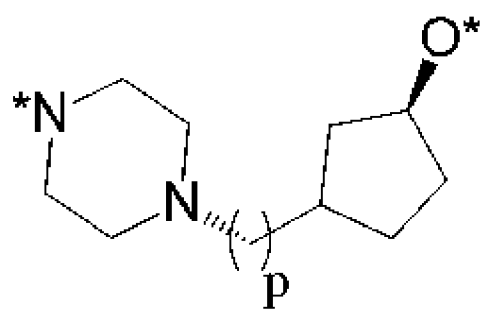


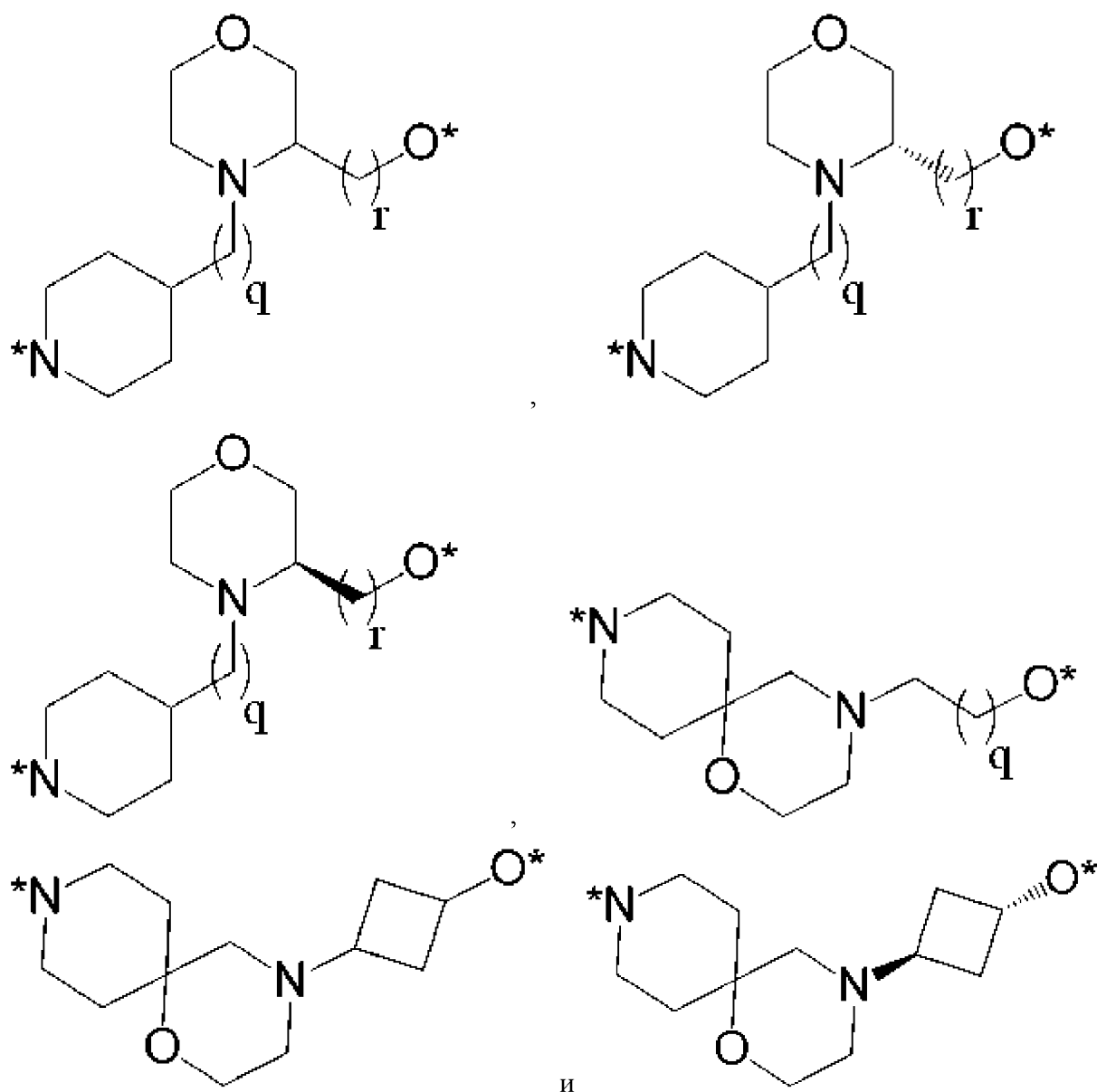








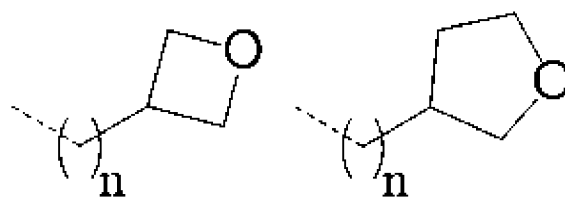




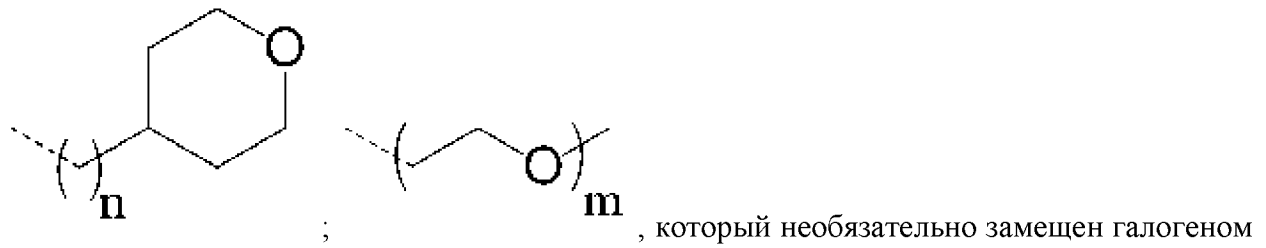
где:

R^L представляет собой: H; линейный или разветвленный C1-4 алкил, который необязательно замещен одним или более галогенами (например, F), дейтерием или C=O (например, метил, этил, изопропильная группа, $-\text{CH}_2\text{-CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CHF}_2$ или $-(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$); линейный или разветвленный C1-3 гидроксипалкил (например, C2 гидроксипалкил); $(\text{CH}_2)_n$ -4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома (например, 1 или 2

гетероатома, выбранных из O и N), такой как



или



(например, F, Cl или Br), метилом или дейтерием;

p представляет собой целое число от 0 до 3 (например, 0, 1, 2 или 3);

q представляет собой целое число от 1 до 3 (например, 1, 2 или 3);

r представляет собой целое число от 1 до 3 (например, 1, 2 или 3);

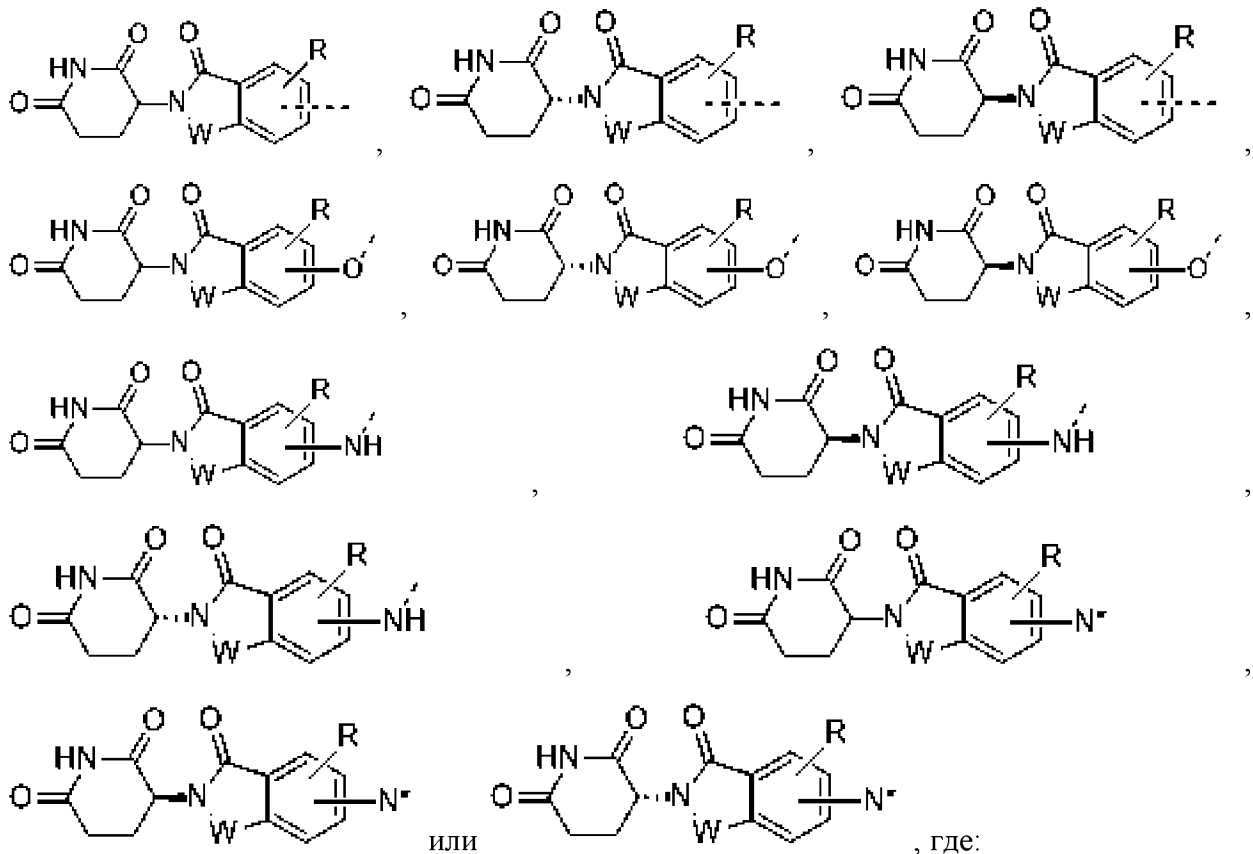
s представляет собой целое число от 0 до 4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4);

— обозначает положение ковалентного связывания с CLM или PTM; и

* обозначает положение, ковалентно связанное с CLM или PTM, или представляет собой атом, который является общим с CLM или PTM.

10. Соединение по любому из пп. 1-9, отличающееся тем, что выполняется по меньшей мере одно из условий:

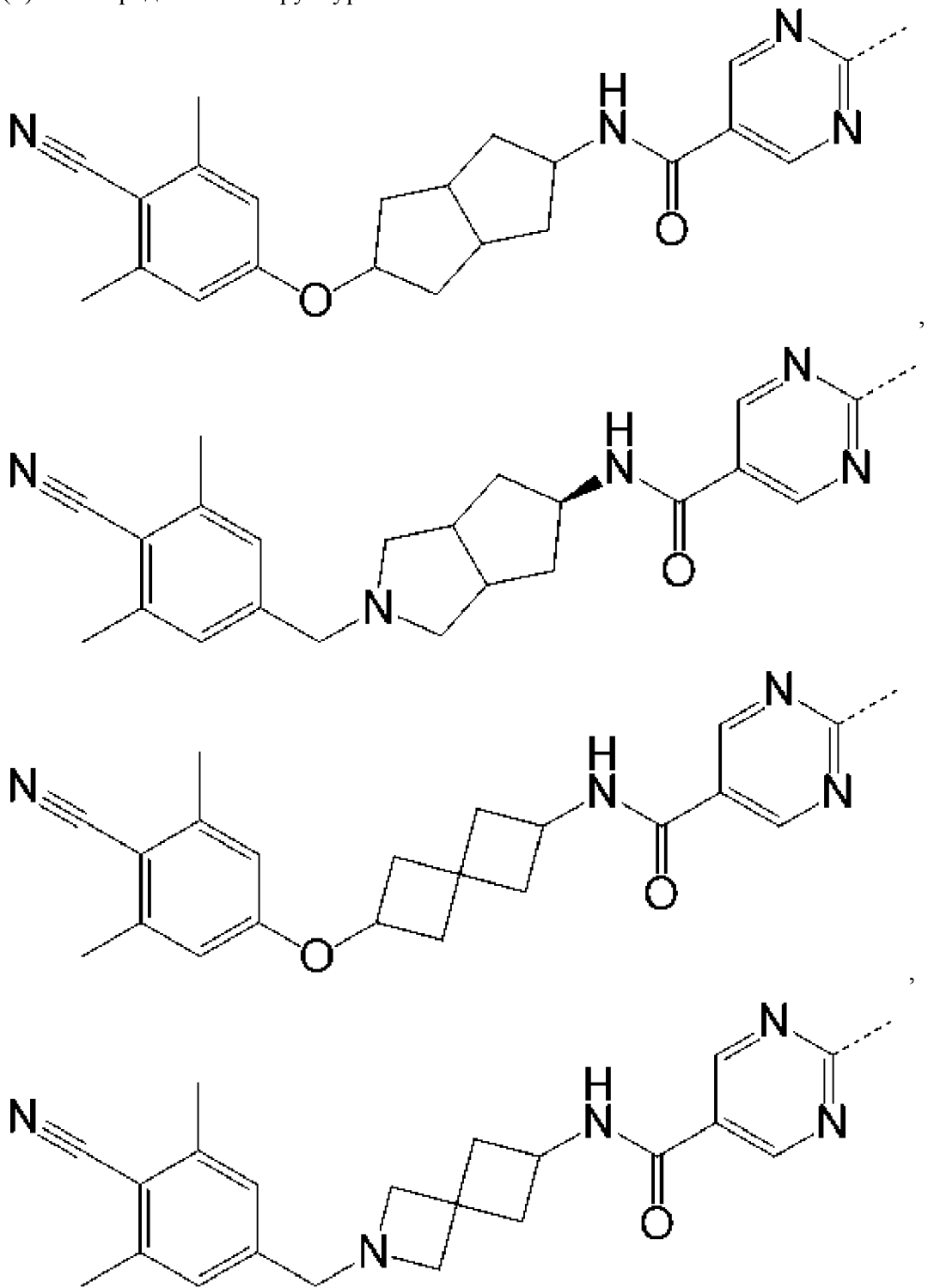
(a) ULM представлен структурой:

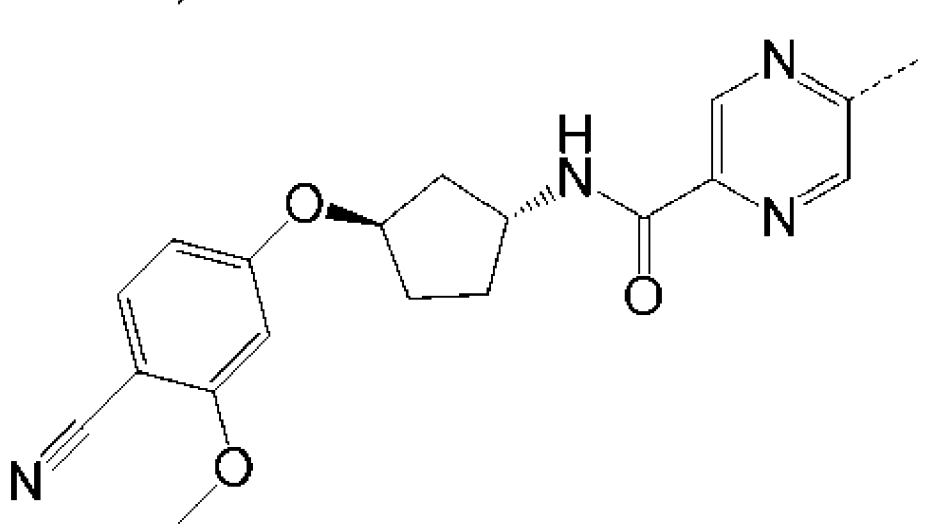
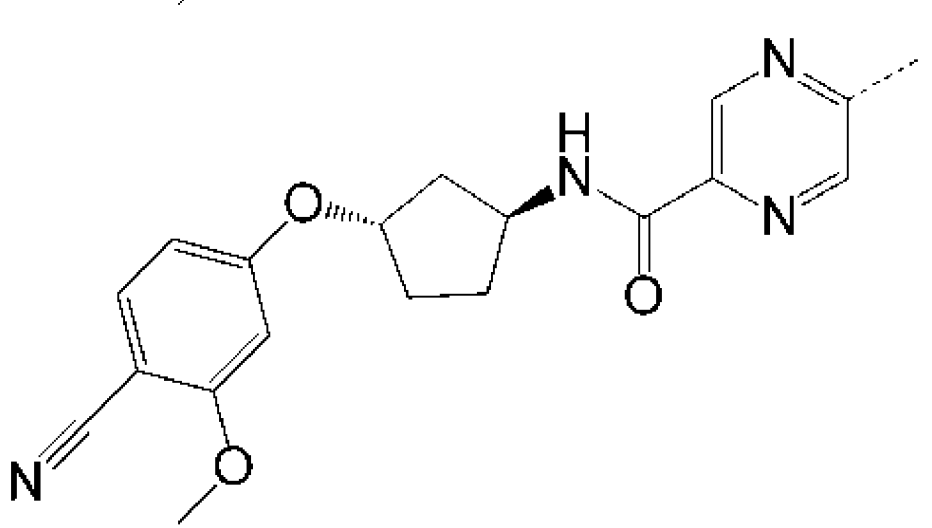
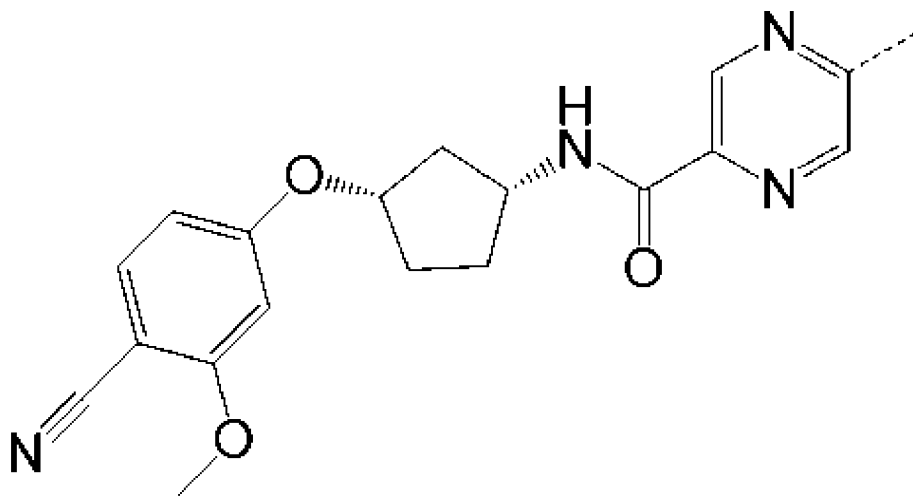


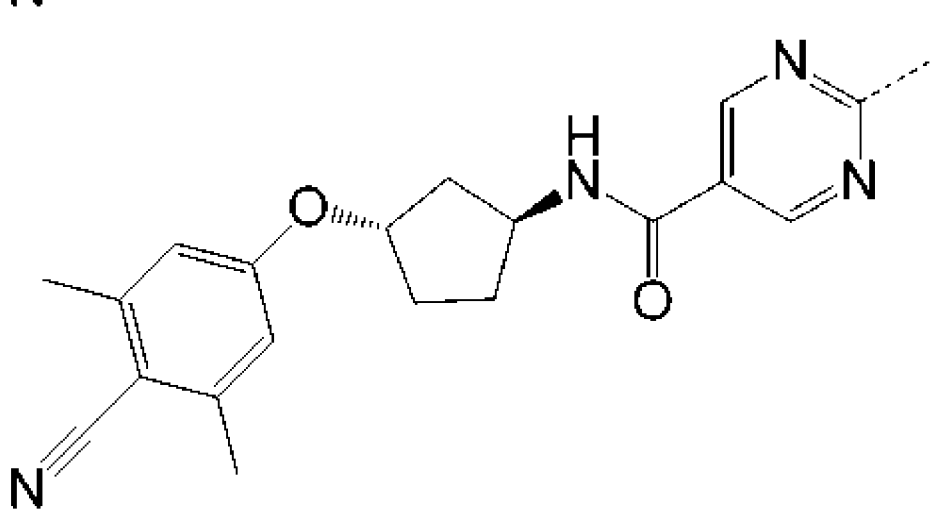
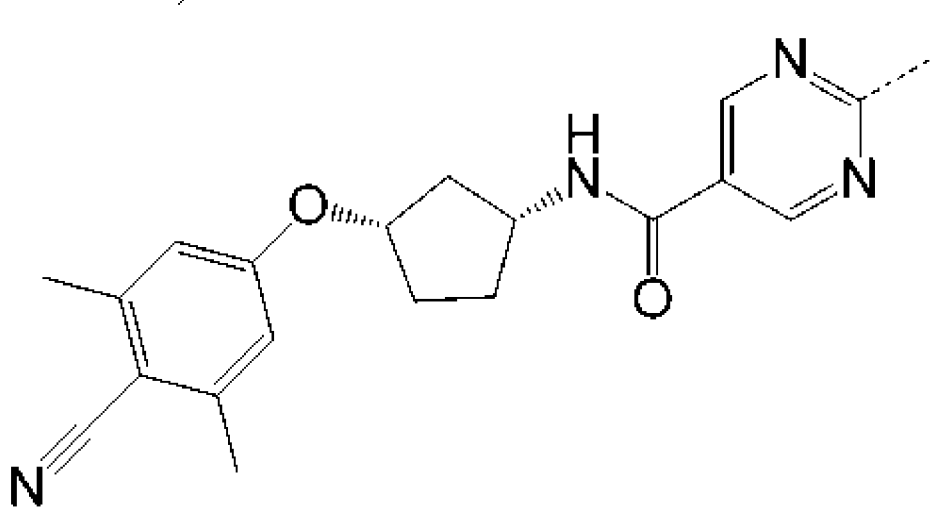
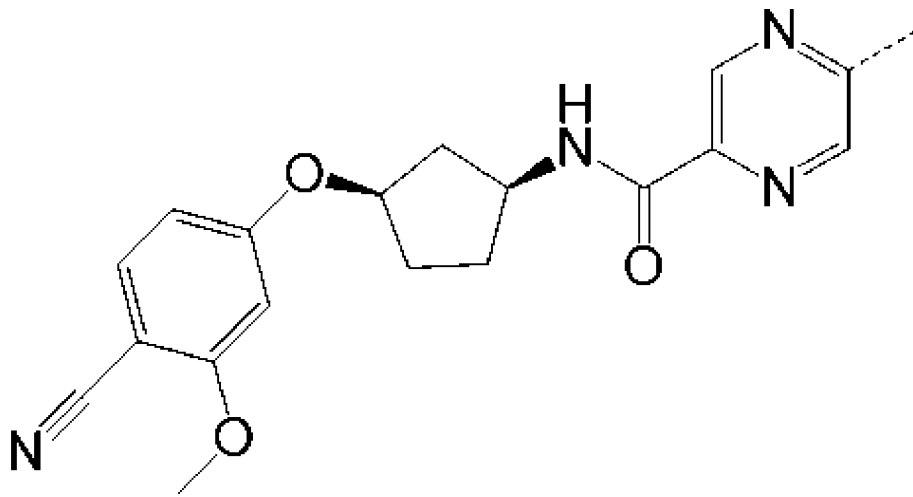
--- в CLM означает точку присоединения к химической линкерной группе; и

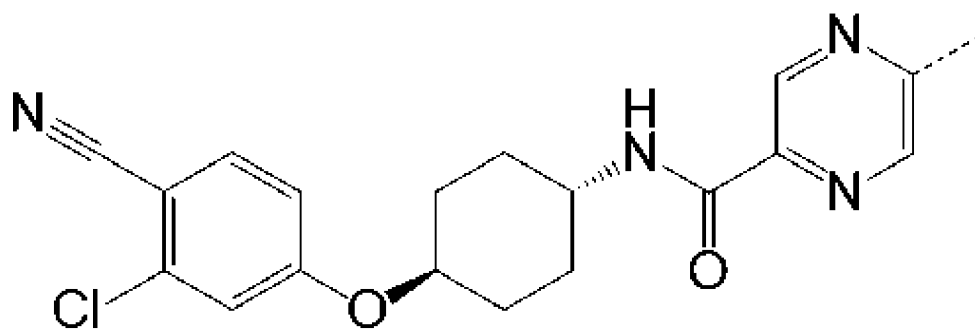
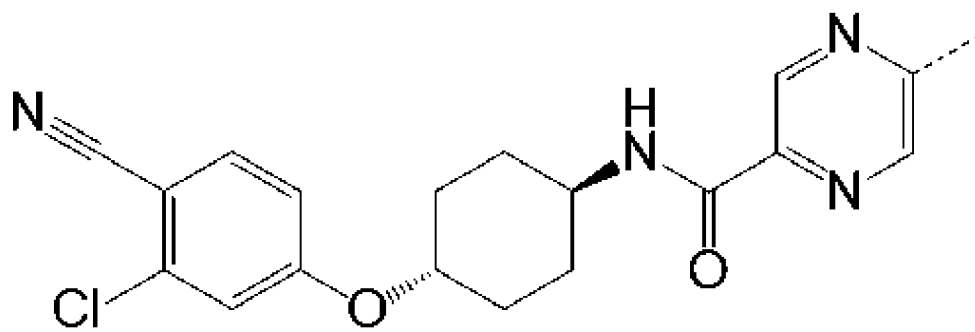
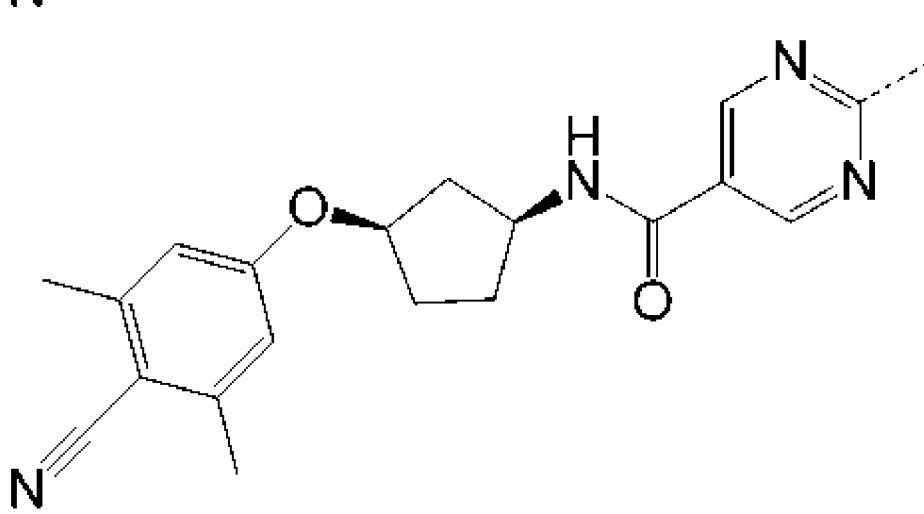
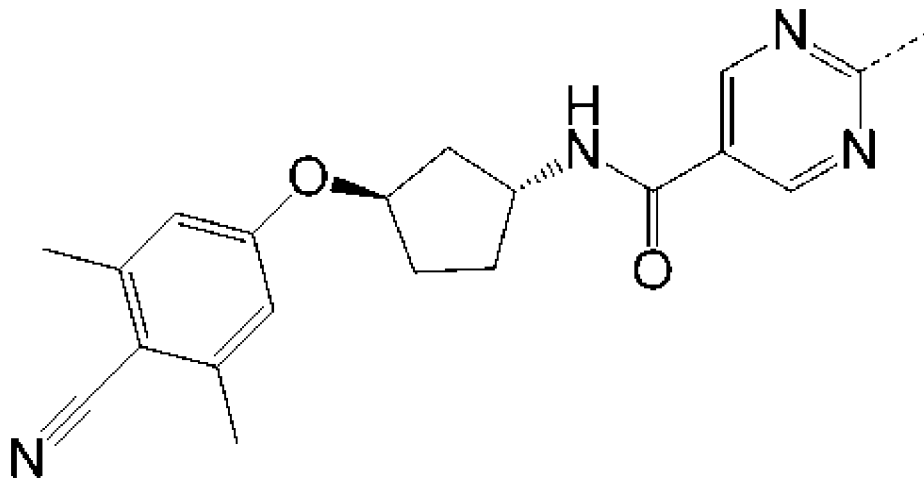
N* представляет собой атом азота, который является общим с химической линкерной группой;

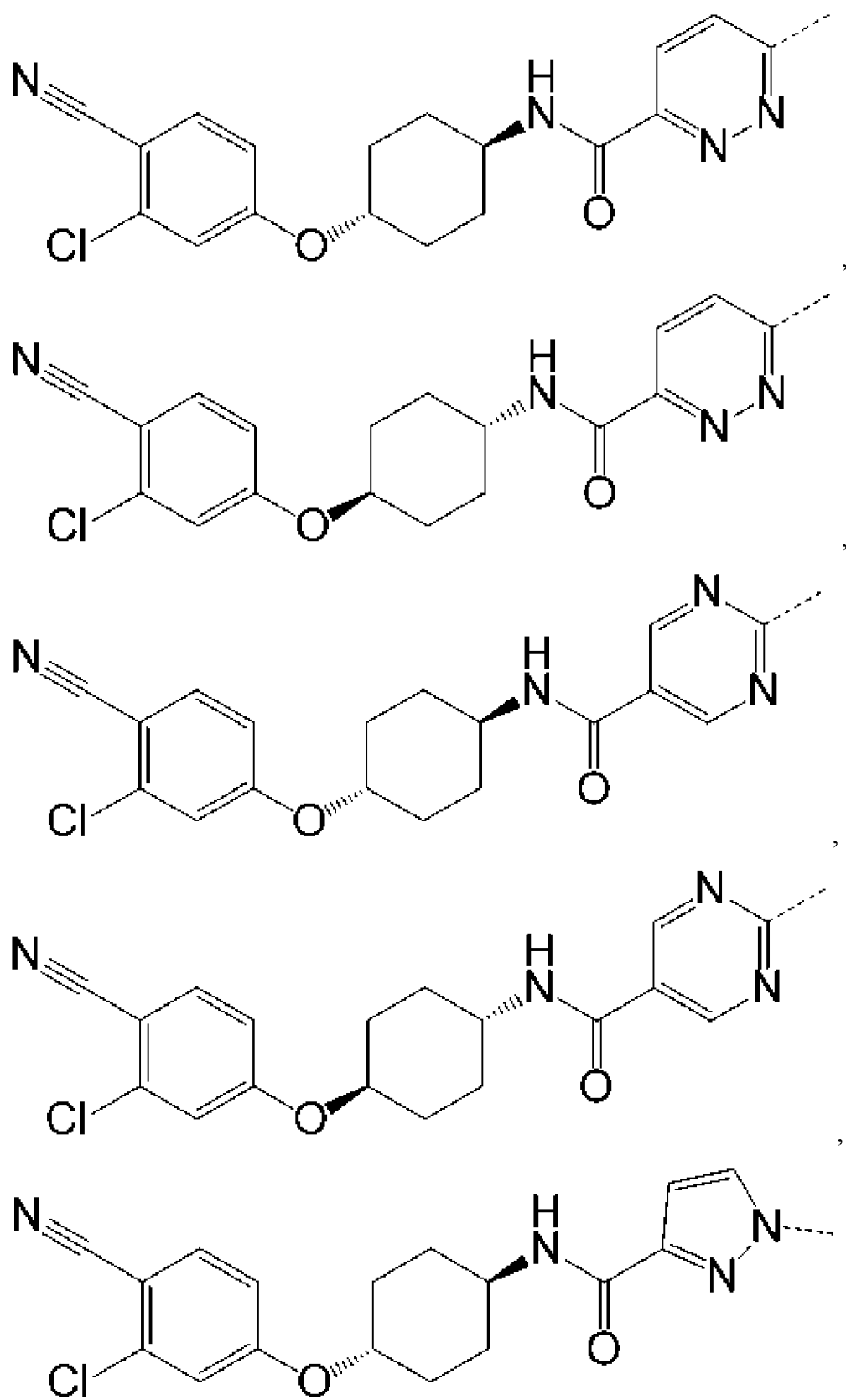
(b) PTM представлен структурой:

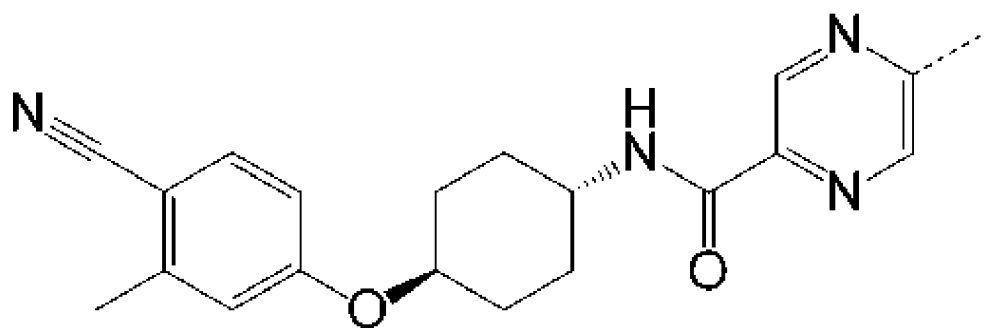
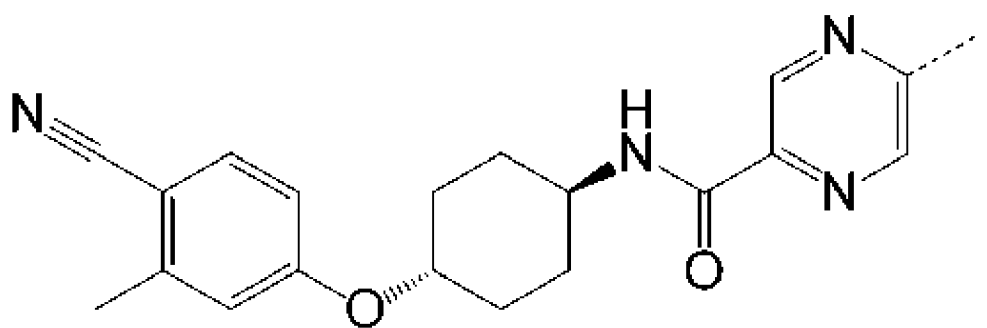
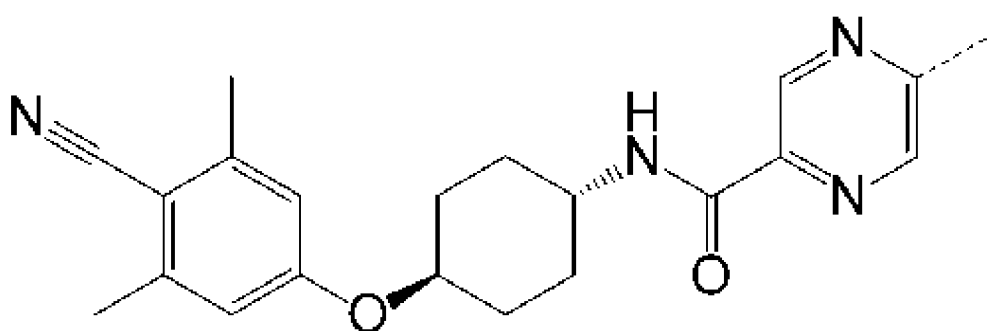
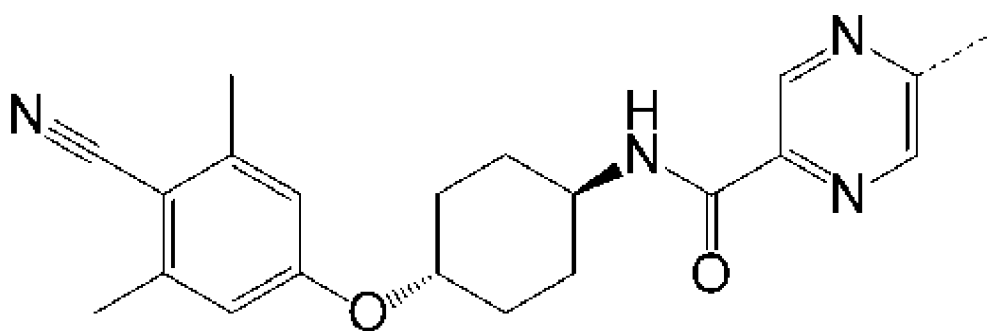
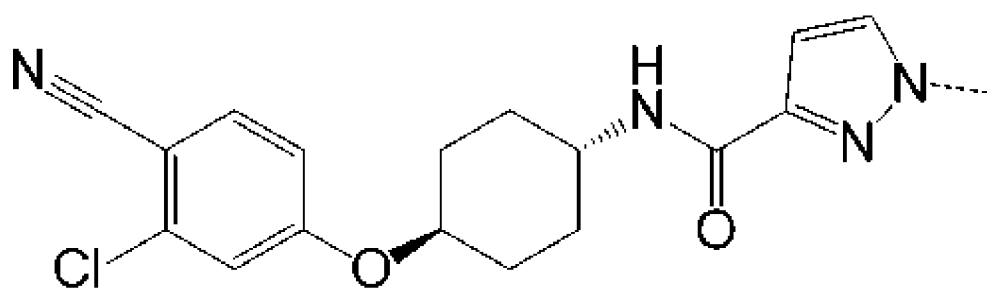


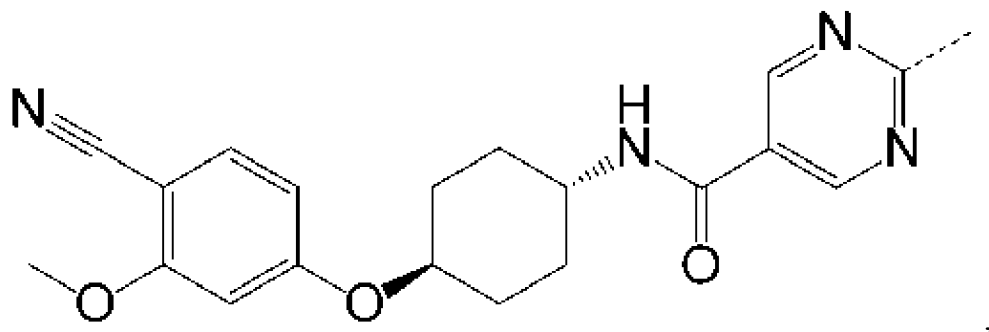
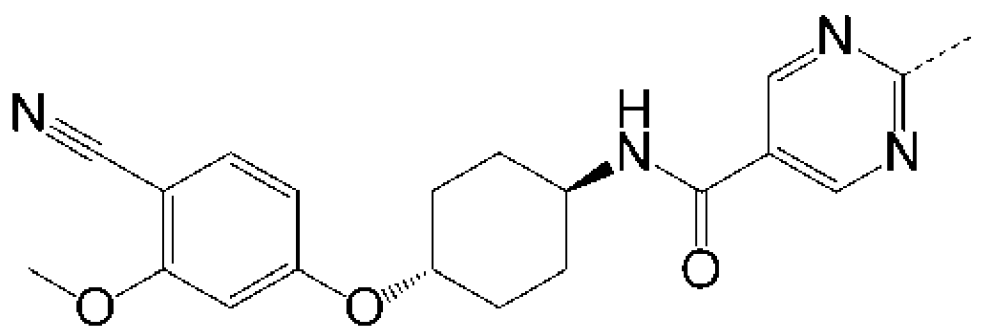
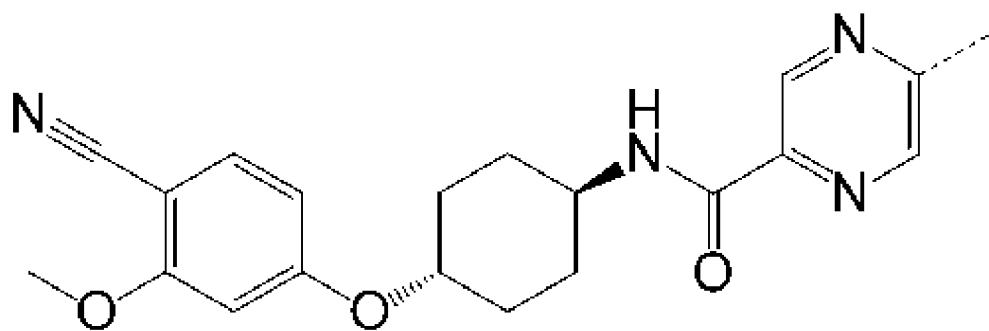
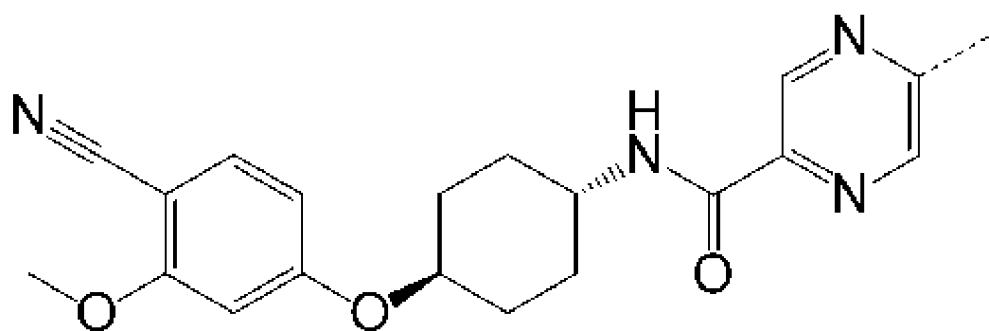
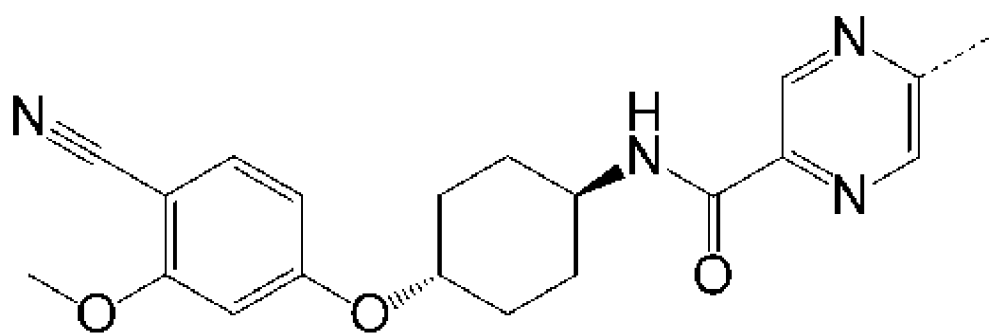


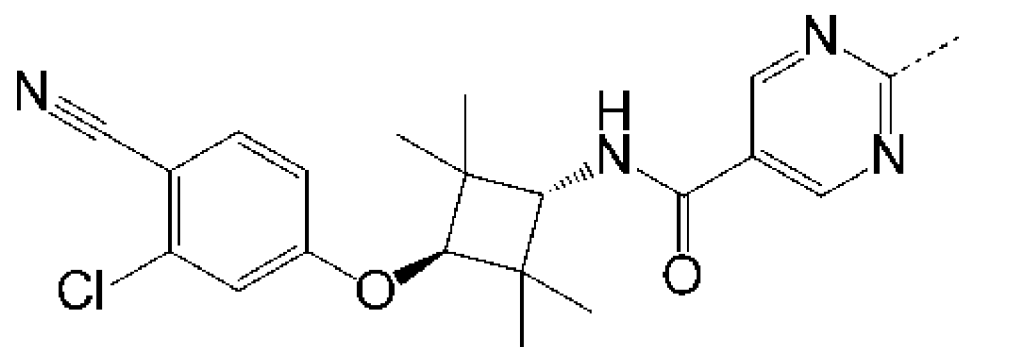
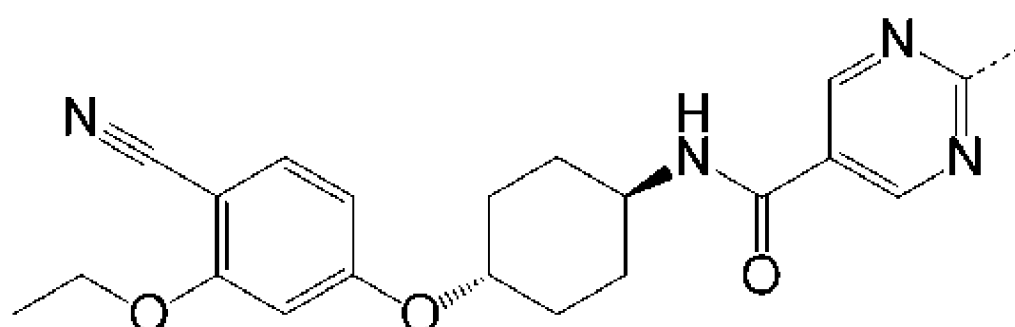
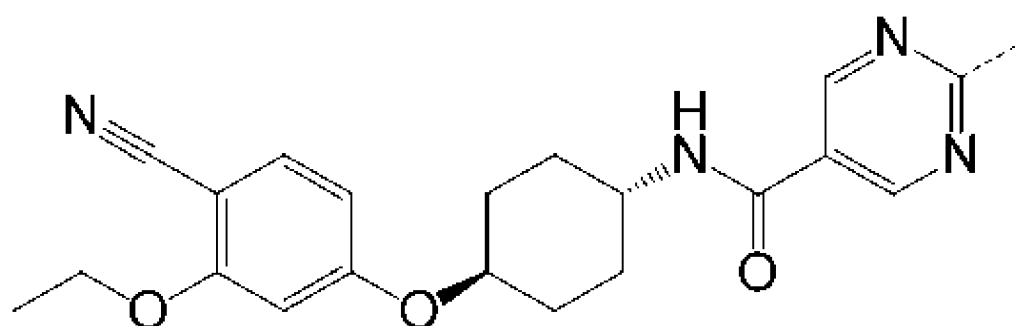
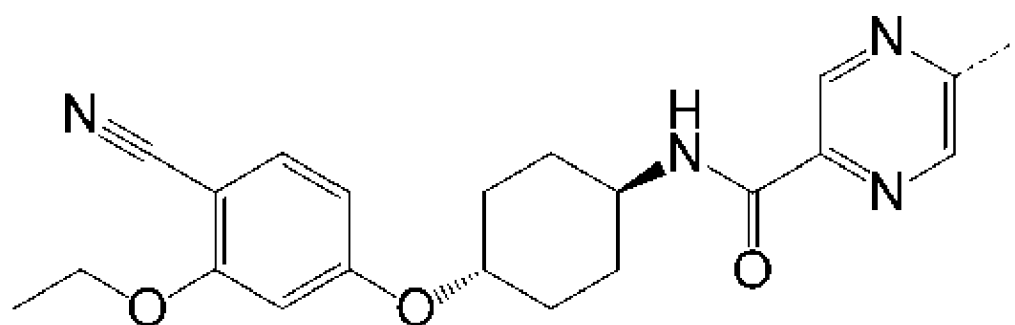
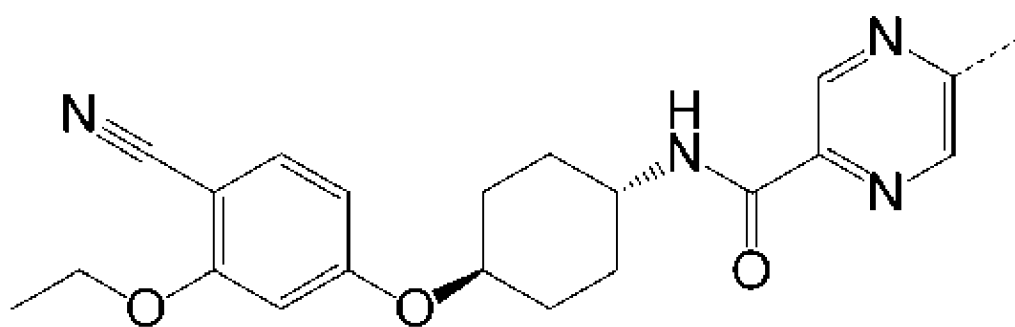


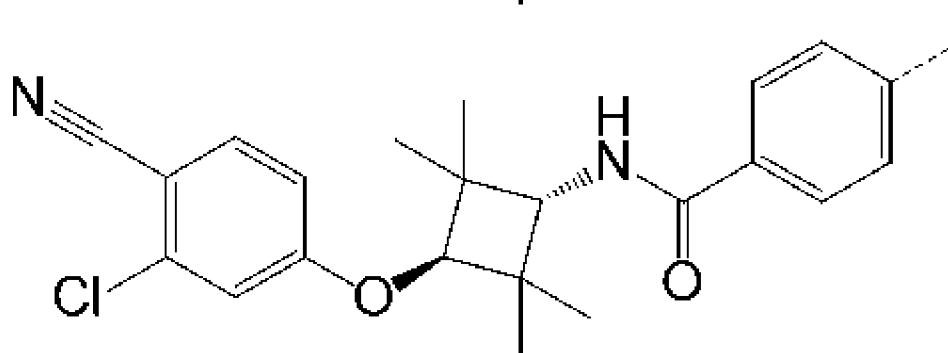
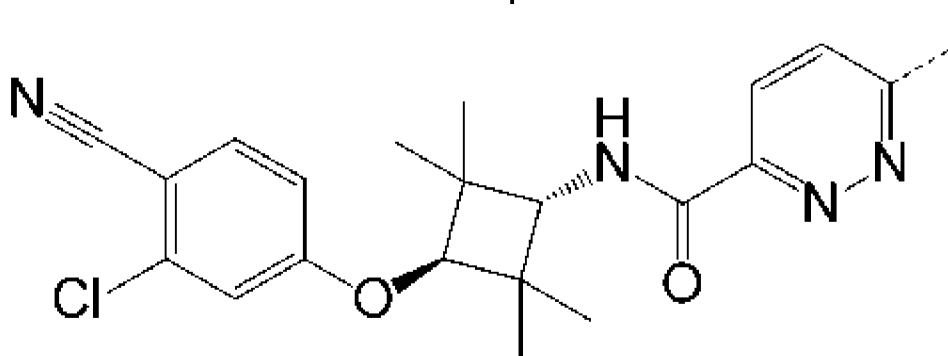
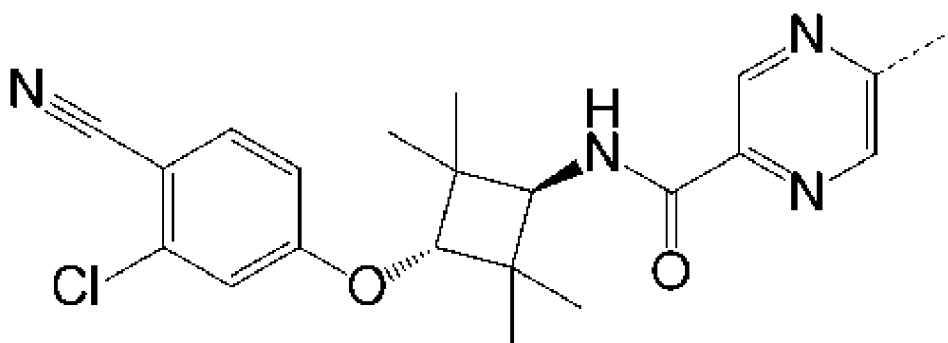
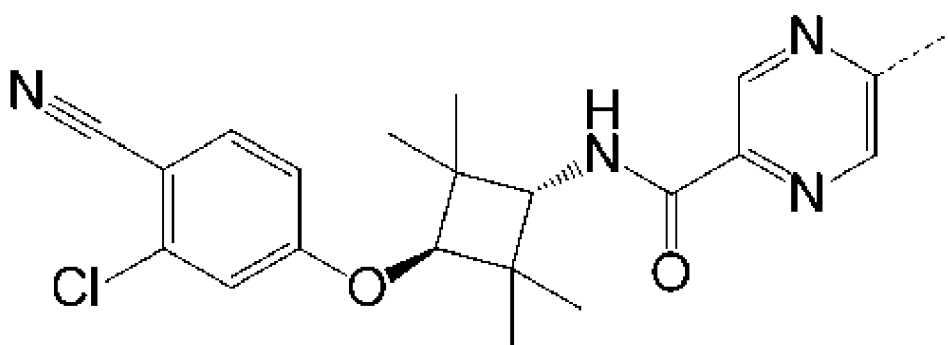
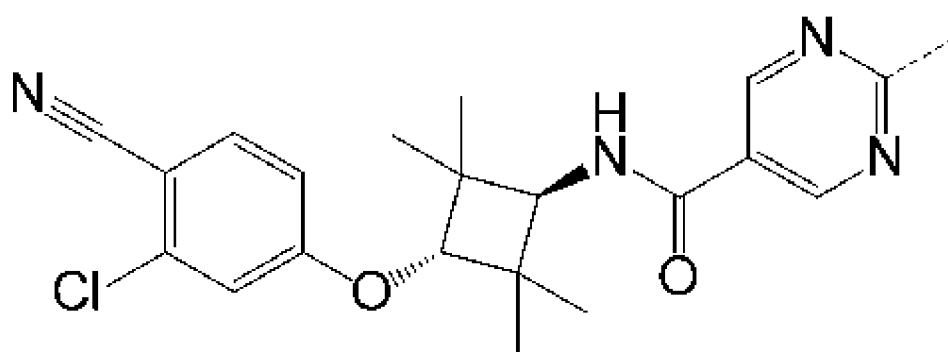


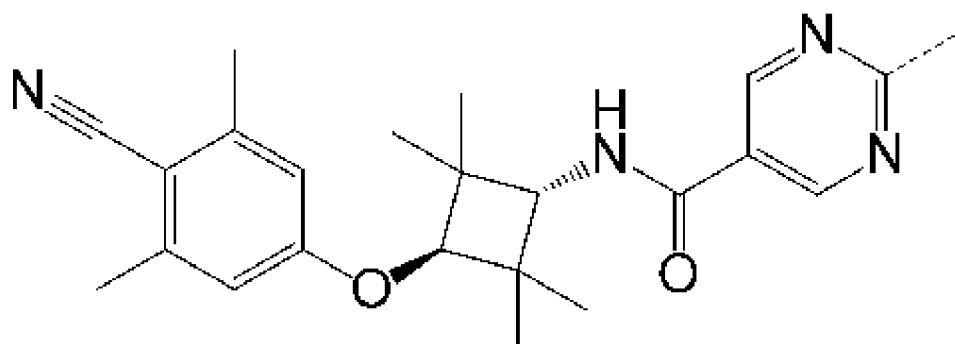
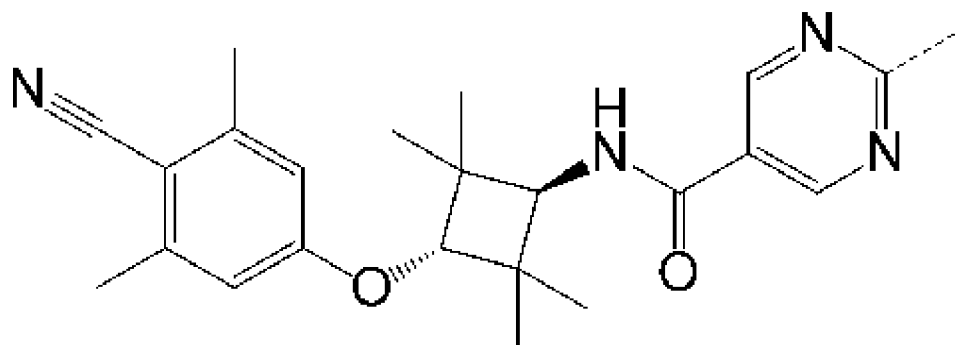
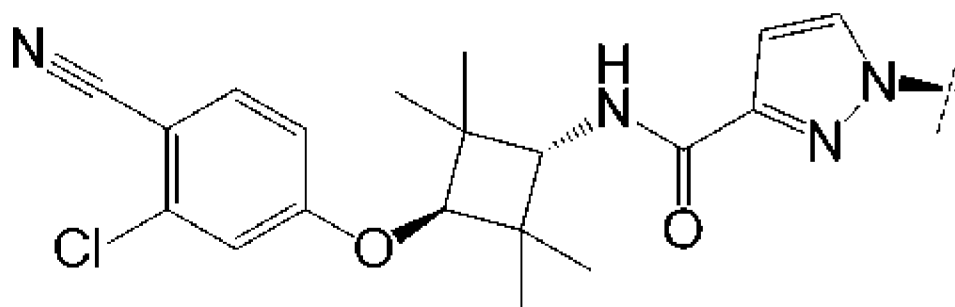
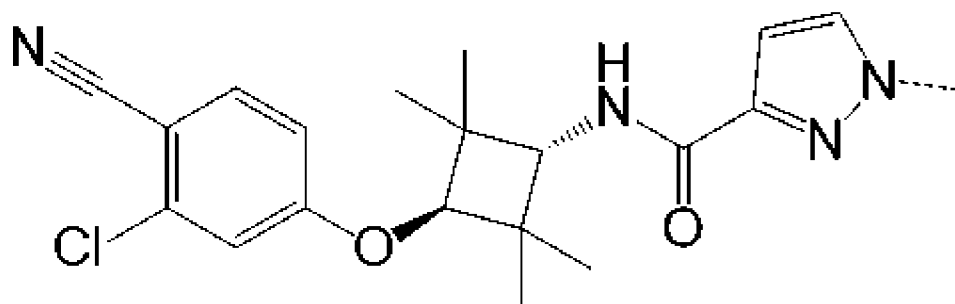
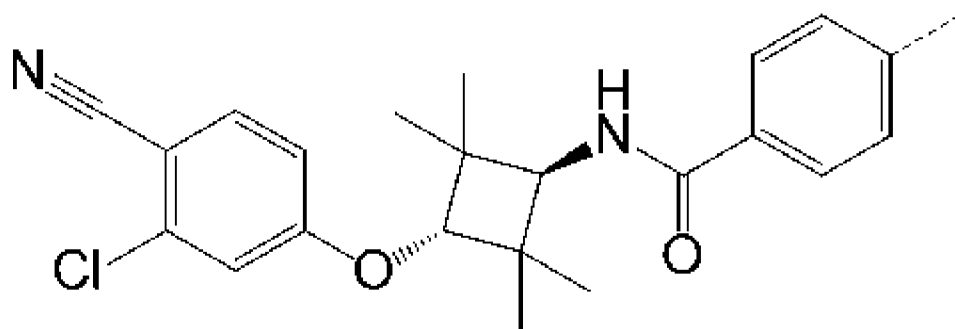


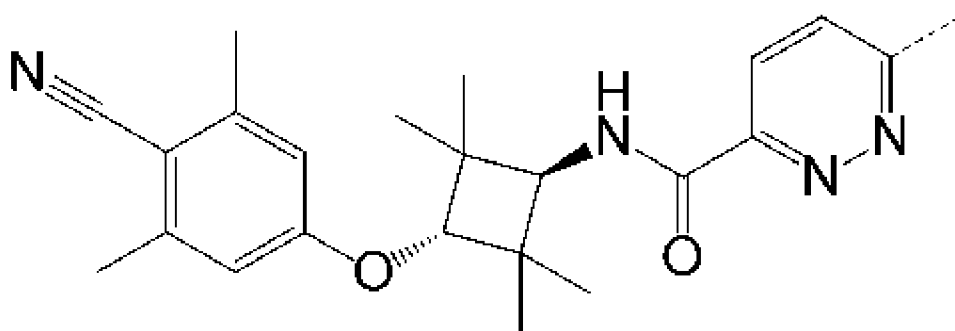
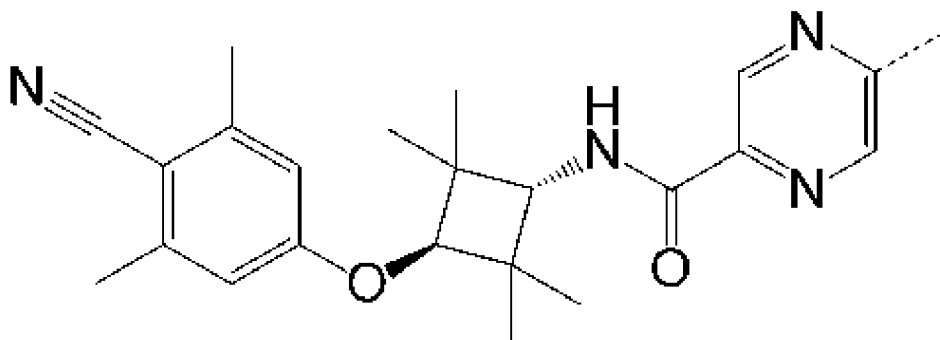
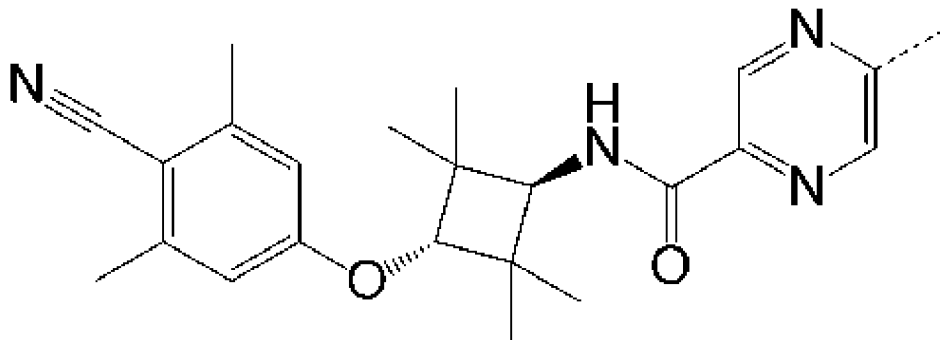
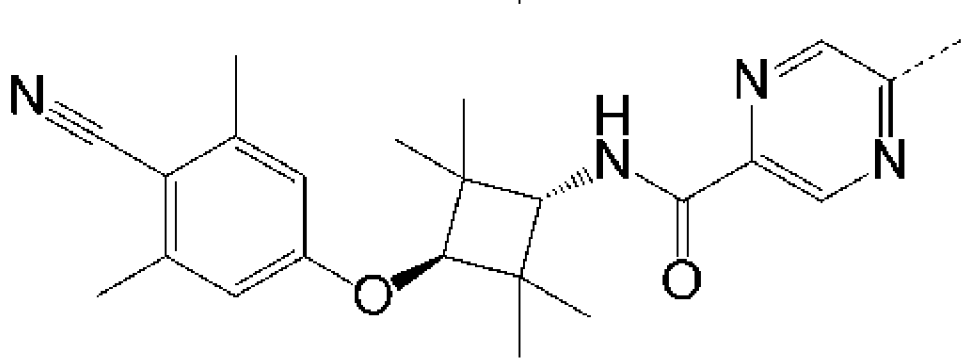
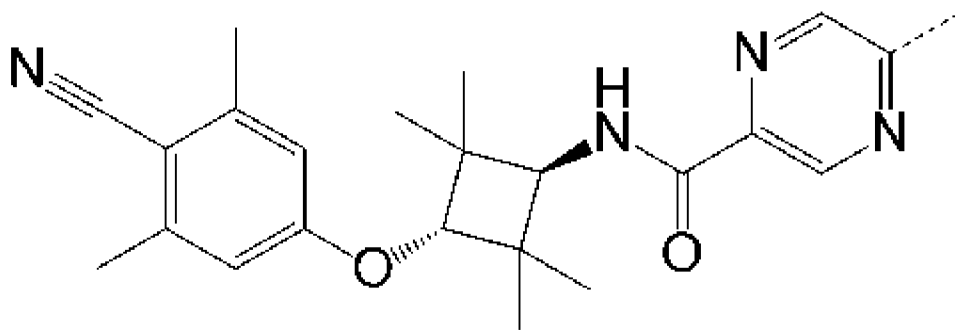


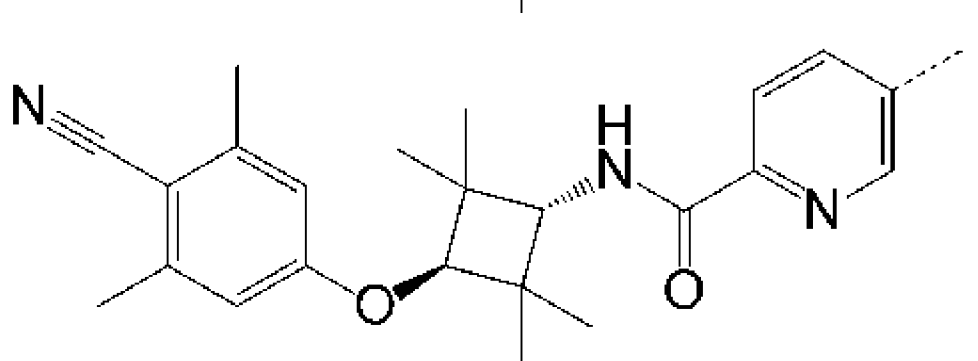
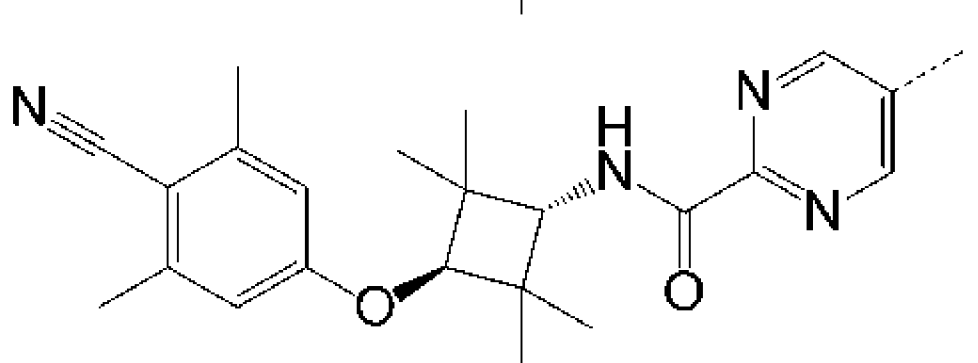
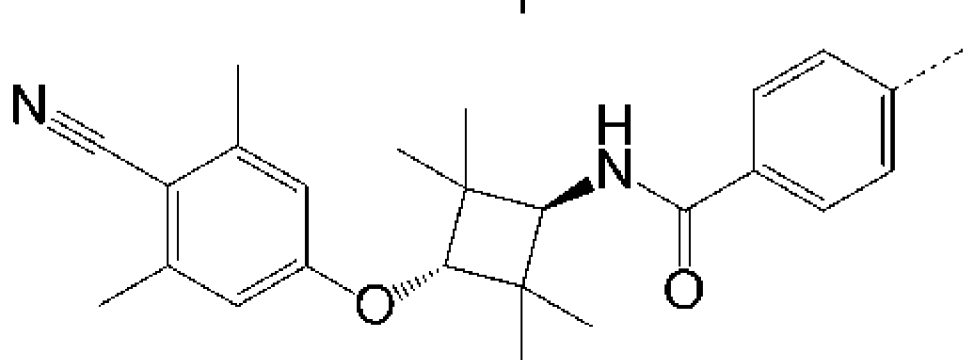
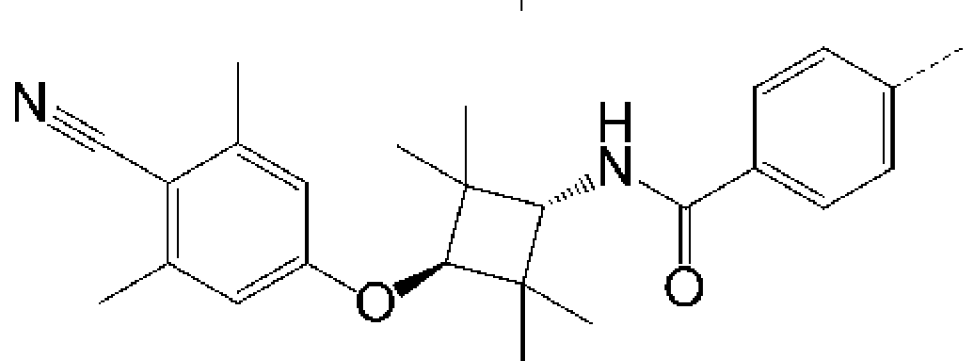
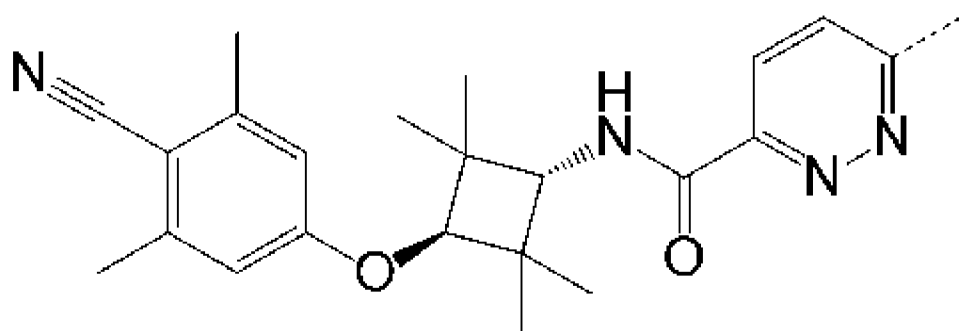


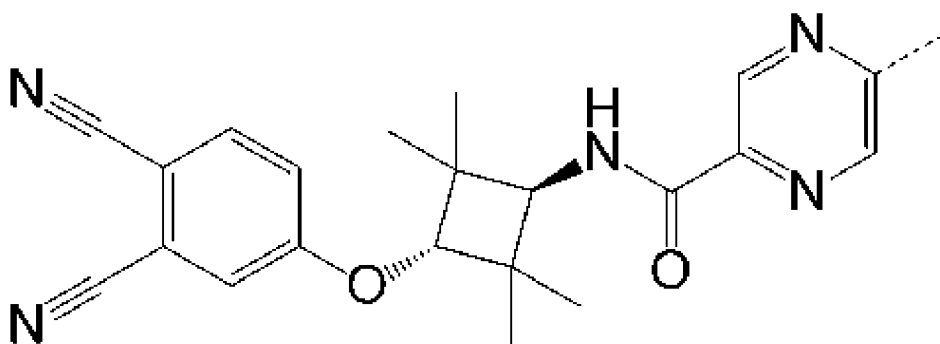
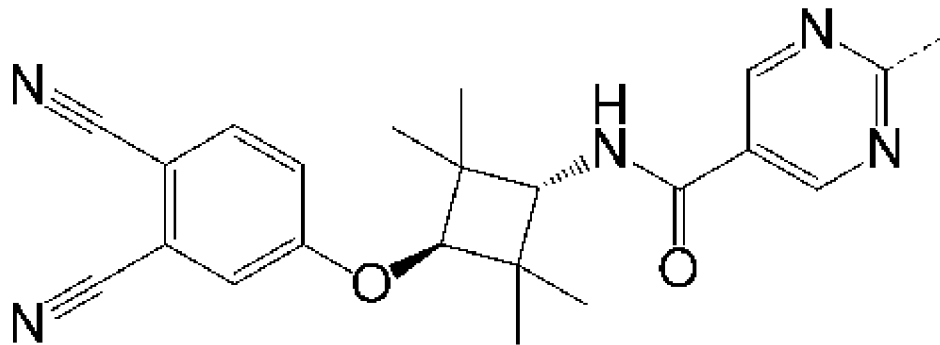
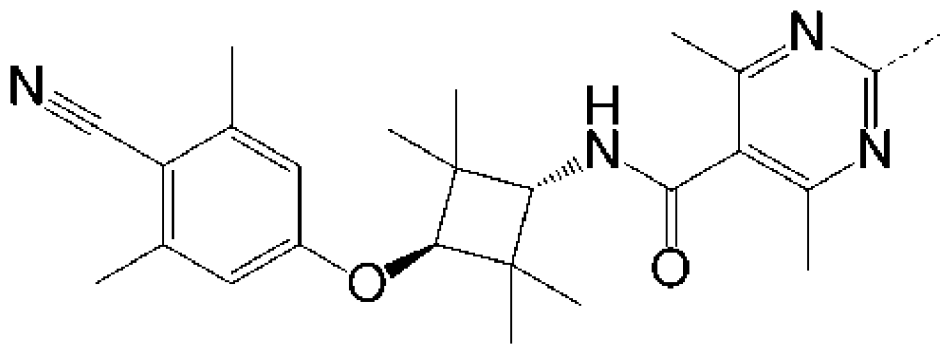
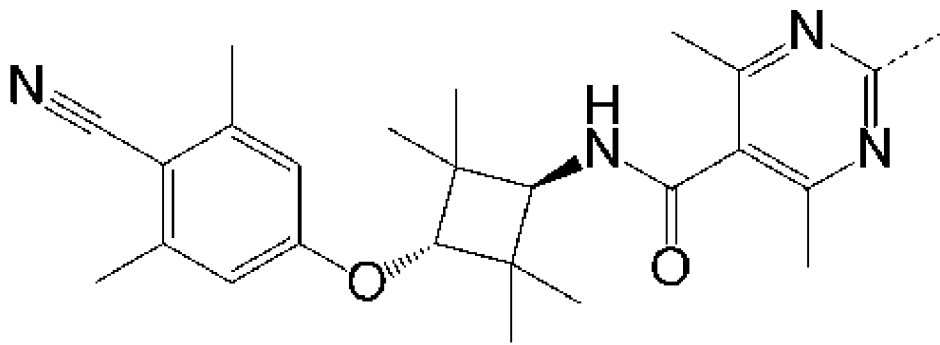
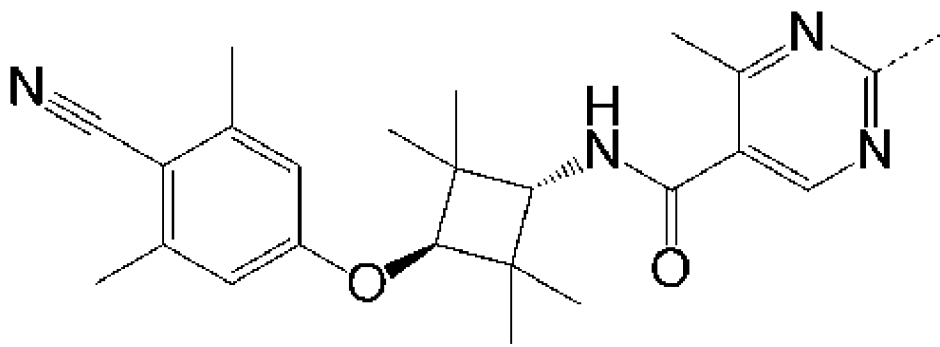


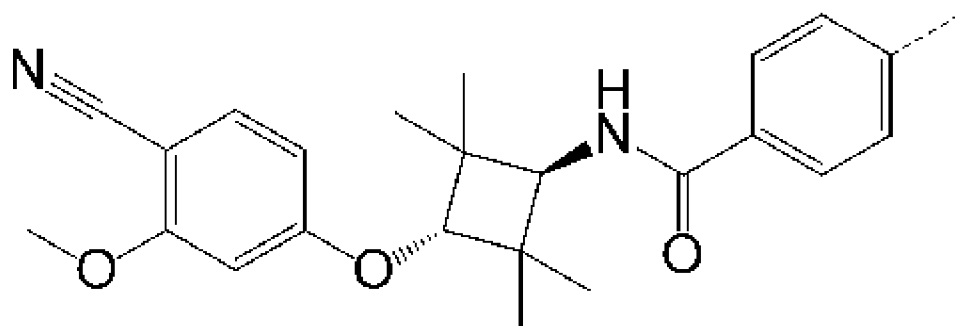
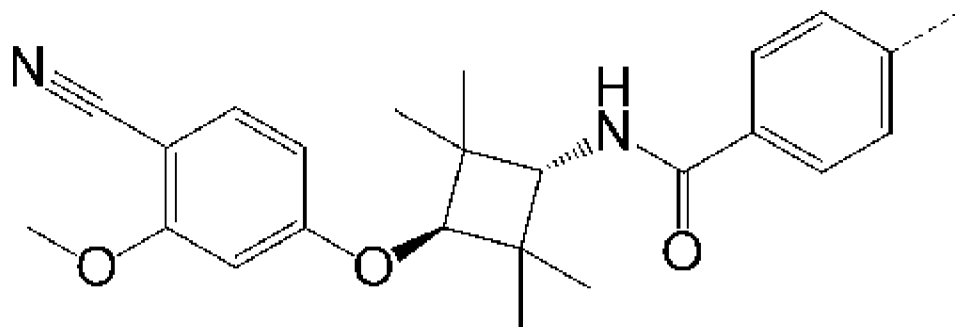
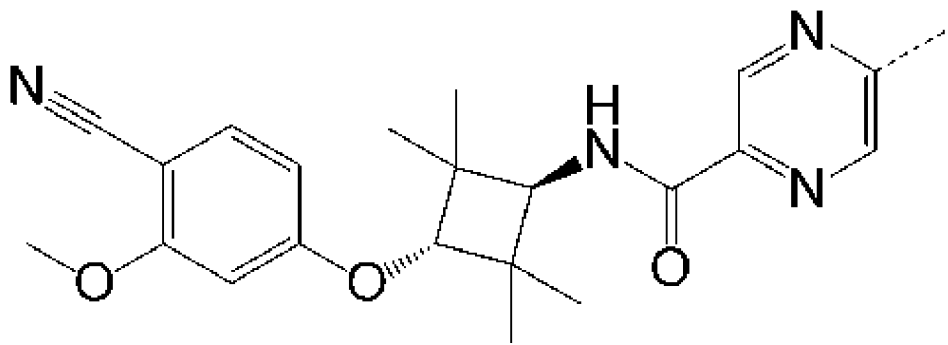
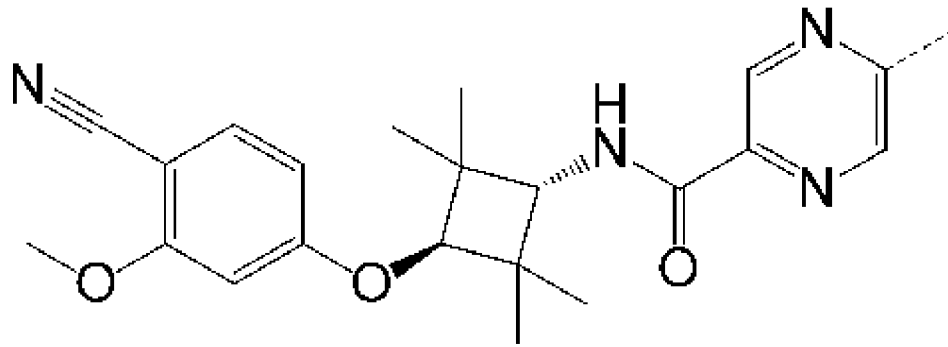
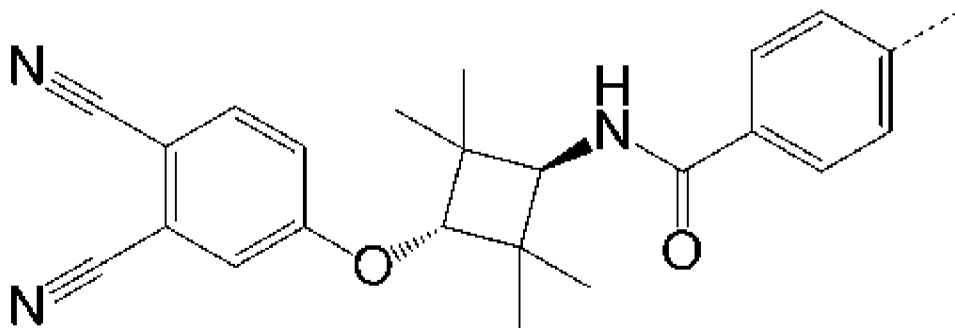


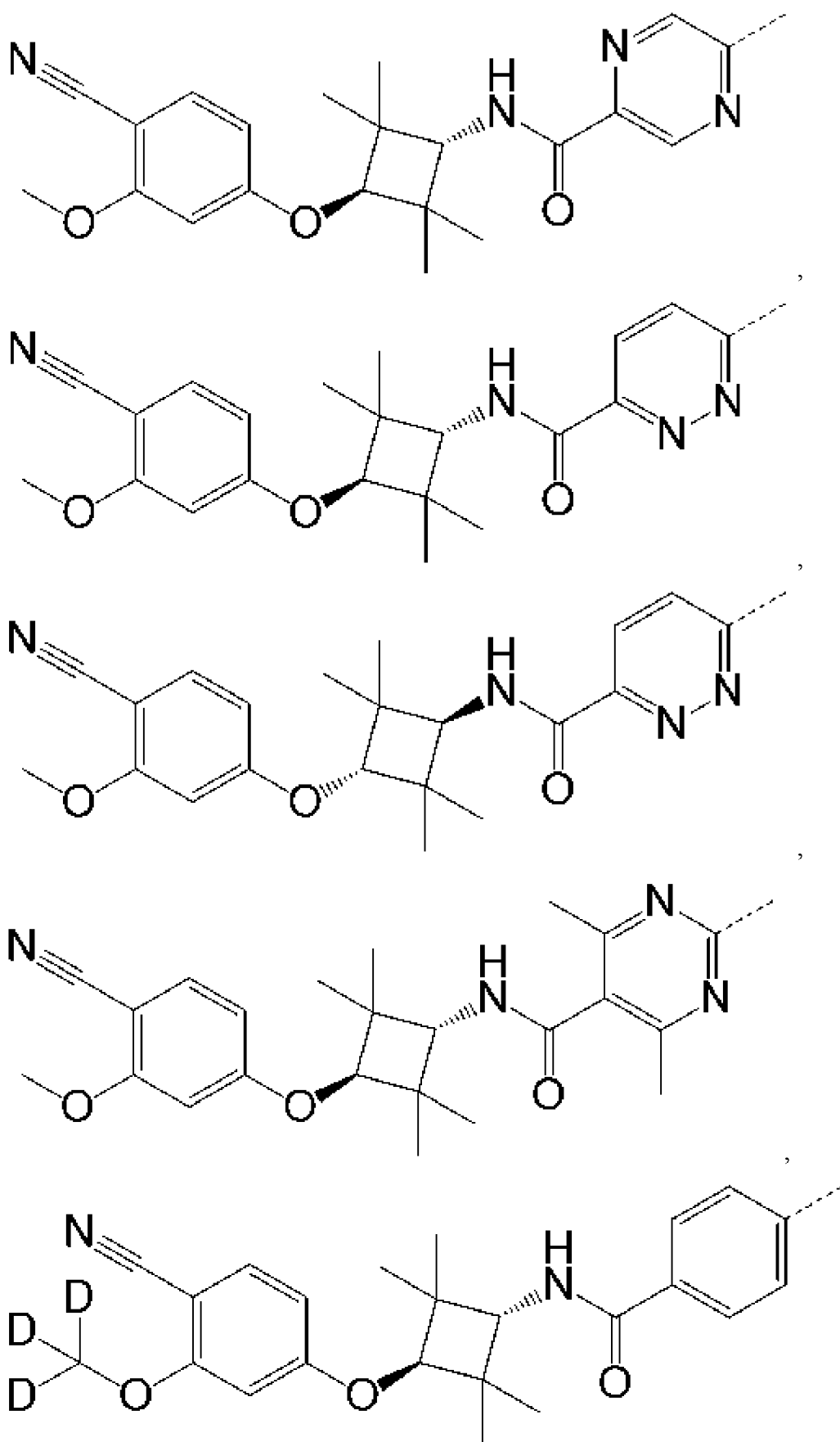


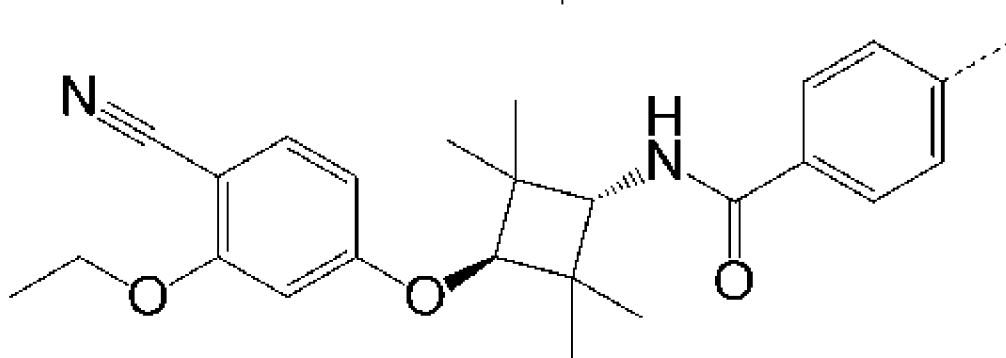
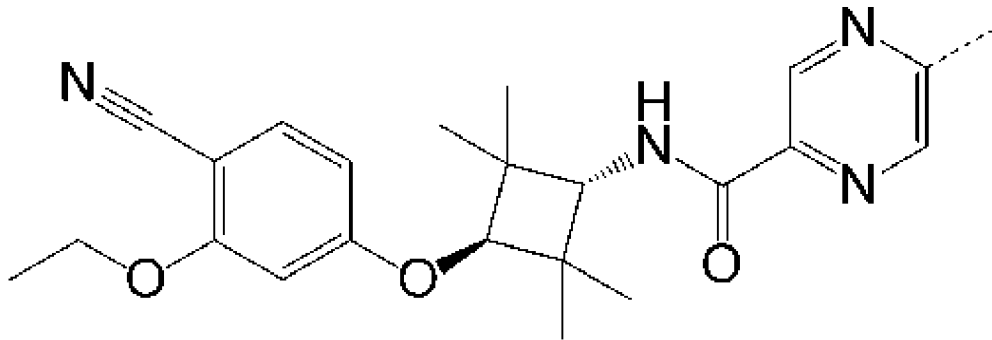
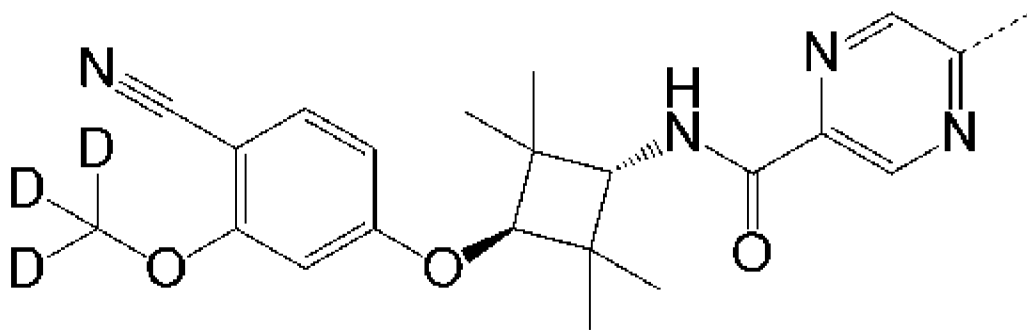






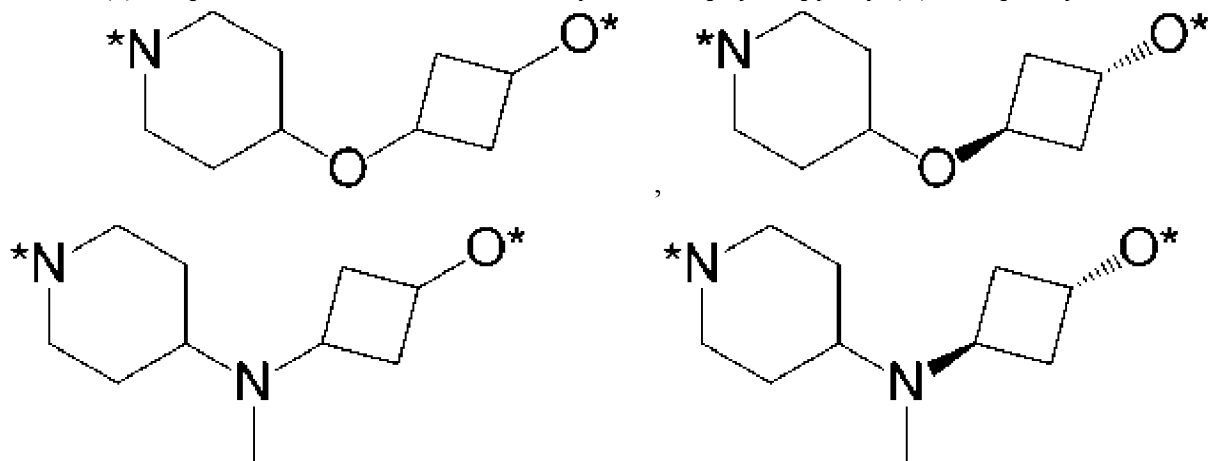


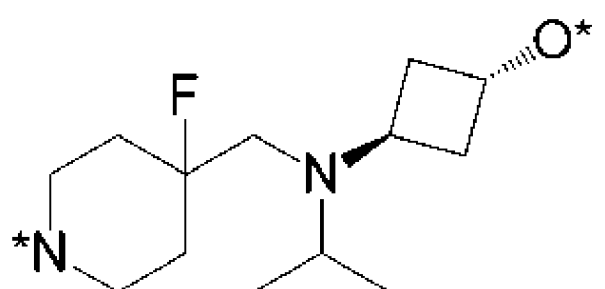
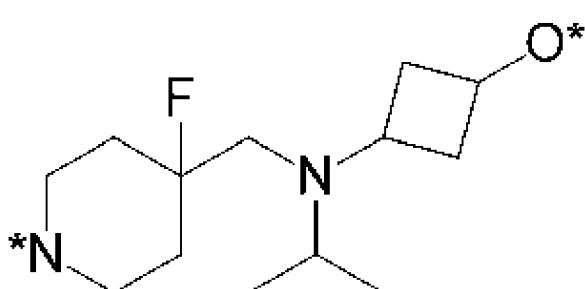
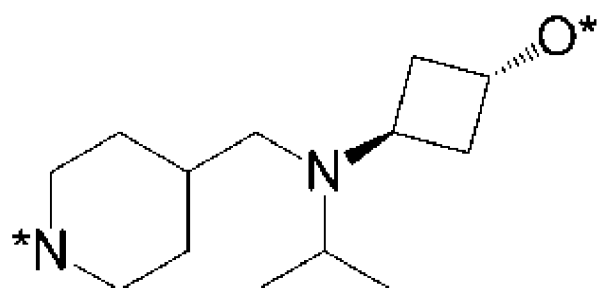
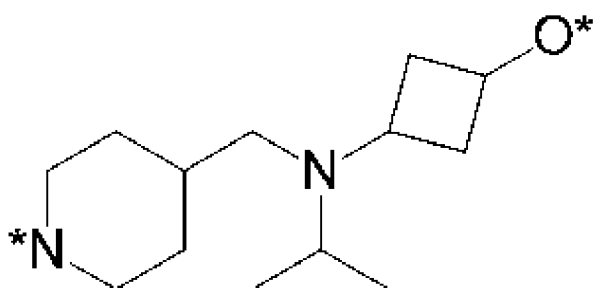
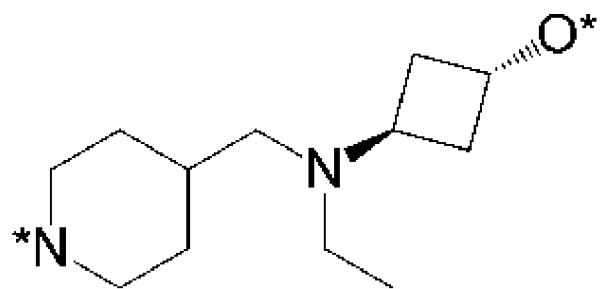
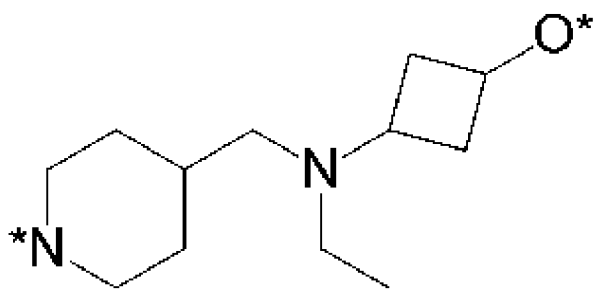
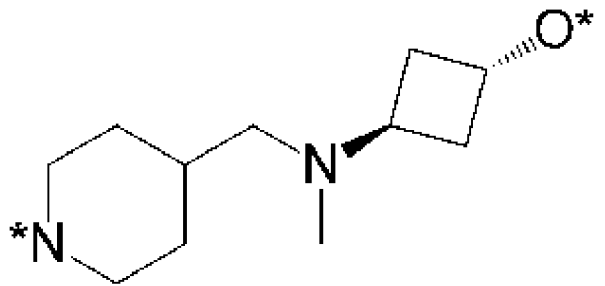
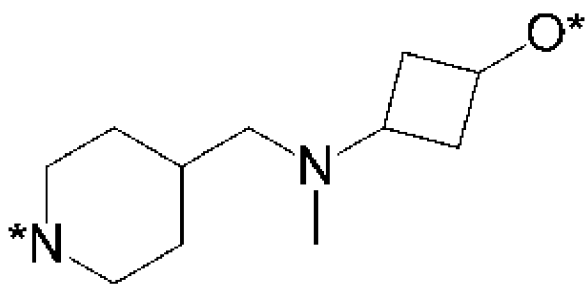
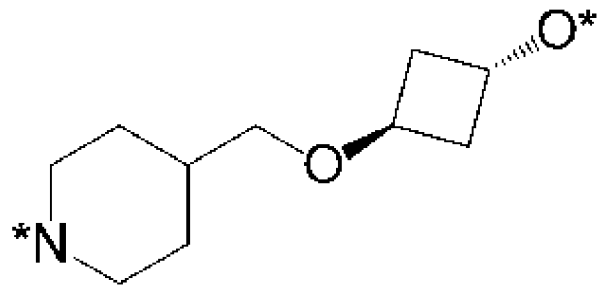
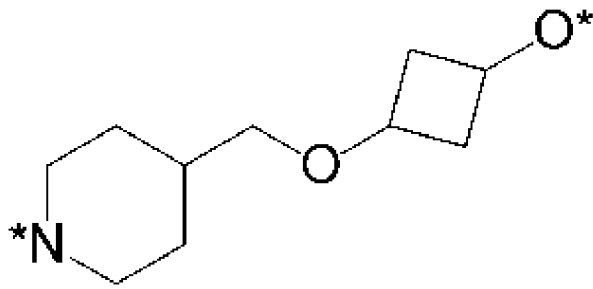
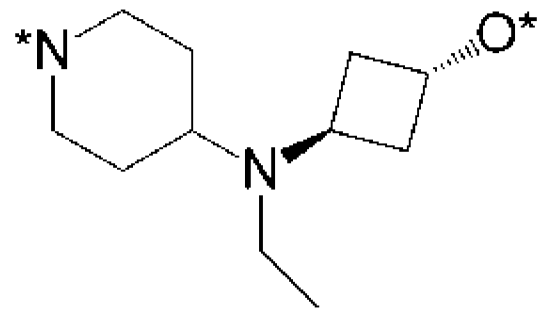
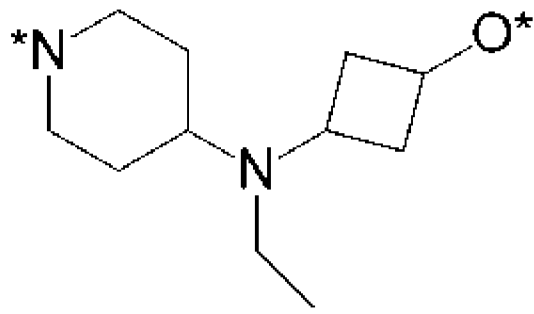


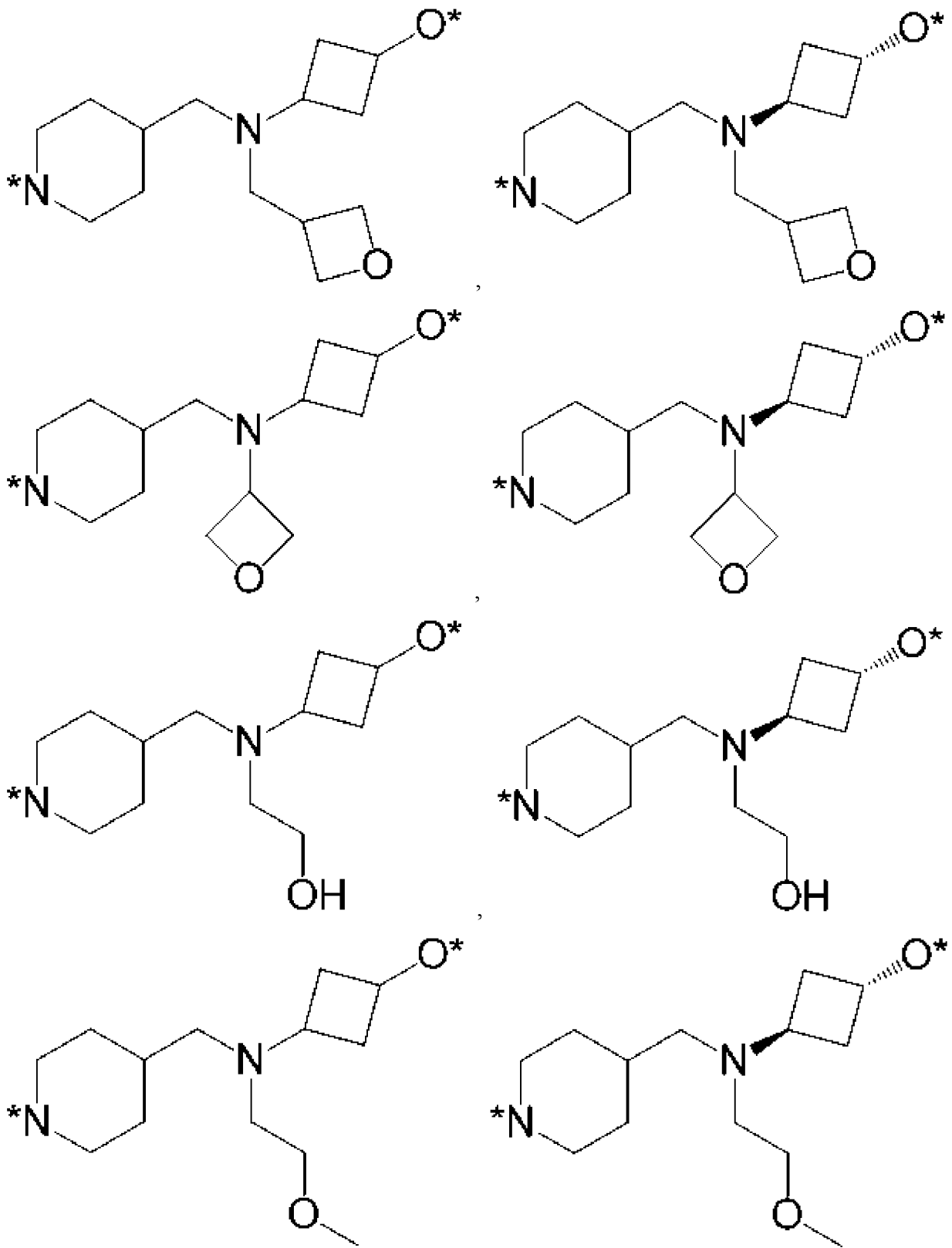


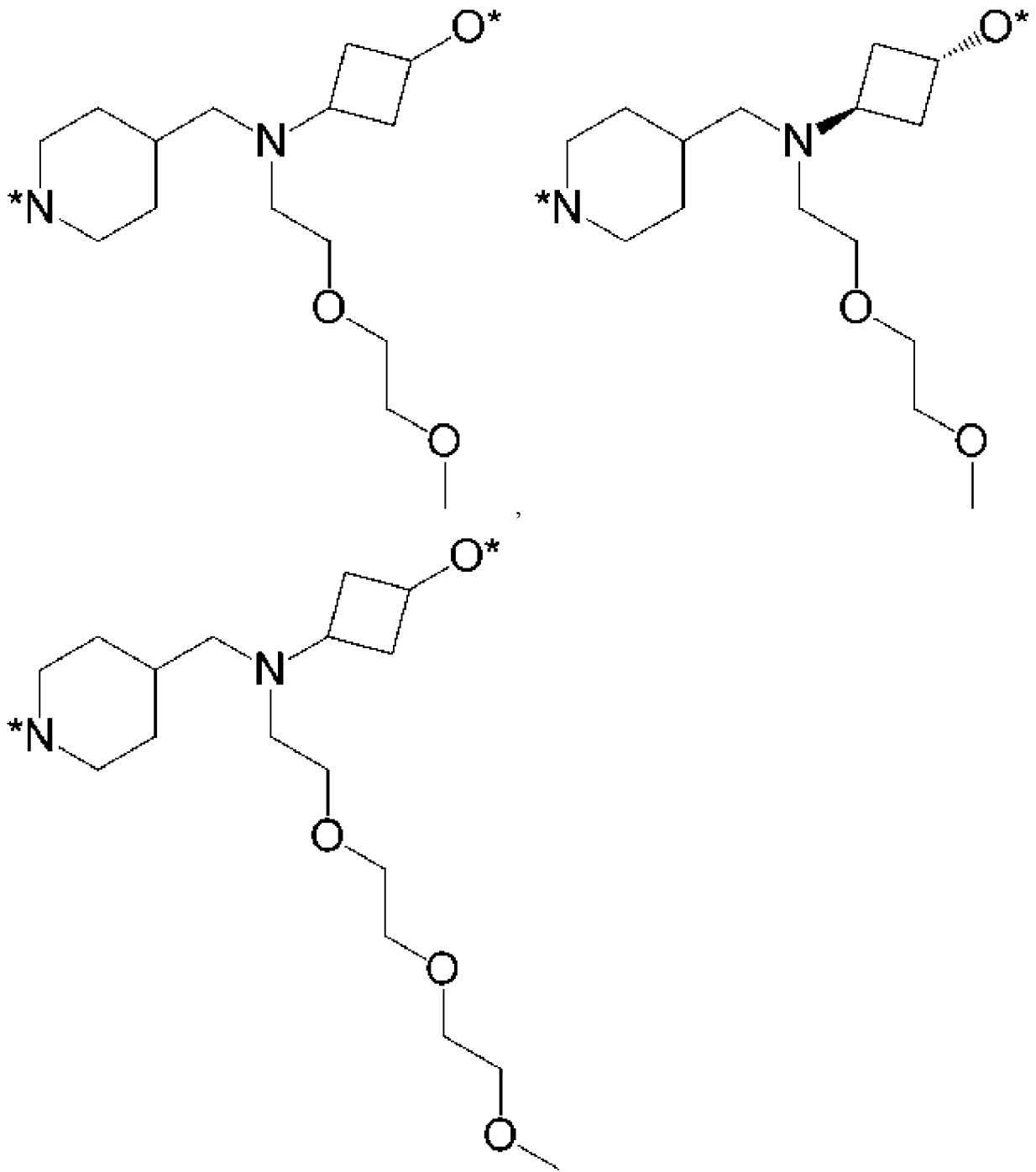
где --- в РТМ означает точку присоединения к линкеру (L);

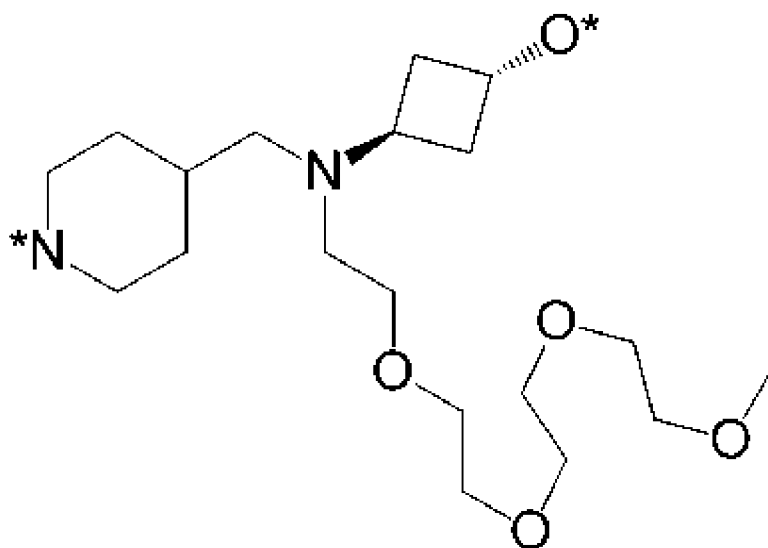
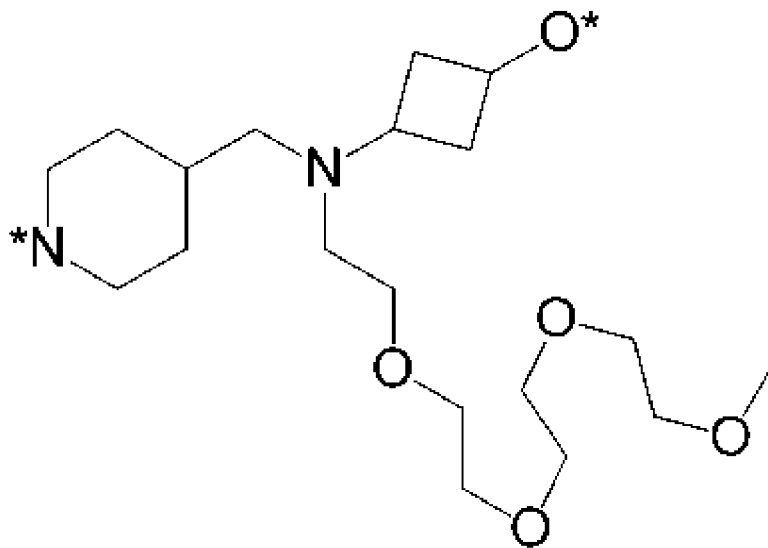
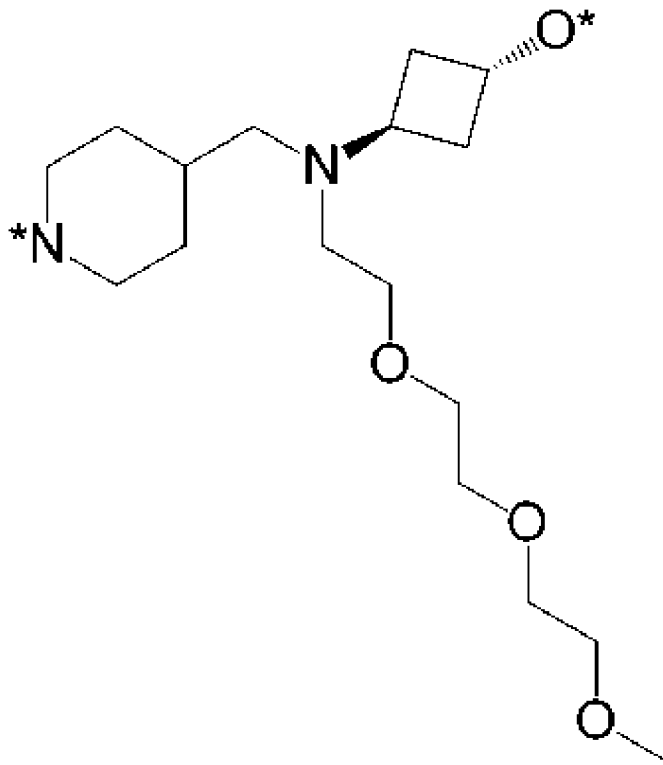
(с) L представляет собой химическую линкерную группу (L), выбранную из:

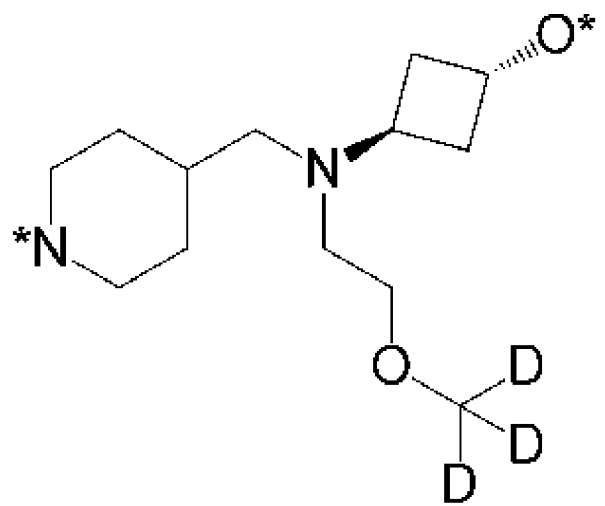
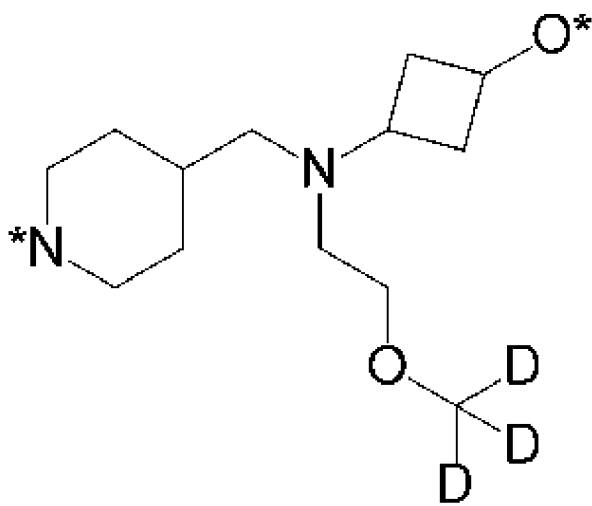
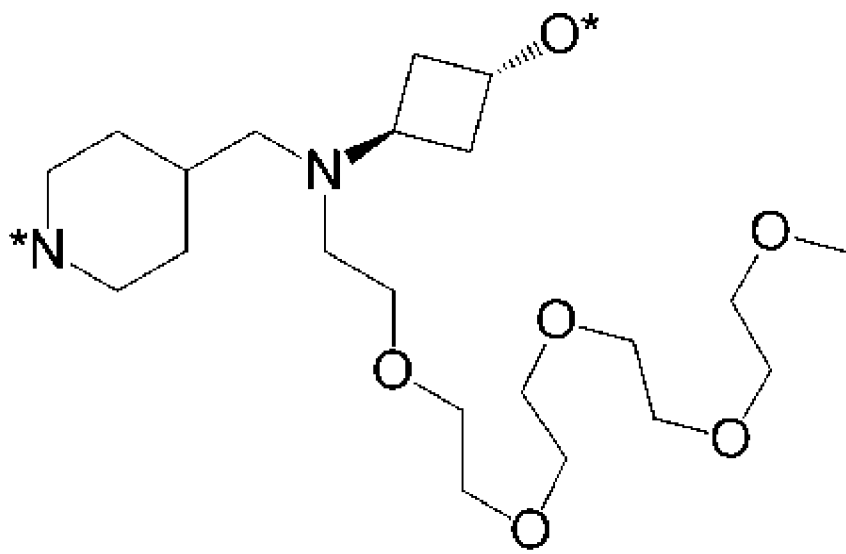
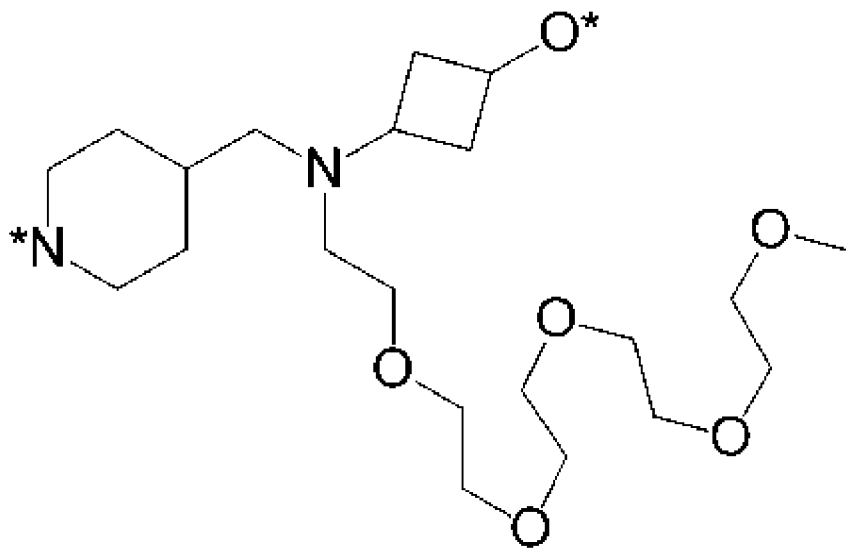


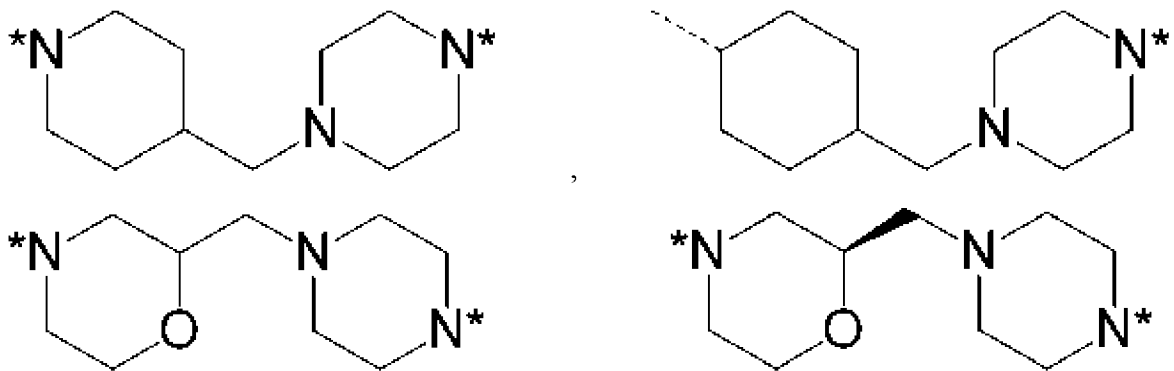
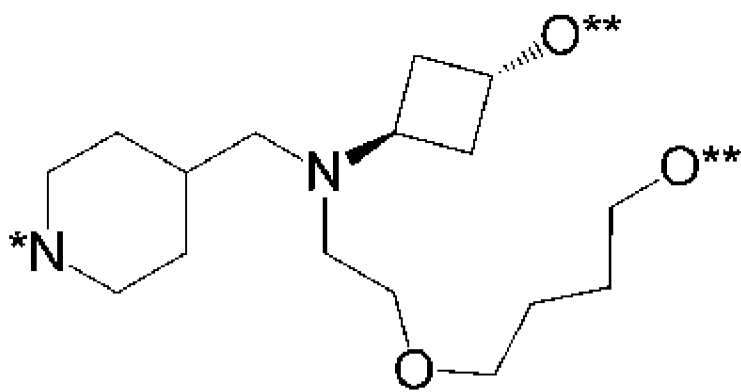
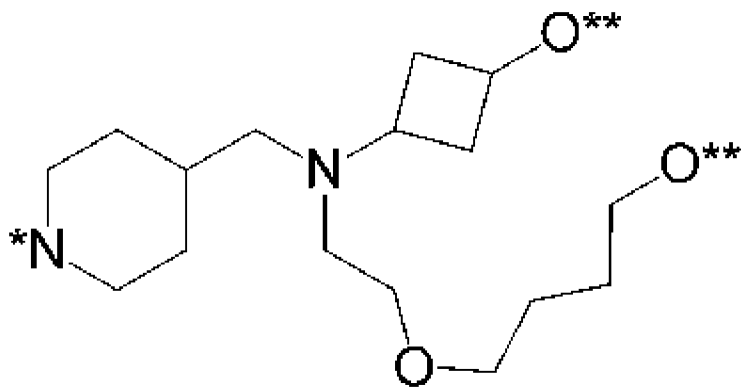
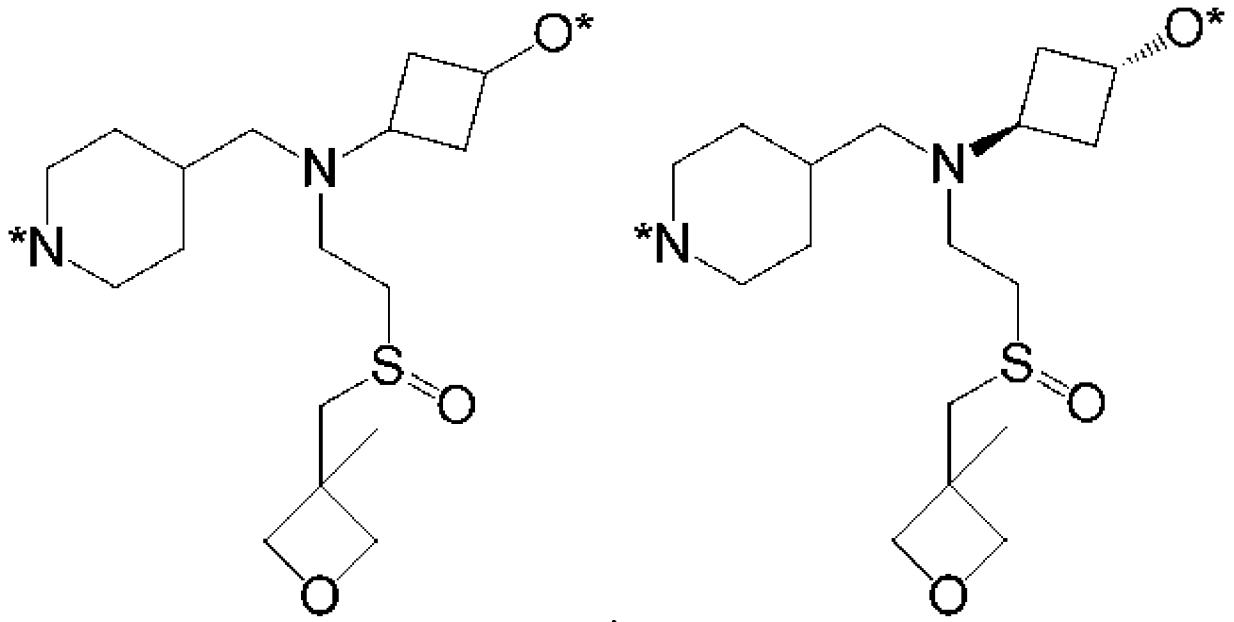


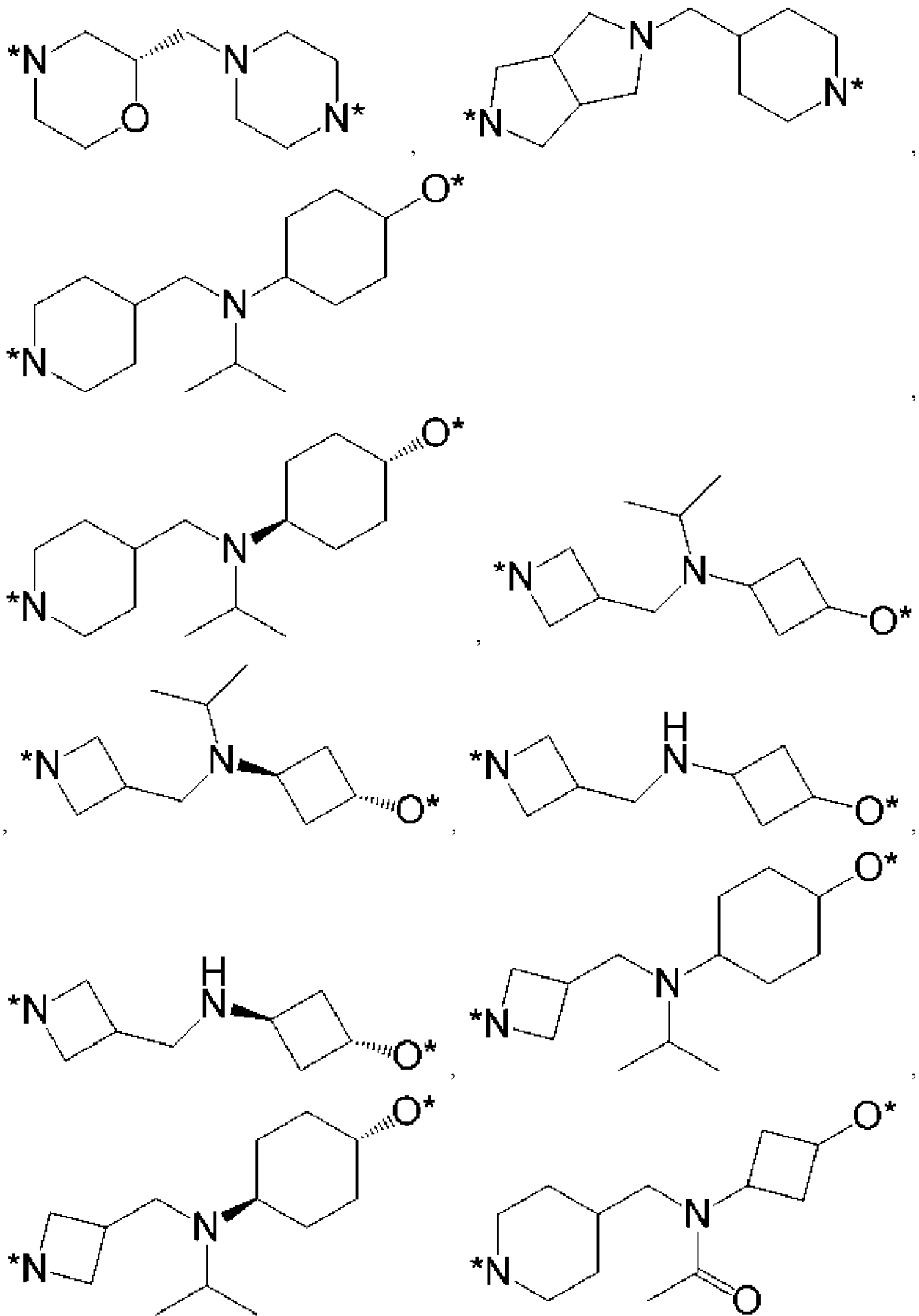


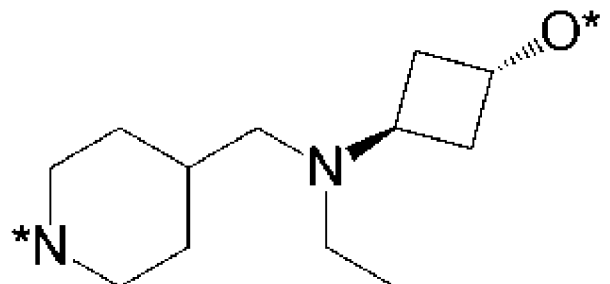
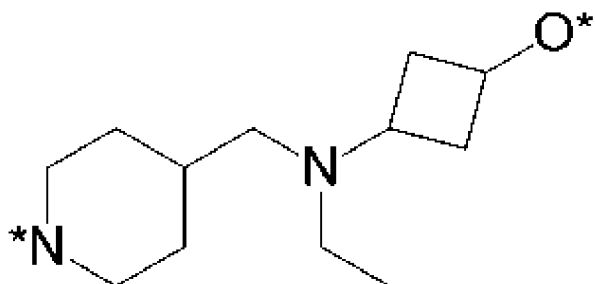
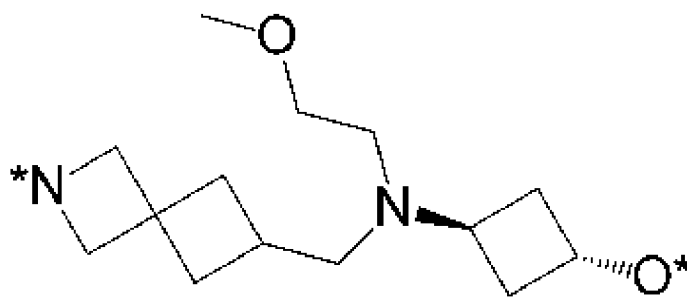
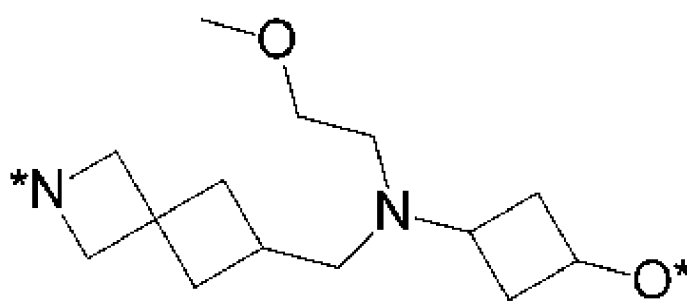
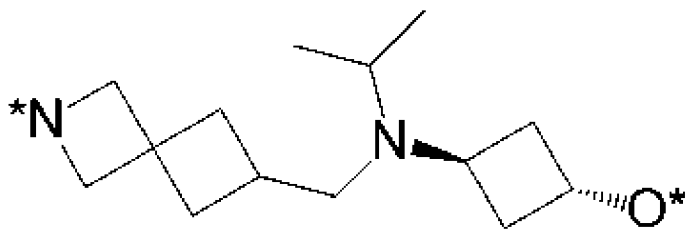
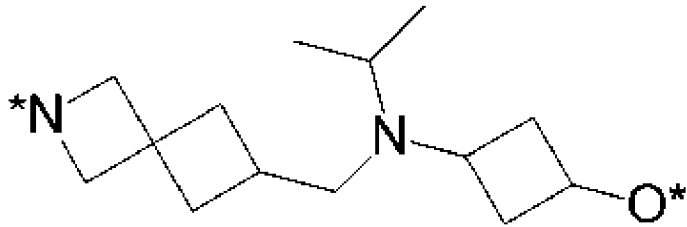
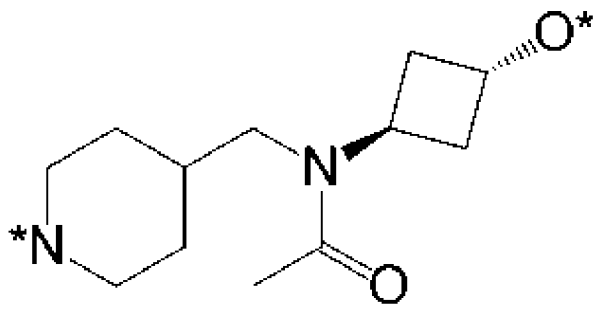


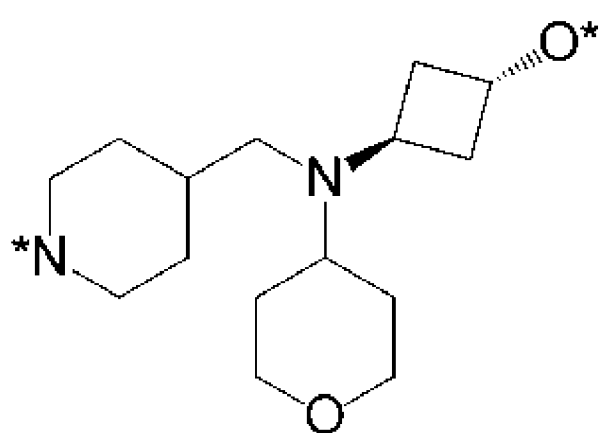
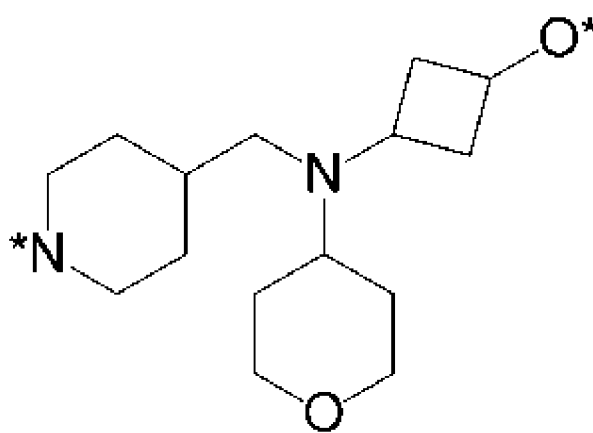
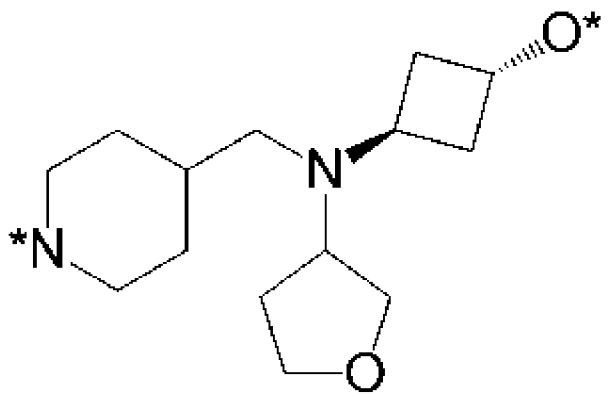
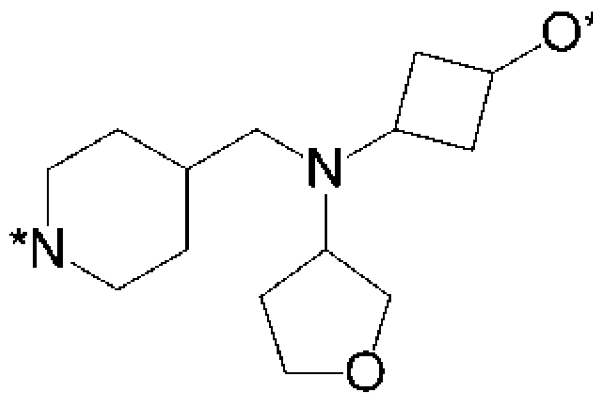
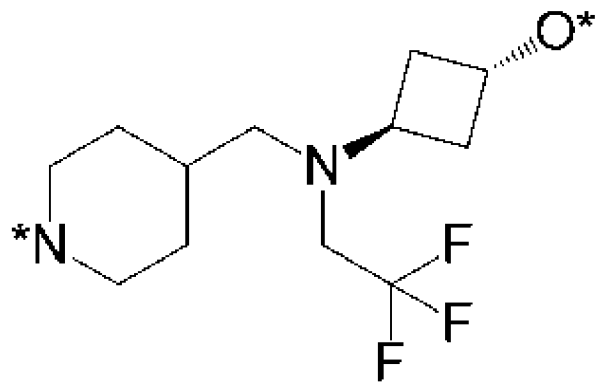
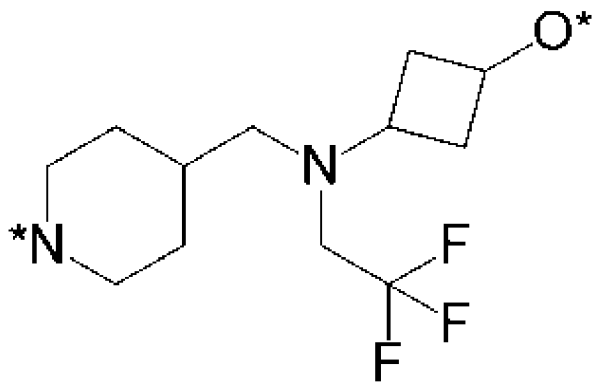
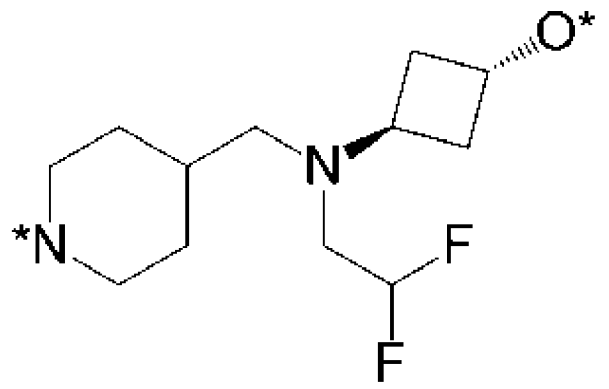
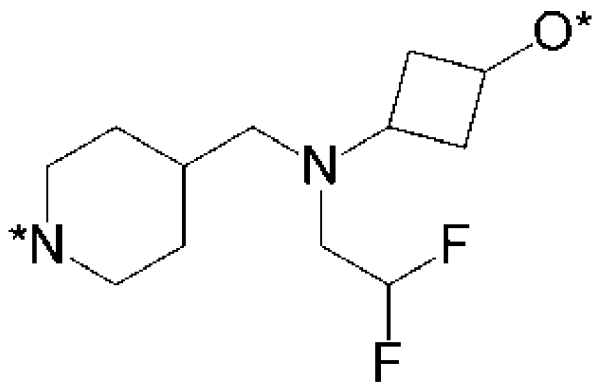


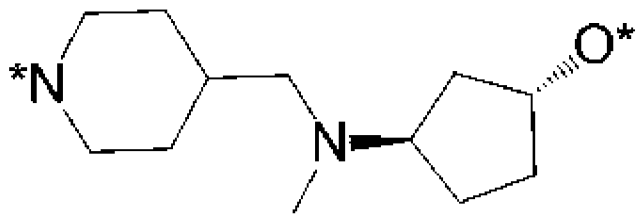
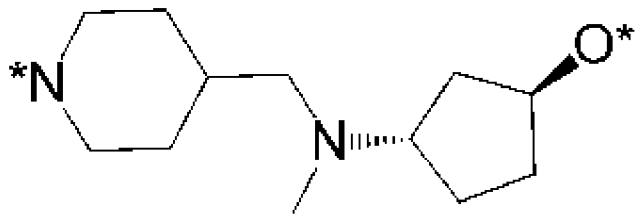
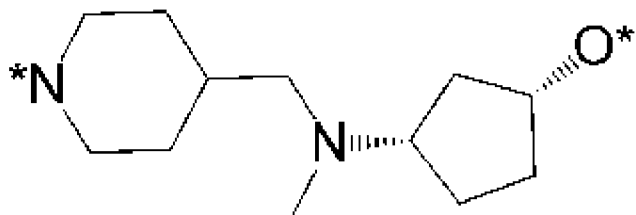
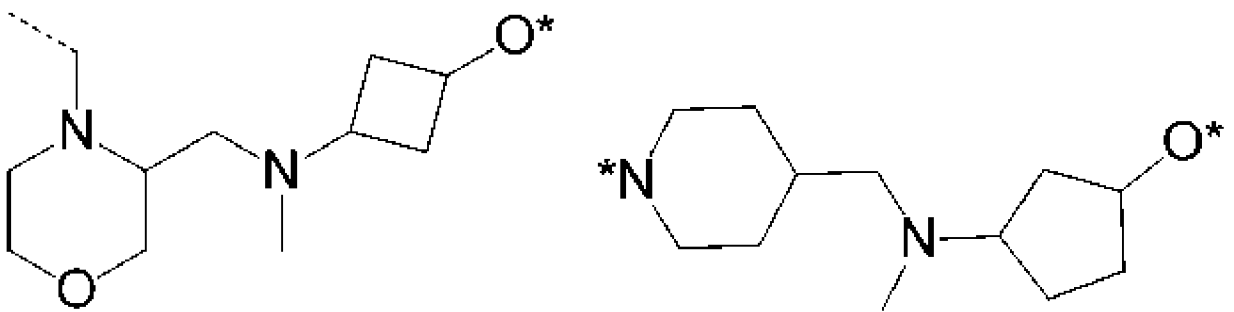
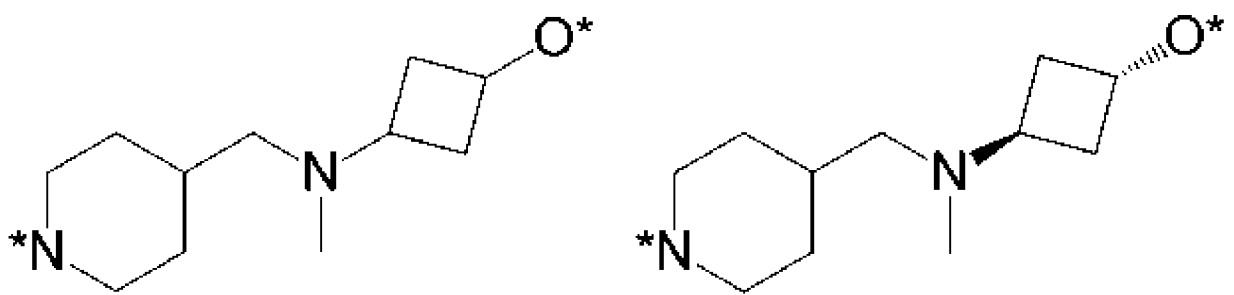
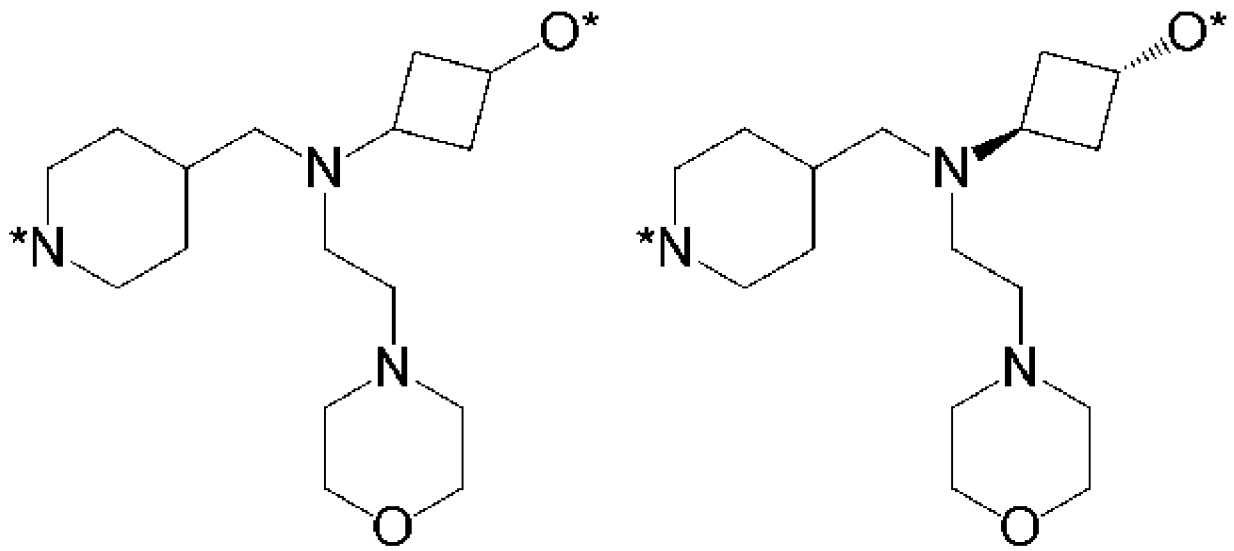


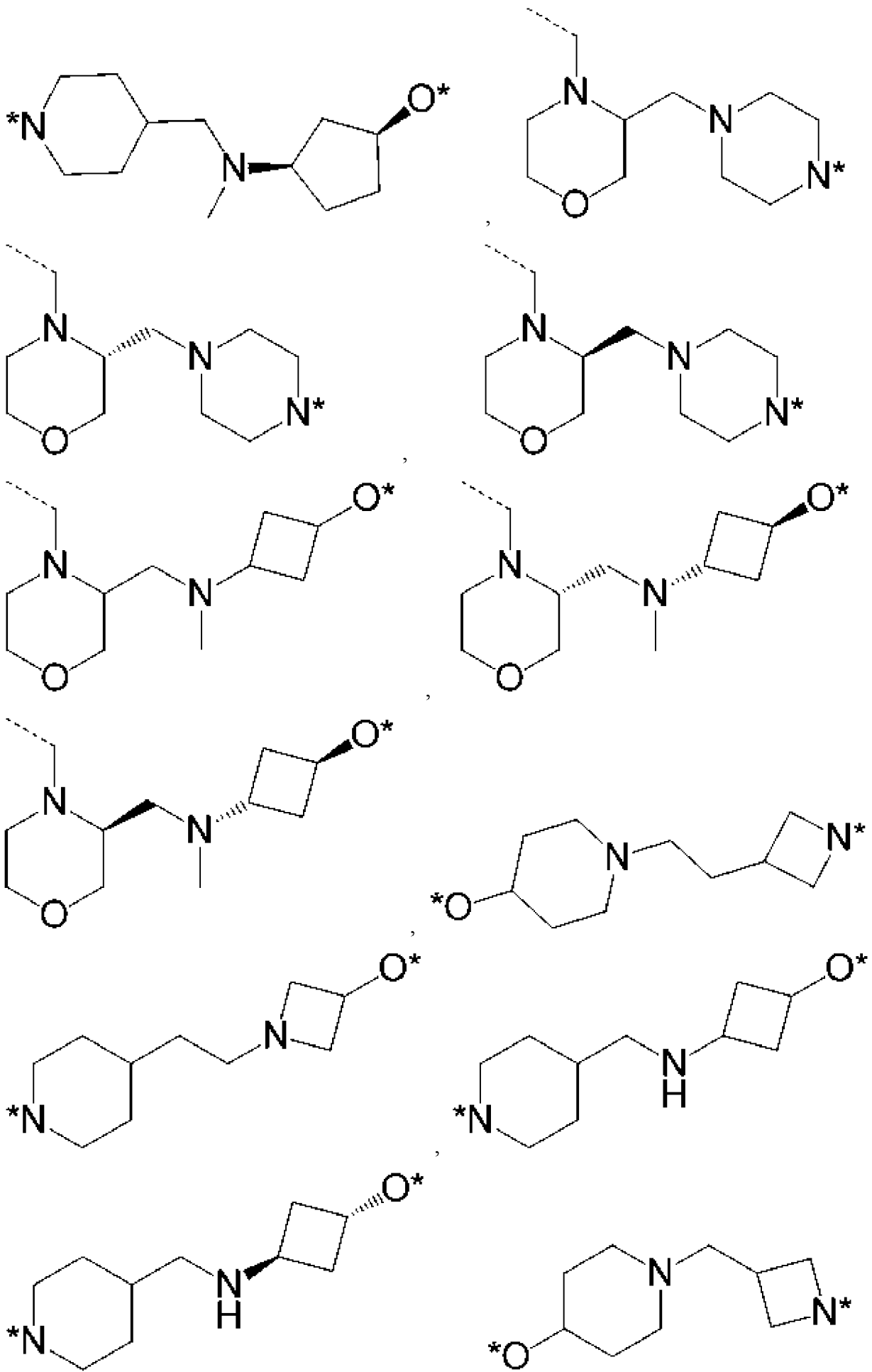


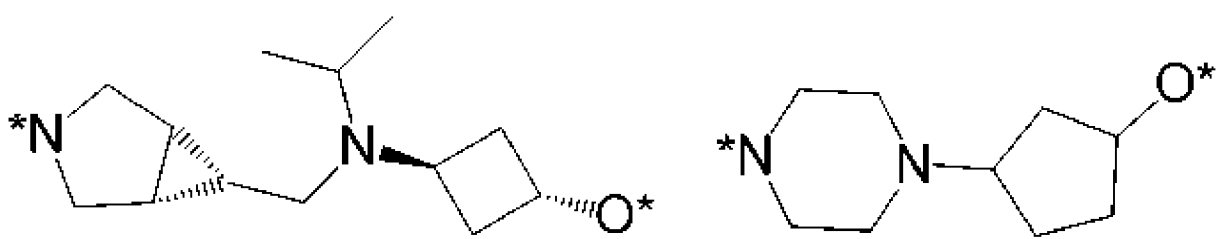
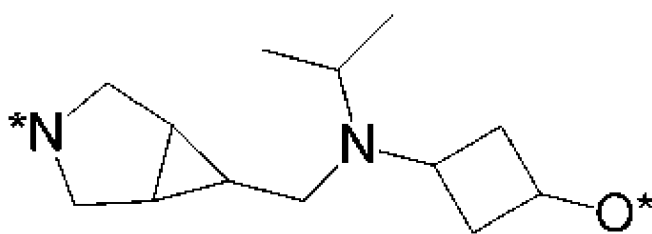
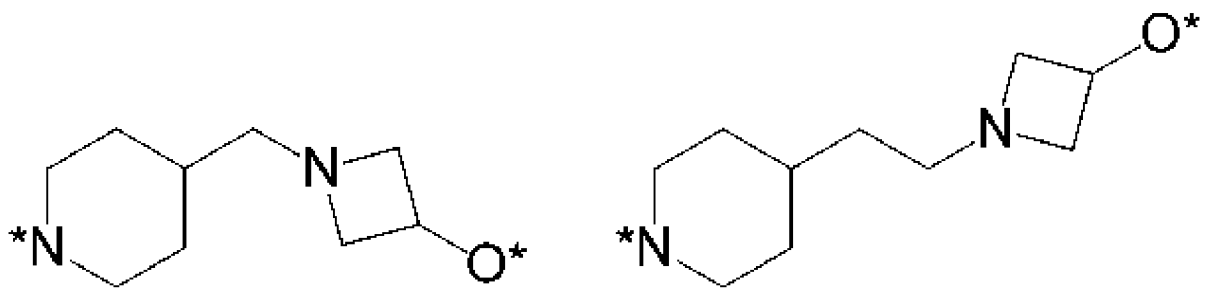
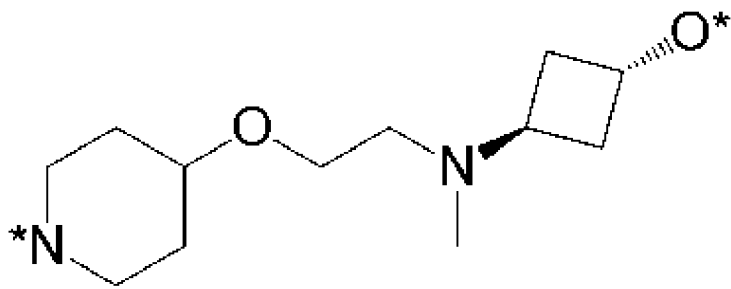
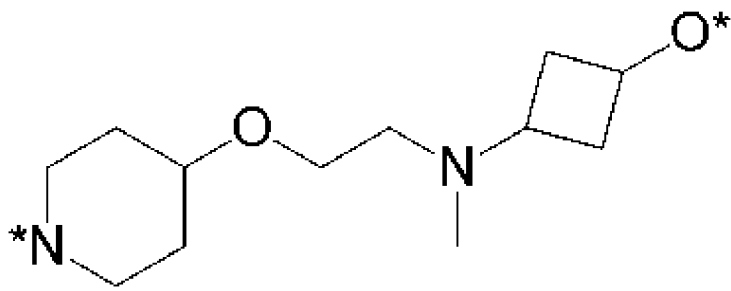
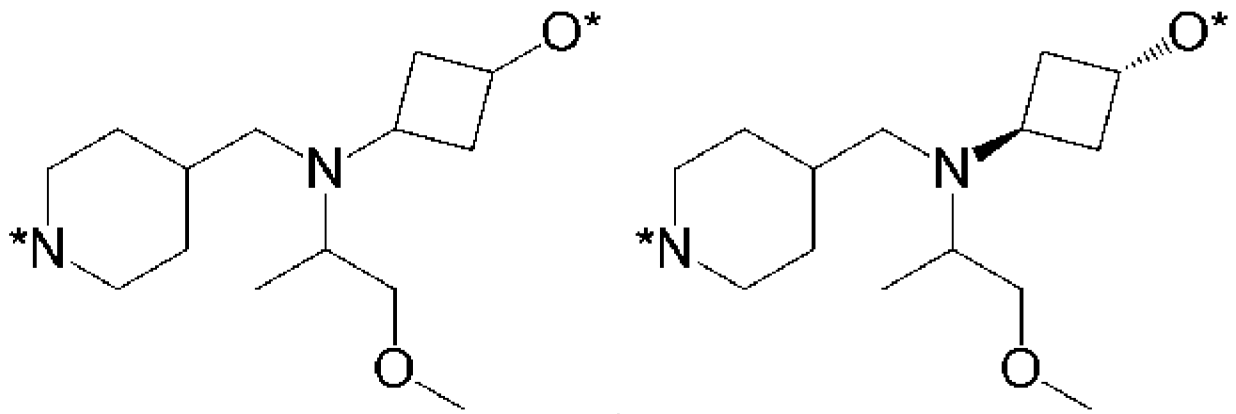


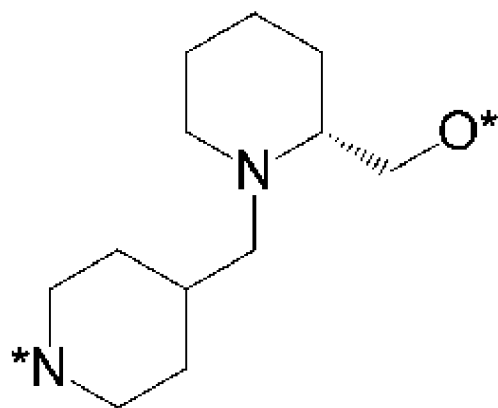
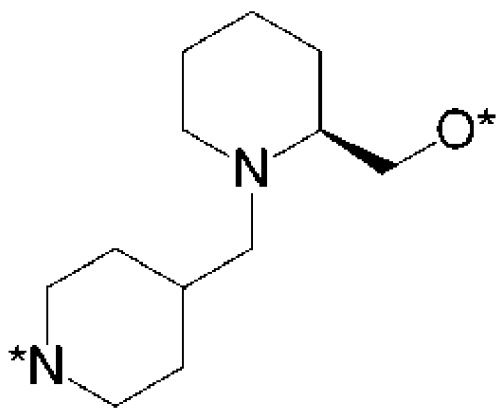
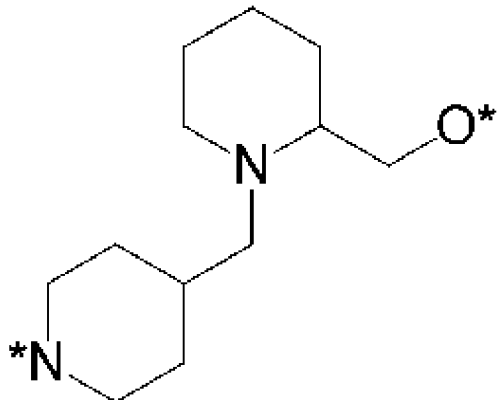
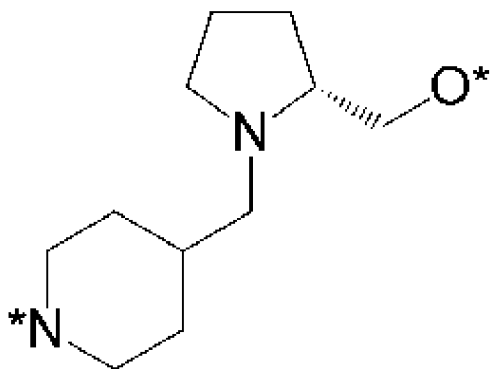
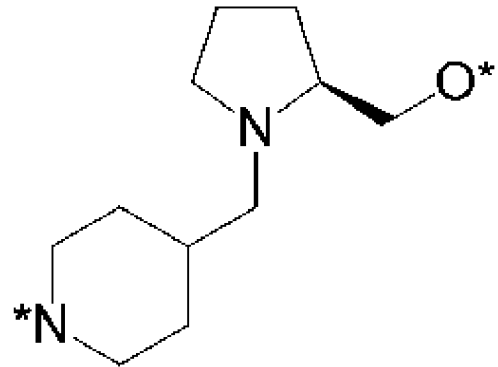
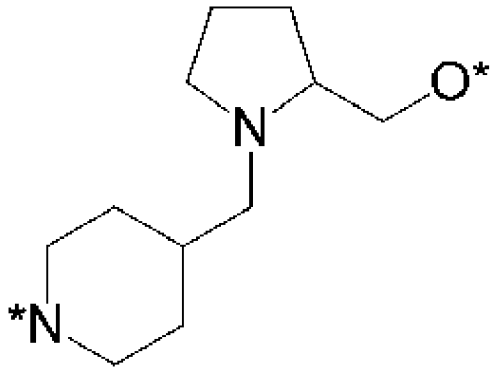
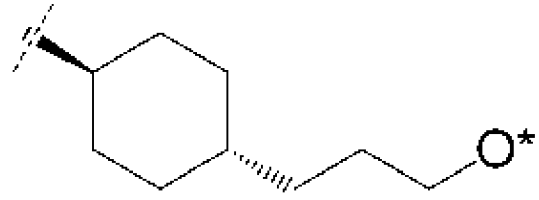
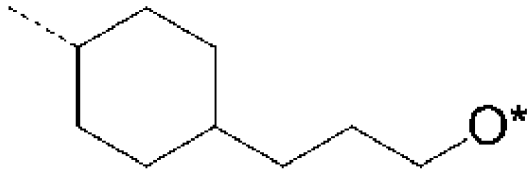
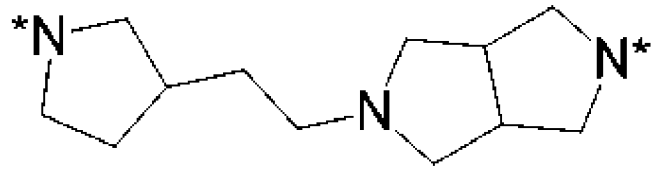
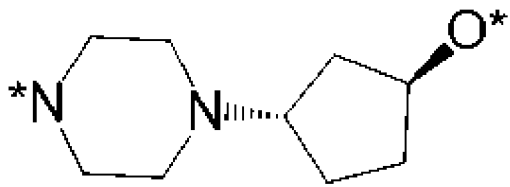


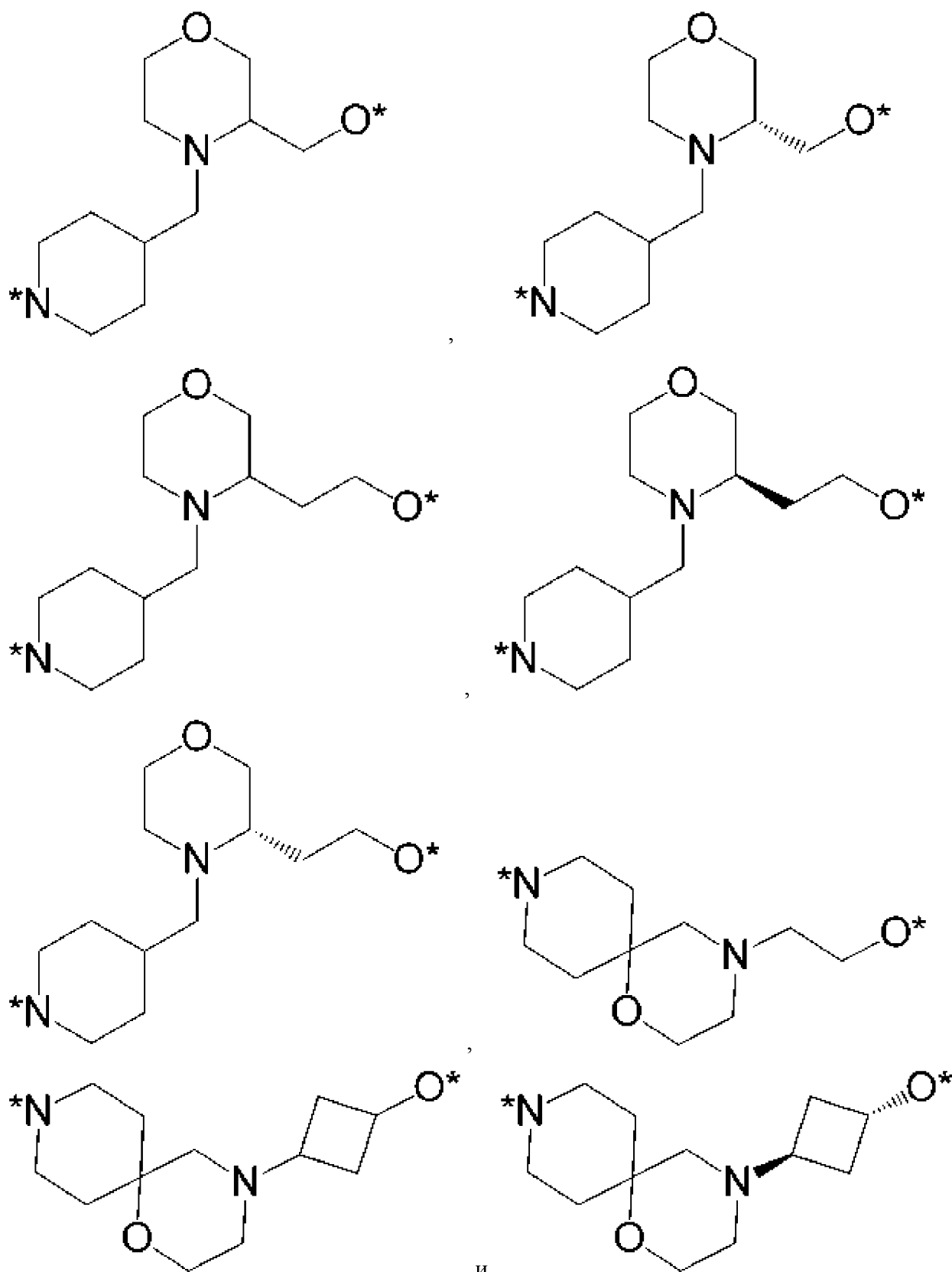












где

— обозначает положение, ковалентно связанное с ULM или РТМ;

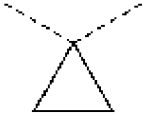
* обозначает положение, ковалентно связанное с ULM или РТМ, или представляет

собой атом, который является общим с ULM или PTM; и

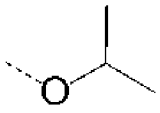
** обозначает положение, ковалентно связанное с ULM, или представляет собой атом, который является общим с ULM; или

(d) их комбинация.

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

W представляет собой C=O, CH₂ или  ;

A представляет собой H, F, метил или -CN;

R представляет собой H, метил, этил, метокси, этокси  , каждый из которых необязательно замещен дейтерием (например, -CD₃) или F; и

R¹ представляет собой H.

12. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что выполняется по меньшей мере одно из условий:

PTM представляет собой PTM, выбранный из соединения из таблицы 1A, 1B или 1C;

CLM представляет собой CLM, выбранный из соединения из таблицы 1A, 1B или 1C; и

L представляет собой L, выбранный из соединения из таблицы 1A, 1B или 1C.

13. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из группы, состоящей из соединений 1-247 в таблицах 1A, 1B и 1C.

14. Композиция, содержащая эффективное количество бифункционального соединения по любому из пп. 1-13 и фармацевтически приемлемый носитель.

15. Композиция по п. 14, отличающаяся тем, что указанная композиция дополнительно содержит по меньшей мере одно дополнительное биологически активное средство или второе бифункциональное соединение по любому из пп. 1-13.

16. Композиция по п. 15, отличающаяся тем, дополнительное биологически активное средство представляет собой противораковое средство.

17. Композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и эффективное количество по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1-13, для лечения заболевания, нарушения или симптома, причинно связанного с AR, у субъекта, при этом указанная композиция является эффективной для лечения или облегчения указанного заболевания, нарушения или по меньшей мере одного симптома указанного заболевания или нарушения.

18. Композиция по п. 17, отличающаяся тем, что заболевание или нарушение представляет собой рак или болезнь Кеннеди, или и то, и другое.

19. Композиция по п. 18, отличающаяся тем, что рак представляет собой рак предстательной железы.

20. Композиция по любому из пп. 17-19, отличающаяся тем, что указанная композиция дополнительно содержит по меньшей мере одно дополнительное биологически активное средство, такое как противораковое средство.

21. Способ лечения или предотвращения заболевания, нарушения или симптома, связанного с AR, включающий обеспечение пациента, нуждающегося в этом, и введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или композиции, содержащей такое соединение, при этом указанное соединение или композиция являются эффективными для лечения или облегчения указанного заболевания, нарушения или по меньшей мере одного симптома заболевания или нарушения.

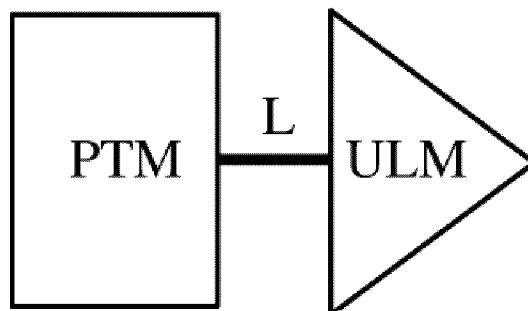
22. Способ по п. 21, отличающийся тем, что заболевание или нарушение представляет собой рак или болезнь Кеннеди, или и то, и другое.

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что рак представляет собой рак предстательной железы.

24. Способ по любому из пп. 21-23, отличающийся тем, что указанная композиция дополнительно содержит эффективное количество по меньшей мере одного дополнительного противоракового средства.

По доверенности

Фиг. 1А



Фиг. 1В

