

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 047871

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.09.24

(21) Номер заявки
202293450

(22) Дата подачи заявки
2021.06.23

(51) Int. Cl. A61K 31/517 (2006.01)
A61K 47/54 (2017.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ, СВЯЗЫВАЮЩИЕ ЦЕРЕБЛОН, КОМПОЗИЦИИ НА ИХ ОСНОВЕ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ С ИХ ПРИМЕНЕНИЕМ

(31) 63/043,555

(32) 2020.06.24

(33) US

(43) 2023.02.16

(86) PCT/US2021/038618

(87) WO 2021/262810 2021.12.30

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СЕЛДЖЕН КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Александр Мэтью Д., Корреа
Мэтью Д., Дальви Дипак, Грант
Вирджиния Хитер Шэррон, Хансен
Джошуа, Харрис III Рой Л., Хорн Эван
Дж., Хуанг Дехуа, Мейн Кристофер,
Норрис Стефэн, Плантевин-
Кренитски Вероник, Сапиенза
Джон Дж., Техрани Лида, Вайтфилд
Брэндон В. (US)

(74) Представитель:
Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М.,
Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю.,
Угрюмов В.М., Строкова О.В. (RU)

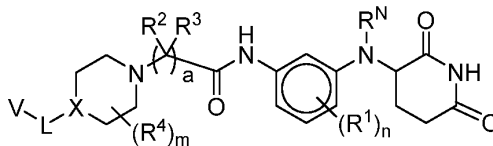
(56) US-A1-20190076542

US-A1-20160214972

GUSTAFSON et al. "Small Molecule Mediated Degradation of the Androgen Receptor Through Hydrophobic Tagging", Angew Chem Int Ed Engl. 2015, 54(33): pp 9659-9662, especially: pg 8, Figure 1A, RU59063.

US-A1-20200199073

(57) В изобретении предусмотрены соединения на основе пиперидиндиона, характеризующиеся следующей структурой:



(I),

где R^N , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L , V , X , a , m и p являются такими, как определено в изобретении, композиции, содержащие эффективное количество соединения на основе пиперидиндиона, и способы лечения или предупреждения заболевания, опосредованного андрогеновым рецептором.

B1

047871

047871

B1

Родственные заявки

Изобретение испрашивает преимущество предварительной заявки на патент США № 63/043555, поданной 24 июня 2020 г., раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники изобретения

В данном документе предусмотрены соединения, композиции, содержащие эффективное количество таких соединений, и способы лечения или предупреждения заболеваний, опосредованных андрогеновым рецептором, включающие введение эффективного количества таких соединений субъекту, нуждающемуся в этом. Также в данном документе предусмотрены соединения и композиции для применения в этих способах.

Предпосылки создания изобретения

Известно, что передача сигнала андрогенового рецептора играет решающую роль в патогенезе рака предстательной железы и участвует в развитии других видов рака, положительных по андрогеновому рецептору (Chen Y et al., *Lancet Oncol*, 2009, 10:981-91; Mills I G, *Nat Rev Cancer*, 2014, 14:187-98; Taplin M E, *Nat ClinPract Oncol*, 2007, 4:236-44; Wirth M P et al., *Eur Urol*, 2007, 51(2):306-13). Подавление передачи сигнала андрогенового рецептора с помощью антиандрогенов, которые проявляют антагонистическое действие в отношении андрогенового рецептора, было использовано или предлагалось для лечения рака предстательной железы.

Андрогеновый рецептор обычно находится в цитоплазме и связан с шаперонами, такими как HSP90 (Brinkmann A O et al., *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1999, 69:307-13). При связывании дигидротестостерона (DHT) андрогеновый рецептор изменяет свою конформацию и транслоцируется в ядро, где он связывает элементы ответа на андроген (ARE), регулируя транскрипцию канонических мишеней, таких как KLK3 (также известный как специфический антиген предстательной железы, PSA), TMPRSS2 и KLK2 (Tran C et al., *Science*, 2009, 324:787-90; Murtha P et al., *Biochemistry (Mosc)*, 1993, 32:6459-64).

Рак предстательной железы (РСа) является одним из наиболее часто диагностируемых нежных видов рака среди мужчин в США и является второй наиболее частой причиной смерти от рака с более 200000 новых случаев и более чем 30000 случаев смерти в США каждый год.

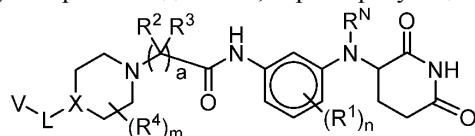
Андроген-депривационная терапия (ADT) является стандартом лечения РСа поздней стадии. Пациенты с РСа поздней стадии подвергаются ADT либо с применением агонистов гормона, стимулирующего высвобождение лютеинизирующего гормона (LHRH), антагонистов LHRH, либо посредством двусторонней орхиэктомии. Несмотря на первоначальный ответ на ADT, прогрессирование заболевания неизбежно, и рак проявляется как рак предстательной железы, резистентный к кастрации (CRPC). У до 30% пациентов с раком предстательной железы, которые подвергаются первичному лечению посредством облучения или хирургического вмешательства, разовьется метастатическое заболевание в течение 10 лет после первичного лечения. Примерно у 50000 пациентов в год разовьется метастатическое заболевание, которое называется метастатическим CRPC (mCRPC).

Сохраняется значительная потребность в безопасных и эффективных способах лечения, предупреждения и контроля AR-опосредованных заболеваний, в частности заболеваний, опосредованных AR, которые рефрактерны к стандартным способам лечения, таким как хирургическое вмешательство, лучевая терапия, химиотерапия и гормональная терапия, при одновременном снижении или избегании видов токсичности и/или побочных эффектов, ассоциированных с общепринятыми средствами терапии.

Цитирование или идентификация какой-либо ссылки в данном разделе настоящего изобретения не должны рассматриваться как признание того, что ссылка является предшествующим уровнем техники для настоящего изобретения.

Сущность изобретения

В данном документе предусмотрены соединения, характеризующиеся следующей формулой (I):



(I),

или их фармацевтически приемлемая соль, таутомер, изотополог или стереоизомер, где R^N, R¹, R², R³, R⁴, X, L, V, a, m и n являются такими, как определено в данном документе.

Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, изотополог или стереоизомер являются применимыми для лечения или предупреждения заболеваний, опосредованных андрогеновым рецептором, у субъекта.

В одном аспекте в данном документе предусмотрены соединения, описанные в настоящем изобретении, такие как, например, в таблице. В одном аспекте в данном документе предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество соединения, описанного в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или среду-носитель. В одном

аспекте в данном документе предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество соединения, описанного в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или среду-носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция является подходящей для перорального, парентерального, мукозального, трансдермального или местного введения.

В одном аспекте в данном документе предусмотрены способы лечения или предупреждения заболеваний, опосредованных андрогеновым рецептором, у субъекта, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, описанного в данном документе, и фармацевтически приемлемого носителя, вспомогательного вещества или среды-носителя. В другом аспекте в данном документе предусмотрены способы лечения или предупреждения заболеваний, опосредованных андрогеновым рецептором, у субъекта, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, описанного в данном документе, и фармацевтически приемлемого носителя, вспомогательного вещества или среды-носителя. В другом аспекте в данном документе предусмотрены соединения для применения в способах лечения заболеваний, опосредованных андрогеновым рецептором. В другом аспекте в данном документе предусмотрены соединения для применения в способах лечения заболеваний, опосредованных андрогеновым рецептором.

В другом аспекте в данном документе предусмотрены способы получения соединений, описанных в данном документе. В другом аспекте в данном документе предусмотрены способы получения соединений, описанных в данном документе.

Варианты осуществления настоящего изобретения можно понять более полно, обратившись к подробному описанию и примерам, которые предназначены для иллюстрации неограничивающих вариантов осуществления.

Подробное описание определения

Используемые в данном документе термины "предусматривающий" и "включающий" могут использоваться взаимозаменяемо. Термины "предусматривающий" и "включающий" следует интерпретировать как определяющие наличие указанных признаков или компонентов, как изложено, но не исключающие наличия или добавления одного или нескольких признаков, или компонентов, или их групп. Кроме того, термины "предусматривающий" и "включающий" предназначены для включения примеров, охватываемых термином "состоящий из". Следовательно, термин "состоящий из" может использоваться вместо терминов "предусматривающий" и "включающий" для обеспечения более конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения. Термин "состоящий из" означает, что предмет настоящего изобретения характеризуется по меньшей мере 90, 95, 97, 98 или 99% заявленных признаков или компонентов, из которых он состоит. В другом варианте осуществления термин "состоящий из" исключает из объема любого последующего перечисления любые другие признаки или компоненты, за исключением тех, которые не являются существенными для достижения технического эффекта.

Используемый в данном документе термин "или" следует интерпретировать как включающий "или", означающий любой один или любую комбинацию. Следовательно, "А, В или С" означает любое из следующего: "А; В; С; А и В; А и С; В и С; А, В и С". Исключение из этого определения будет иметь место только тогда, когда комбинация элементов, функций, стадий или действий каким-либо образом по своей сути является взаимоисключающей.

"Алкильная" группа представляет собой насыщенный, частично насыщенный или ненасыщенный нециклический углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 10 атомов углерода, обычно от 1 до 8 атомов углерода или, в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 6, от 1 до 4 или от 2 до 6 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа представляет собой насыщенную алкильную группу. Иллюстративные насыщенные алкильные группы предусматривают -метил, -этил, -н-пропил, -н-бутил, -н-пентил и -н-гексил; в то время как насыщенные разветвленные алкилы предусматривают -изопропил, -втор-бутил, -изобутил, -трет-бутил, -изопентил, -неопентил, трет-пентил, -2-метилпентил, -3-метилпентил, -4-метилпентил, -2,3-диметилбутил и т.п. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа представляет собой ненасыщенную алкильную группу, также называемую алкенильной или алкинильной группой. "Алкенильная" группа представляет собой алкильную группу, которая содержит одну или несколько углерод-углеродных двойных связей. "Алкинильная" группа представляет собой алкильную группу, которая содержит одну или несколько углерод-углеродных тройных связей. Примеры ненасыщенных алкильных групп включают без ограничения винил, аллил, $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ и $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, среди прочих. Алкильная группа может быть замещенной или незамещенной. Если алкильные группы, описанные в данном документе, называются "замещенными", то они могут быть замещены любым заместителем или заместителями, такими как те, которые присутствуют в иллюстративных соединениях и вариантах осуществления, раскрытых в данном документе, а также галогеном; гидроксигруппой; алкоксигруппой; циклоалкилоксигруппой; арилоксигруппой; гетероциклоалкилоксигруппой; циклоалкилалкилоксигруппой; алкилоксигруппой; гетероциклоалкилалкилоксигруппой; оксо (=O); аминогруппой; алкиламиногруппой; цикло-

алкиламино, ариламино, гетероциклиламино, гетероариламино, гетероциклоалкиламино, циклоалкилалкиламино, аралкиламино, гетероциклилалкиламино, гетероаралкиламино, гетероциклоалкилалкиламино; имино; имидо; амидино; гуанидино; энамино; ациламино; сульфониламино; мочевиной, нитромочевинной; оксимом; гидросиламино; алкоксиамино; аралкоксиамино; гидразино; гидразидо; гидразоно; азидо; нитро; тио (-SH), алкилтио; =C; сульфинилом; сульфонилом; аминосульфонилом; фосфонатом; фосфинилом; ацилом; формилом; карбоксии; сложным эфиром; карбаматом; амидо; циано; изоцианато; изотиоцианато; тиоцианато или -B(OH)₂. В определенных вариантах осуществления, если алкильные группы, описанные в данном документе, называются "замещенными", то они могут быть замещены любым заместителем или заместителями, которые присутствуют в иллюстративных соединениях и вариантах осуществления, раскрытых в данном документе, а также галогеном (хлором, йодом, бромом или фтором); алкилом; гидроксилом; алкокси; алкоксиалкилом; амина; алкиламино; карбоксии; нитро; циано; тиолом; тиоэфиром; имином; имидом; амидином; гуанидином; енамином; аминокарбонилом; ациламино; фосфонатом; фосфином; тиокарбонилом; сульфинилом; сульфоном; сульфонамидом; кетоном; альдегидом; сложным эфиром; мочевиной; уретаном; оксимом; гидросиламином; алкоксиамином; аралкоксиамином; N-оксидом; гидразином; гидразидом; гидразоном; азидом; изоцианатом; изотиоцианатом; цианатом; тиоцианатом; B(OH)₂ или O(алкил)аминокарбонилом.

"Циклоалкильная" группа представляет собой насыщенную или частично насыщенную циклическую алкильную группу, содержащую от 3 до 10 атомов углерода, имеющую одно циклическое кольцо или несколько конденсированных или мостиковых колец, которые могут быть необязательно замещены. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа содержит от 3 до 8 членов кольца, тогда как в других вариантах осуществления количество атомов углерода кольца находится в диапазоне от 3 до 5, от 3 до 6 или от 3 до 7. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильные группы представляют собой насыщенные циклоалкильные группы. Такие насыщенные циклоалкильные группы включают, например, структуры с одним кольцом, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, 1-метилциклопропил, 2-метилциклопентил, 2-метилциклооктил и т.п., или структуры с несколькими кольцами или мостиковыми кольцами, такие как 1-бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, адамантил и т.п. В других вариантах осуществления циклоалкильные группы представляют собой ненасыщенные циклоалкильные группы. Примеры ненасыщенных циклоалкильных групп включают, среди прочих, циклогексенил, циклопентенил, циклогексадиенил, бутадиенил, пентадиенил, гексадиенил. Циклоалкильная группа может быть замещенной или незамещенной. Такие замещенные циклоалкильные группы включают, в качестве примера, циклогексанол и т.п.

"Арильная" группа представляет собой ароматическую карбоциклическую группу, содержащую от 6 до 14 атомов углерода, имеющую одно кольцо (например, фенил) или несколько конденсированных колец (например, нафтил или антрил). В некоторых вариантах осуществления арильные группы содержат 6-14 атомов углерода, а в других - от 6 до 12 или даже от 6 до 10 атомов углерода в кольцевых частях групп. Конкретные арилы включают фенил, бифенил, нафтил и т.п. Арильная группа может быть замещенной или незамещенной. Фраза "арильные группы" также включает группы, содержащие конденсированные кольца, такие как конденсированные ароматические-алифатические кольцевые системы (например, инданил, тетрагидронафтил и т.п.). "Гетероарильная" группа представляет собой ароматическую кольцевую систему, содержащую от одного до четырех гетероатомов в качестве атомов кольца в гетероароматической кольцевой системе, где остальные атомы представляют собой атомы углерода. В некоторых вариантах осуществления гетероарильные группы содержат от 3 до 6 атомов кольца, а в других - от 6 до 9 или даже от 6 до 10 атомов в кольцевых частях групп. Подходящие гетероатомы включают кислород, серу и азот. В определенных вариантах осуществления гетероарильная кольцевая система является моноциклической или бициклической. Неограничивающие примеры включают без ограничения группы, такие как пирролил, пирозолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, бензизоксазолил (например, бензо[d]изоксазолил), тиазолил, пироллил, пиридазинил, пиримидил, пиразинил, тиофенил, бензотиофенил, фуранил, бензофуранил, индолил (например, индолил-2-онил или изоиндолин-1-онил), азаиндолил (пирролопиридил или 1H-пирроло[2,3-b]пиридил), индазолил, бензимидазолил (например, 1H-бензо[d]имидазолил), имидазопиридил (например, азабензимидазолил или 1H-имидазо[4,5-b]пиридил), пиразолопиридил, триазолопиридил, бензотриазолил (например, 1H-бензо[d][1,2,3]триазолил), бензоксазолил (например, бензо[d]оксазолил), бензотиазолил, бензотиадиазолил, изоксазолпиридил, тианафталенил, пуринил, ксантинил, аденинил, гуанинил, хинолинил, изохинолинил (например, 3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-онил), тетрагидрохинолинил, хиноксалинил и хиназолинильные группы. Гетероарильная группа может быть замещенной или незамещенной.

"Гетероциклил" представляет собой ароматический (также называемый гетероарилом) или неароматический циклоалкил, в котором от одного до четырех атомов углерода кольца независимо заменены гетероатомом из группы, состоящей из O, S и N. В некоторых вариантах осуществления гетероциклильные группы содержат от 3 до 10 членов кольца, тогда как другие такие группы содержат от 3 до 5, от 3 до 6 или от 3 до 8 членов кольца. Гетероциклилы также могут быть связаны с другими группами при любом атоме кольца (т.е. при любом атоме углерода или гетероатоме гетероциклического кольца). Гетероцикло-

алкильная группа может быть замещенной или незамещенной. Гетероциклические группы охватывают ненасыщенные, частично насыщенные и насыщенные кольцевые системы, такие как, например, имидазолильная, имидазолинильная и имидазолидинильная (например, имидазолидин-4-он или имидазолидин-2,4-дионил) группы. Фраза "гетероциклический" включает разновидности соединений с конденсированными кольцами, включая соединения, содержащие конденсированные ароматические и неароматические группы, такие как, например, 1- и 2-аминотетралин, бензотриазол (например, 1H-бензо[d][1,2,3]триазол), бензимидазол (например, 1H-бензо[d]имидазол), 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил и бензо[1,3]диоксолил. Фраза также включает мостиковые полициклические кольцевые системы, содержащие гетероатом, такой как без ограничения хинуклид. Иллюстративные примеры гетероциклической группы включают без ограничения азиридины, азетидины, азепаны, оксетаны, пирролиды, имидазолидины (например, имидазолидин-4-онил или имидазолидин-2,4-дионил), пиразолидины, тиазолидины, тетрагидротиофены, тетрагидрофураны, диоксолилы, фураны, тиофены, пирролы, пирролины, имидазолины, имидазолины, пиразолины, пиразолины, триазолины, тетразолины, оксазолины, изоксазолины, бензизоксазолины (например, бензо[d]изоксазолин), тиазолины, тиазолины, изотиазолины, тиадиазолины, оксадиазолины, пиперидины, пиперазины (например, пиперазин-2-онил), морфолины, тиоморфолины, тетрагидропиранины (например, тетрагидро-2H-пиранил), тетрагидропиридин, оксатины, диоксил, дитианы, пиранины, пириды, пиримидины, пиридазины, пиразины, триазины, дигидропириды, дигидродитианы, дигидродитионы, 1,4-диоксаспиро[4.5]декан, гомопиперазин, хинуклид, индол (например, индол-2-онил или изоиндол-1-онил), индолины, изоиндолины, азаиндол (пирролопиридин или 1H-пирроло[2,3-b]пиридин), индазол, индолины, бензотриазол (например, 1H-бензо[d][1,2,3]триазол), бензимидазол (например, 1H-бензо[d]имидазол или 1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-онил), бензофуран, бензотиофен, бензотиазол, бензоксадиазол, бензоксазин, бензодитиан, бензоксатиан, бензотиазин, бензоксазол (т. е. бензо[d]оксазол), бензотиазол, бензотиадиазол, бензо[1,3]диоксолил, пиразолопиридин (например, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридин), имидазопиридин (например, азабензимидазол или 1H-имидазо[4,5-b]пиридин), триазолопиридин, изоксазолопиридин, пурины, ксантины, аденины, гуанины, хинолины, изохинолины (например, 3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-онил), хинолины, хиноксалины, хиназолины, циннолины, фталязины, нафтиридины, птеридины, тианафталены, дигидробензотиазин, дигидробензофуран, дигидроиндол, дигидробензодиоксин, тетрагидроиндол, тетрагидроиндазол, тетрагидробензимидазол, тетрагидробензотриазол, тетрагидропирролопиридин, тетрагидропиразолопиридин, тетрагидроимидазопиридин, тетрагидротриазолопиридин, тетрагидропиримидин-2(1H)-он и тетрагидрохинолинильные группы. Иллюстративные неароматические гетероциклические группы не включают разновидности соединений с конденсированными кольцами, которые содержат конденсированную ароматическую группу. Примеры неароматических гетероциклических групп включают азиридины, азетидины, азепаны, пирролиды, имидазолидины (например, имидазолидин-4-онил или имидазолидин-2,4-дионил), пиразолидины, тиазолидины, тетрагидротиофены, тетрагидрофураны, пиперидины, пиперазины (например, пиперазин-2-онил), морфолины, тиоморфолины, тетрагидропиранины (например, тетрагидро-2H-пиранил), тетрагидропиридин, оксатины, дитианы, 1,4-диоксаспиро[4.5]декан, гомопиперазин, хинуклид или тетрагидропиримидин-2(1H)-он. Иллюстративные замещенные гетероциклические группы могут быть монозамещенными или могут быть замещены более одного раза, например, без ограничения пиридинные или морфолинильные группы, которые являются 2-, 3-, 4-, 5- или 6-замещенными или дизамещенными различными заместителями, такими как заместители, перечисленные ниже.

Как используется в данном документе и если не указано иное, "циклоалкилалкильная" группа представляет собой радикал формулы - алкилциклоалкил, где алкил и циклоалкил определены выше. Замещенные циклоалкилалкильные группы могут быть замещены в алкильной, циклоалкильной или как в алкильной, так и в циклоалкильной частях группы. Иллюстративные циклоалкилалкильные группы включают без ограничения циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, циклопропилэтил, циклобутилэтил, циклопентилэтил, циклогексилэтил, циклопентилпропил, циклогексилпропил и т.п. Как используется в данном документе и если не указано иное, "аралкильная" группа представляет собой радикал формулы - алкиларил, где алкил и арил определены выше. Замещенные аралкильные группы могут быть замещены в алкильной, арильной или как в алкильной, так и в арильной частях группы. Иллюстративные аралкильные группы включают без ограничения бензильную и фенетильную группы и аралкильные группы, где арильная группа конденсирована с циклоалкильной группой, такой как индан-4-илэтил.

Как используется в данном документе и если не указано иное, "гетероциклическая" группа представляет собой радикал формулы - алкилгетероциклический, где алкил и гетероциклический определены выше. "Гетероарилалкильная" группа представляет собой радикал формулы - алкилгетероарил, где алкил и гетероарил определены выше. "Гетероциклоалкилалкильная" группа представляет собой радикал формулы - алкилгетероциклоалкил, где алкил и гетероциклоалкил определены выше. Замещенные гетероциклические группы могут быть замещены в алкильной, гетероциклической или как алкильной, так и гетероциклической частях группы. Иллюстративные гетероциклические группы включают без ограниче-

ния морфолин-4-илэтил, морфолин-4-илпропил, фуран-2-илметил, фуран-3-илметил, пиридин-3-илметил, тетрагидрофуран-2-илэтил и индол-2-илпропил.

"Галоген" представляет собой фтор, хлор, бром или йод.

Тидроксиалкильная" группа представляет собой алкильную группу, описанную выше, замещенную одной или несколькими гидроксигруппами.

Группа "алкокси" представляет собой -O-(алкил), где алкил определен выше.

Группа "алкоксиалкил" представляет собой -(алкил)-O-(алкил), где алкил определен выше.

Группа "амино" представляет собой радикал формулы $-NH_2$, $-NH(R^\#)$ или $-N(R^\#)_2$, где каждый $R^\#$ независимо представляет собой алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклическую (например, гетероарильную или гетероциклоалкильную) или гетероциклилалкильную (например, гетероарилалкильную или гетероциклоалкилалкильную) группу, определенную выше, каждый из которых независимо замещен или незамещен.

В одном варианте осуществления группа "амино" представляет собой группу "алкиламино", которая представляет собой радикал формулы $-NH$ -алкил или $-N$ (алкил) $_2$, где каждый алкил независимо определен выше. Термин "циклоалкиламино", "ариламино", "гетероциклиламино", "гетероариламино", "гетероциклоалкиламино" и т.п. отражает приведенное выше описание "алкиламино", где термин "алкил" заменен на "циклоалкил", "арил", "гетероциклический", "гетероарил", "гетероциклоалкил" и т.п. соответственно.

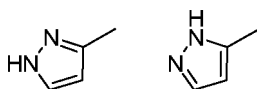
Группа "карбоксы" представляет собой радикал формулы $-C(O)OH$.

Как используется в данном документе и если не указано иное, группа "ацил" представляет собой радикал формулы $-C(O)(R^\#)$ или $-C(O)H$, где $R^\#$ определен выше.

Группа "формил" представляет собой радикал формулы $-C(O)H$.

Как используется в данном документе и если не указано иное, группа "амидо" представляет собой радикал формулы $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(R^\#)$, $-C(O)-N(R^\#)_2$, $-NH-C(O)H$, $-NH-C(O)-(R^\#)$, $-N(R^\#)-C(O)H$ или $-N(R^\#)-C(O)-(R^\#)$, где каждый $R^\#$ независимо определен выше. В одном варианте осуществления группа "амидо" представляет собой группу "аминокарбонил", которая представляет собой радикал формулы $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(R^\#)$, $-C(O)-N(R^\#)_2$, где каждый $R^\#$ независимо определен выше. В другом варианте осуществления группа "амидо" представляет собой группу "ациламино", которая представляет собой радикал формулы $-NH-C(O)H$, $-NH-C(O)-(R^\#)$, $-N(R^\#)-C(O)H$ или $-N(R^\#)-C(O)-(R^\#)$, где каждый $R^\#$ независимо определен выше. Группа "сульфиламино" представляет собой радикал формулы $-NHSO_2(R^\#)$ или $-N(алкил)SO_2(R^\#)$, где каждый алкил и $R^\#$ определены выше. Группа "мочевина" представляет собой радикал формулы $-N(алкил)C(O)N(R^\#)_2$, $-N(алкил)C(O)NH(R^\#)$, $-N(алкил)C(O)NH_2$, $-NHC(O)N(R^\#)_2$, $-NHC(O)NH(R^\#)$ или $-NH(CO)NH_2$, где каждый алкил и $R^\#$ независимо определены выше. Если группы, описанные в данном документе, за исключением алкильной группы, называются "замещенными", то они могут быть замещены любым подходящим заместителем или заместителями. Иллюстративными примерами заместителей являются заместители, которые присутствуют в иллюстративных соединениях и вариантах осуществления, раскрытых в данном документе, а также галоген (хлор, йод, бром или фтор); алкил; гидроксил; алкокси; алкоксиалкил; амино; алкиламино; карбоксы; нитро; циано; тиол; тиоэфир; имин; имид; амидин; гуанидин; енамин; аминокарбонил; ациламино; фосфонат; фосфин; тиокарбонил; сульфинил; сульфен; сульфонамид; кетон; альдегид; сложный эфир; мочевина; уретан; оксим; гидроксилламин; алкоксиламин; аралкоксиламин; N-оксид; гидразин; гидразид; гидразон; азид; изоцианат; изотиоцианат; цианат; тиоцианат; кислород (=O); $B(OH)_2$, O(алкил)аминокарбонил; циклоалкил, который может быть моноциклическим или конденсированным или неконденсированным полициклическим (например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил), или гетероциклический, который может быть моноциклическим или конденсированным или неконденсированным полициклическим (например, пирролидин, пиперидин, пиперазинил, морфолинил или тиазинил); моноциклический или конденсированный или неконденсированный полициклический арил или гетероарил (например, фенил, нафтил, пирролил, индолил, фуранил, тиофенил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, триазолил, тетразолил, пирозолил, пиридил, хинолинил, изохинолинил, акридинил, пиразинил, пиридазинил, пиримидил, бензимидазолил, бензотиофенил или бензофуранил), арилокси; аралкилокси; гетероциклокси и гетероциклилалкокси. Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемая соль(соли)" относится к соли, полученной из фармацевтически приемлемой нетоксичной кислоты или основания, включая неорганическую кислоту и основание и органическую кислоту и основание. Подходящие фармацевтически приемлемые соли присоединения основания соединений формулы (I) включают без ограничения соли металлов, полученные из алюминия, кальция, лития, магния, калия, натрия и цинка, или органические соли, полученные из лизина, N,N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаина, холина, диэтиламина, этилендиамин, меглумина (N-метилглуксамина) и прокаина. Подходящие нетоксичные кислоты включают без ограничения неорганические и органические кислоты, такие как уксусная, альгиновая, антралиновая, бензолсульфоновая, бензойная, камфорсульфоновая, лимонная, этенсульфоновая, муравьиная, фумаровая, фуранкарбоновая, галактурононовая, глюкононовая, глюкурононовая, глутаминовая, гликолевая, бромистоводородная, хлористоводородная, изетионовая, молочная, малеиновая, яблочная, миндальная, метансульфоновая, муциновая, азотная, памовая, пантотеновая, фенилуксусная, фосфорная,

пропионовая, салициловая, стеариновая, янтарная, сульфаниловая, серная, винная кислота и п-толуолсульфоновая кислота. Конкретные нетоксичные кислоты включают хлористоводородную, бромистоводородную, малеиновую, фосфорную, серную и метансульфоновую кислоты. Таким образом, примеры конкретных солей включают гидрохлорид муравьиной кислоты и мезилатные соли. Другие хорошо известны из уровня техники, см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) или Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995). Как используется в данном документе и если не указано иное, термин "стереоизомер" или "стереоизомерно чистый" означает один стереоизомер соединения, предусмотренного в данном документе, который практически не содержит других стереоизомеров этого соединения. Например, стереоизомерно чистое соединение, содержащее один хиральный центр, практически не будет содержать противоположного энантиомера соединения. Стереоизомерно чистое соединение, содержащее два хиральных центра, практически не будет содержать других диастереомеров соединения. Типичное стереоизомерно чистое соединение содержит более приблизительно 80% по весу одного стереоизомера соединения и менее приблизительно 20% по весу других стереоизомеров соединения, более приблизительно 90% по весу одного стереоизомера соединения и менее приблизительно 10% по весу других стереоизомеров соединения, более приблизительно 95% по весу одного стереоизомера соединения и менее приблизительно 5% по весу других стереоизомеров соединения или более приблизительно 97% по весу одного стереоизомера соединения и менее приблизительно 3% по весу других стереоизомеров соединения. Соединения могут содержать хиральные центры и могут встречаться в виде рацематов, отдельных энантиомеров или диастереомеров и их смесей. Все такие изомерные формы включены в раскрытые в данном документе варианты осуществления, включая их смеси. Применение стереоизомерно чистых форм таких соединений, а также применение смесей этих форм охватываются раскрытыми в данном документе вариантами осуществления. Например, смеси, содержащие равные или неравные количества энантиомеров конкретного соединения, могут быть использованы в раскрытых в данном документе способах и композициях. Такие изомеры могут быть асимметрически синтезированы или разделены с применением стандартных методик, таких как хиральные колонки или хиральные средства для разделения. См., например, Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972); Todd, M., *Separation Of Enantiomers: Synthetic Methods* (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Вайнхайм, Германия, 2014); Toda, F., *Enantiomer Separation: Fundamentals and Practical Methods* (Springer Science & Business Media, 2007); Subramanian, G. *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* (John Wiley & Sons, 2008); Ahuja, S., *Chiral Separation Methods for Pharmaceutical and Biotechnological Products* (John Wiley & Sons, 2011). Следует также отметить, что соединения могут включать E- и Z-изомеры или их смесь, а также цис- и транс-изомеры или их смесь. В определенных вариантах осуществления соединения выделяют в виде либо E-, либо Z-изомера. В других вариантах осуществления соединения представляют собой смесь E- и Z-изомеров. "Таутомеры" относятся к изомерным формам соединения, которые находятся в равновесии друг с другом. Концентрация изомерных форм будет зависеть от среды, в которой находится соединение, и могут различаться в зависимости, например, от того, является ли соединение твердым веществом или находится в органическом или водном растворе. Например, в водном растворе пиразолы могут демонстрировать следующие изомерные формы, которые называются таутомерами друг друга:



Как легко понять специалисту в данной области техники, большое разнообразие функциональных групп и других структур может демонстрировать таутомерию, и все таутомеры соединений формулы (I) входят в объем настоящего изобретения.

Следует также отметить, что предусмотренные в данном документе соединения могут содержать не встречающиеся в природе соотношения атомных изотопов одного или нескольких атомов. Например, соединения могут быть мечеными радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий (³H), йод-125 (¹²⁵I), сера-35 (³⁵S) или углерод-14 (¹⁴C), или могут быть изотопно обогащенными, например, дейтерием (²H), углеродом-13 (¹³C) или азотом-15 (¹⁵N). Используемый в данном документе термин "изотополог" представляет собой изотопно обогащенное соединение. Термин "изотопно обогащенный" относится к атому, характеризующемуся изотопным составом, отличным от изотопного состава этого атома, встречающегося в природе. "Изотопно обогащенный" также может относиться к соединению, содержащему по меньшей мере один атом, характеризующийся изотопным составом, отличным от изотопного состава этого атома, встречающегося в природе. Термин "изотопный состав" относится к количеству каждого изотопа, присутствующего для данного атома. Меченные радиоактивным изотопом и изотопно обогащенные соединения применимы в качестве терапевтических средств, например, противораковых терапевтических средств, реагентов для исследований, например, реагентов для анализа связывания, и диаг-

ностических средств, например, средств для визуализации *in vivo*. Предполагается, что все изотопные варианты соединений, описанных в данном документе, независимо от того, являются ли они радиоактивными или нет, охватываются объемом вариантов осуществления, предусмотренных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления предусмотрены изотопологи соединений, например, изотопологи представляют собой соединения, обогащенные дейтерием, углеродом-13 и/или азотом-15. Используемый в данном документе термин "дейтерированный" означает соединение, где по меньшей мере один атом водорода (H) был заменен дейтерием (обозначается как D или ^2H), то есть соединение обогащено дейтерием в по меньшей мере одном положении. Понятно, что независимо от стереоизомерного или изотопного состава каждое соединение, упомянутое в данном документе, может быть представлено в форме любой из обсуждаемых в данном документе фармацевтически приемлемых солей. В равной степени понятно, что изотопный состав может варьироваться независимо от стереоизомерного состава каждого соединения, упомянутого в данном документе. Кроме того, в то время как изотопный состав ограничен теми элементами, которые присутствуют в соответствующем соединении или его соли, в остальном он может варьироваться независимо от выбора фармацевтически приемлемой соли соответствующего соединения. Следует отметить, что если имеется несоответствие между изображенной структурой и названием этой структуры, изображенной структуре следует придать большее значение.

Используемый в данном документе термин "лечение" означает смягчение, полное или частичное, нарушения, заболевания или состояния, или одного или нескольких симптомов, ассоциированных с нарушением, заболеванием или состоянием, или замедление или остановку дальнейшего прогрессирования или ухудшения этих симптомов, или смягчение или устранение причины(причин) нарушения, заболевания или состояния как такового. В одном варианте осуществления нарушение представляет собой заболевание, опосредованное андрогеновым рецептором, как описано в данном документе, или его симптом. Используемый в данном документе термин "предупреждение" означает способ задерживания и/или предотвращения начала, рецидива или распространения, полностью или частично, нарушения, заболевания или состояния; недопущение возникновения у субъекта нарушения, заболевания или состояния, или снижение риска возникновения у субъекта нарушения, заболевания или состояния. В одном варианте осуществления нарушение представляет собой заболевание, опосредованное андрогеновым рецептором, как описано в данном документе, или его симптомы.

Термин "эффективное количество" в связи с соединением означает количество, способное лечить или предупреждать нарушение, заболевание или состояние или их симптомы, раскрытые в данном документе. Термины "субъект" и "пациент", используемые в данном документе, включают животное, включая без ограничения животное, такое как корова, обезьяна, лошадь, овца, свинья, курица, индейка, перепел, кошка, собака, мышь, крыса, кролик или морская свинка, в одном варианте осуществления млекопитающее, в другом варианте осуществления человек. В одном варианте осуществления субъект является человеком, у которого имеется заболевание, опосредованное андрогеновым рецептором, или его симптом, или который подвержен риску их развития.

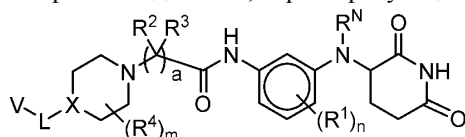
Термин "андрогеновый рецептор", или "AR", или "NR3C4", используемый в данном документе, относится к ядерному рецептору гормонов, активируемому посредством связывания андрогенных гормонов, включая тестостерон или дигидротестостерон. Термин "андрогеновый рецептор" может относиться к нуклеотидной последовательности или белковой последовательности андрогенового рецептора человека (например, Entrez 367, Uniprot P10275, RefSeq NM_000044 или RefSeq NP_000035). Термин "полно-размерный AR" (AR-FL), используемый в данном документе, относится к белку AR, который содержит все четыре функциональных домена, включая N-концевой домен трансактивации (NTD, экзон 1), ДНК-связывающий домен (DBD, экзоны 2-3), шарнирный домен (экзон 4) и C-концевой лиганд-связывающий домен (LBD, экзоны 4-8).

Термин "рак предстательной железы, резистентный к кастрации" (CRPC) относится к раку предстательной железы поздней стадии, который ухудшается или прогрессирует, пока пациент продолжает андроген-депривационную терапию или другие виды терапии для снижения уровня тестостерона, или к раку предстательной железы, который считается рефрактерным к гормонам, не подвергающимся воздействию гормонов, андроген-независимым или резистентным к химической или хирургической кастрации. Рак предстательной железы, резистентный к кастрации (CRPC), представляет собой рак предстательной железы поздней стадии, который развился, несмотря на проводимую ADT и/или хирургическую кастрацию. Рак предстательной железы, резистентный к кастрации, определяется как рак предстательной железы, который продолжает прогрессировать, или ухудшаться, или негативно влиять на здоровье пациента, несмотря на предшествующую хирургическую кастрацию, продолжающееся лечение агонистами (например, лейпролидом) или антагонистами (например, дегареликсом или абареликсом) гонадотропин-рилизинг-гормона, антиандрогенами (например, бикалутамидом, флутамидом, энзалутамидом, кетоканазолом, аминоглутетамидом), химиотерапевтическими средствами (например, доцетакселом, паклитакселом, кабазитакселом, адриамицином, митоксантроном, эстрамустином, циклофосфамидом), ингибиторами киназ (иматинибом (Gleevec®) или гефитинибом (Iressa®), кабозантинибом (Cometriq®, также известным как XL184)) или другими средствами терапии рака предстательной железы (например, вакцина-

ми (сипулейцел-Т (Provence®), GVAX и т.п.), препаратами на растительной основе (PC-SPES) и ингибитором лиазы (абиратероном)), о чем свидетельствует повышение или более высокие уровни специфического антигена предстательной железы (PSA) в сыворотке крови, метастазирование, метастазирование в кости, боль, поражение лимфоузлов, увеличение размера опухоли или повышение уровней маркеров роста опухоли в сыворотке крови, ухудшение согласно диагностическим маркерам прогноза или состояние пациента.

Соединения

В данном документе предусмотрены соединения, характеризующиеся следующей формулой (I):



(I),

или их фармацевтически приемлемая соль, таутомер, изотополог или стереоизомер, где

R^N представляет собой H;

n равняется 0-4;

каждый R^1 независимо выбран из галогена, CN и C_{1-3} алкила;

a равняется 1 или 2;

каждый из R^2 и R^3 независимо выбран из H и C_{1-3} алкила, или R^2 , и R^3 , и атом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил;

m равняется 0-8;

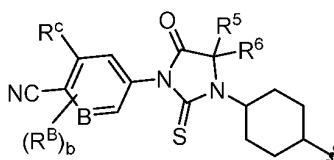
каждый R^4 независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил, или две группы R^4 вместе с тем же атомом углерода или смежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил, или две группы R^4 вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 4-7-членный гетероцикл;

X представляет собой N или CR^X ;

R^X представляет собой водород, галоген, $-O(C_{1-6}$ алкил) или $-(C_{1-9}$ алкил);

L представляет собой замещенный или незамещенный $-O(C_{1-6}$ алкил)-, $(C_{1-6}$ алкил)O-, $-O(C_{1-6}$ алкил)-O- или $-(C_{1-9}$ алкил)-;

V представляет собой



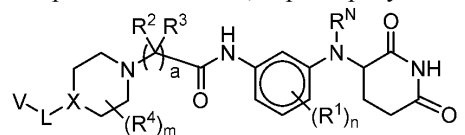
где B представляет собой N, CH или CR^B ;

каждый R^B независимо выбран из галогена и замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила;

R^C представляет собой галоген, CF_3 или SF_5 ;

R^5 и R^6 представляют собой C_{1-3} алкил или R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл, и b равняется 0-2.

В данном документе предусмотрены соединения, характеризующиеся следующей формулой (I):



(I),

или их фармацевтически приемлемая соль, таутомер, изотополог или стереоизомер, где

R^N представляет собой H;

n равняется 0-4;

каждый R^1 независимо выбран из галогена, CN и C_{1-3} алкила;

a равняется 1 или 2;

каждый из R^2 и R^3 независимо выбран из H и C_{1-3} алкила, или R^2 , и R^3 , и атом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил;

m равняется 0-8;

каждый R^4 независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил, или две группы R^4 вместе с тем же атомом углерода или смежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил, или две группы R^4 вместе с несмежными

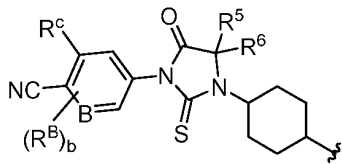
ми атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 4-7-членный гетероцикл;

X представляет собой N или CR^X;

R^X представляет собой водород, галоген, -O(C₁₋₆алкил) или -(C₁₋₉алкил);

L представляет собой замещенный или незамещенный -O(C₁₋₆алкил)-, (C₁₋₆алкил)O- или -(C₁₋₉алкил)-;

V представляет собой



где B представляет собой N, CH или CR^B;

каждый R^B независимо выбран из галогена и замещенного или незамещенного C₁₋₆алкила;

R^C представляет собой галоген, CF₃ или SF₅;

R⁵ и R⁶ представляют собой C₁₋₃алкил или R⁵ и R⁶ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C₃₋₆циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл, и b равняется 0-2.

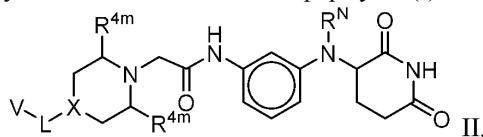
В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) n равняется 0. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) a равняется 1, и R² и R³ одновременно представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) каждый R⁴ представляет собой замещенный или незамещенный метил. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) каждый R⁴ независимо выбран из метила и CF₃. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) m равняется 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) m равняется 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) X представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) X представляет собой CR^X, где R^X представляет собой водород, галоген, -O(C₁₋₆алкил) или -(C₁₋₉алкил).

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) L представляет собой замещенный или незамещенный -O(CH₂)_p-, -O(CH₂)_pO- или -(CH₂)_p-, и p равняется 1-4. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) L представляет собой замещенный или незамещенный -O(CH₂)_p- или -(CH₂)_p-, и p равняется 1-4. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) L представляет собой замещенный или незамещенный -O(CH₂)_p-, -O(CH₂)_pO- или -(CH₂)_p-, и p равняется 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) L представляет собой замещенный или незамещенный -O(CH₂)_p-, и p равняется 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) L представляет собой замещенный или незамещенный -(CH₂)_p-, и p равняется 3 или 4.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) L представляет собой -O(CH₂)(CH₂)-, -O(CH₂)(CH₂)(CH₂)-, -O(CH₂)(CH₂)O-, -(CH₂)(CH₂)-, -(CH₂)(CH₂)(CH₂)- или -(CH₂)(CH₂)(CH₂)(CH₂)-. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) L представляет собой -O(CH₂)(CH₂)-, -O(CH₂)(CH₂)(CH₂)-, -(CH₂)(CH₂)-, -(CH₂)(CH₂)(CH₂)- или -(CH₂)(CH₂)(CH₂)(CH₂)-. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) L представляет собой -O(CH₂)(CH₂)- или -(CH₂)(CH₂)(CH₂)-.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) B представляет собой CH. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) B представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) b равняется 0. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) R^c представляет собой CF₃, Cl или SF₅. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) R^c представляет собой CF₃. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) R⁵ и R⁶ представляют собой метил.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) соединение представляет собой



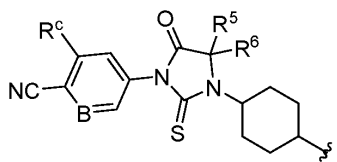
или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, изотополог или стереоизомер, где R^N представляет собой H;

каждый R^{4m} независимо представляет собой водород или замещенный или незамещенный метил, где заместители, если присутствуют, выбраны из 1-5 атомов галогена;

X представляет собой N или CR^X;

R^X представляет собой водород, галоген, -O(C₁₋₆алкил) или -(C₁₋₉алкил); L представляет собой замещенный или незамещенный -O(C₁₋₃алкил)-, (C₁₋₃алкил)O- или -(C₁₋₄алкил)-;

V представляет собой

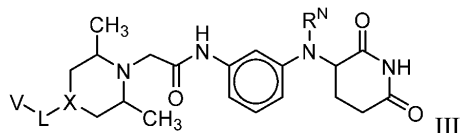


В представляет собой N или CH;

R^c представляет собой галоген, CF₃ или SF₅, и

R⁵ и R⁶ представляют собой C₁₋₃алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, изотополог или стереоизомер, где

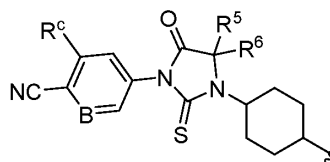
R^N представляет собой H;

X представляет собой N или CR^X;

R^X представляет собой водород, галоген, -O(C₁₋₆алкил) или -(C₁₋₉алкил);

L представляет собой замещенный или незамещенный -O(C₁₋₃алкил)-, O(C₁₋₃алкил)O- или -(C₁₋₄алкил)-;

V представляет собой

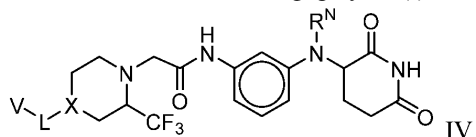


В представляет собой N или CH;

R^c представляет собой галоген, CF₃ или SF₅, и

R⁵ и R⁶ представляют собой C₁₋₃алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, изотополог или стереоизомер, где

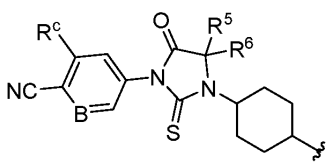
R^N представляет собой H;

X представляет собой N или CR^X;

R^X представляет собой водород, галоген, -O(C₁₋₆алкил) или -(C₁₋₉алкил);

L представляет собой замещенный или незамещенный -O(C₁₋₃алкил)-, O(C₁₋₃алкил)O- или -(C₁₋₄алкил)-;

V представляет собой



В представляет собой N или CH;

R^c представляет собой галоген, CF₃ или SF₅, и

R⁵ и R⁶ представляют собой C₁₋₃алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), (II), (III) и (IV) n равняется 0; X представляет собой N или CR^X, R^X представляет собой водород, галоген, -O(C₁₋₆алкил) или -(C₁₋₉алкил); L представляет собой замещенный или незамещенный -O(CH₂)_p- или -(CH₂)_p-, p равняется 1-4; В представляет собой CH или N; b равняется 0; R^c представляет собой CF₃, Cl или SF₅; R^c представляет собой CF₃, и R⁵ и R⁶ представляют собой метил.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), (II), (III) и (IV) L представляет собой -O(CH₂)(CH₂)-, -O(CH₂)(CH₂)(CH₂)-, -O(CH₂)(CH₂)O-, -(CH₂)(CH₂)-, -(CH₂)(CH₂)(CH₂)- или -(CH₂)(CH₂)(CH₂)(CH₂)-. В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I), (II), (III) и (IV) L представляет собой -O(CH₂)(CH₂)-, -O(CH₂)(CH₂)(CH₂)-, -(CH₂)(CH₂)-, -(CH₂)(CH₂)(CH₂)- или -(CH₂)(CH₂)(CH₂)(CH₂)-.

Дополнительные варианты осуществления, предусмотренные в данном документе, включают любую комбинацию одного или нескольких конкретных вариантов осуществления, изложенных выше.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) соединение представляет собой соединение из таблицы.

Соединения, изложенные в таблице, тестировали в описанных в данном документе AR-опосредованных анализах, и было обнаружено, что в данных анализах они обладают активностью. В одном варианте осуществления описанные в данном документе соединения в концентрации 1 мкМ приводят к деградации белка AR на по меньшей мере приблизительно 50% или больше.

Способы получения соединений на основе пиперидиндиона

Соединения, описанные в данном документе, могут быть получены с применением общепринятых способов органического синтеза и коммерчески доступных исходных материалов или способов, предусмотренных в данном документе. В качестве примера, а не ограничения, соединения формулы (I), где R^N , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^B , R^C , L, V, X, n, m, a и b являются такими, как определено в данном документе, могут быть получены, как указано на схемах, показанных ниже, а также в примерах, изложенных в данном документе. Следует отметить, что специалист в данной области техники должен знать, как модифицировать процедуры, изложенные в иллюстративных схемах и примерах, для получения требуемых продуктов.

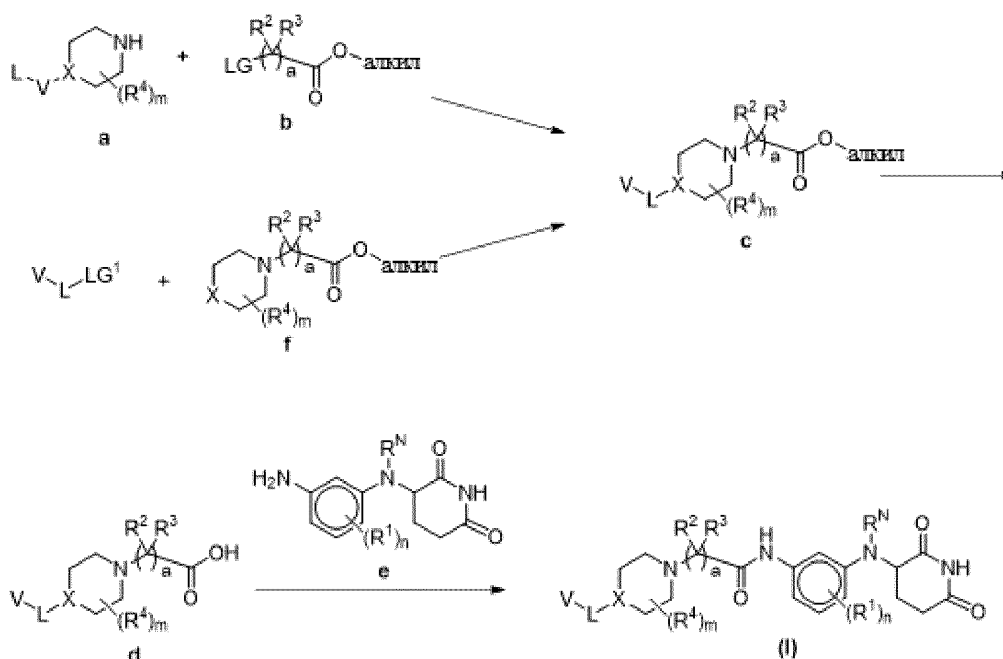


Схема 1.

Как показано на схеме 1, соединения формулы (I), где X представляет собой N или CR^X , и L представляет собой $-O(C_{1-3}\text{алкил})-$, $-(C_{1-3}\text{алкил})O-$ или $-(C_{1-4}\text{алкил})-$, могут быть получены, начиная с осуществления реакции производного пиперидина а с промежуточным соединением b, представляющим собой сложный эфир (где LG представляет собой уходящую группу, такую как Cl, Br, I, трифлат или алкилсульфонат, и алкил представляет собой алкильную группу, такую как Me, Et, Bn или трет-Bu), в присутствии основания, в растворителе (например, N,N-диизопропилэтиламин в DMF или K_2CO_3 в ацетонитриле) при повышенной температуре (например, от приблизительно $40^\circ C$ до приблизительно $100^\circ C$) с получением промежуточного соединения с. В некоторых случаях соль, представляющую собой йодид, используют для облегчения этого преобразования (например, йодид натрия или йодид калия). Удаление сложноэфирной защитной группы из промежуточного соединения с (например, если алкил = Me, Et или другой алкил, посредством обработки основанием, представляющим собой гидроксид, в растворителе, например, LiOH в THF и воде, или если алкил = трет-бутил, посредством обработки кислотой в растворителе, таком как трифторуксусная кислота в дихлорметане или хлористоводородная кислота в 1,4-диоксане) обеспечивает получение промежуточного соединения d. Сочетание промежуточного соединения d с промежуточным соединением e, представляющим собой пиперидиндион, в присутствии средства для сочетания (например, NATU, HBTU, или EDC, или TCFH, необязательно в комбинации с HOBT) и основания (например, N,N-диизопропилэтиламина, триэтиламина или N-метилимидазола) в растворителе, например, DCM, DMF, NMP или их смесях) при температуре от $0^\circ C$ до приблизительно $70^\circ C$ обеспечивает получение соединений формулы (I), где X представляет собой N или CR^X , и L представляет собой $-O(C_{1-3}\text{алкил})-$, $-(C_{1-3}\text{алкил})O-$ или $-(C_{1-4}\text{алкил})-$. В качестве альтернативы, промежуточное соединение с, где X представляет собой N, и L представляет собой $-O(C_{1-3}\text{алкил})-$ или $-(C_{1-4}\text{алкил})-$, может быть получено, начиная с осуществления реакции производного V-L-LG (LG представляет собой подходящую

уходящую группу, такую как Cl, Br, I, трифлат или алкилсульфонат) с соответствующим образом дериватизированным производным f, представляющим собой пиперидиловый сложный эфир (например, где алкил представляет собой алкильную группу, такую как Me, Et, Bn или трет-Bu), в присутствии основания, в растворителе (например, N,N-диизопропилэтиламине в DMF или K₂CO₃ в ацетонитриле) при повышенной температуре (например, от приблизительно 40°C до приблизительно 80°C) с получением промежуточного соединения с.

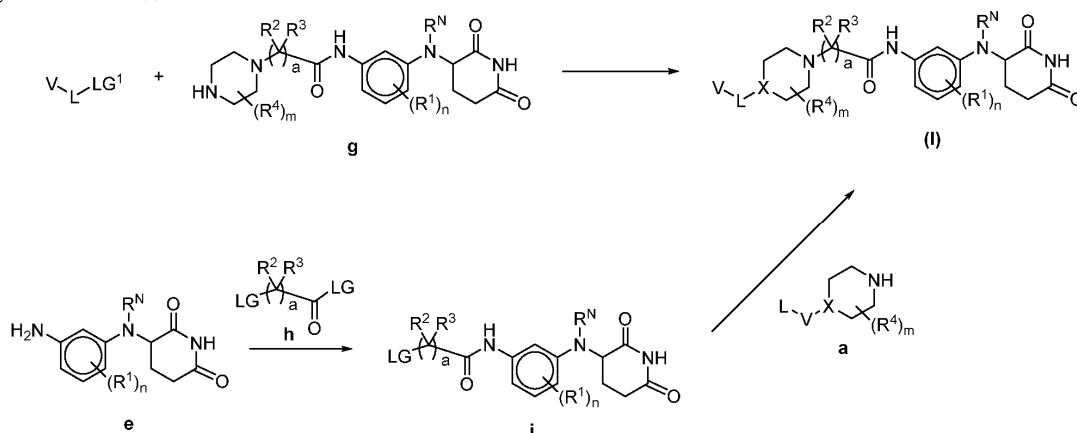


Схема 2.

Соединения формулы (I), где X представляет собой N, и L представляет собой $-(C_{1-3}\text{алкил})-$ или $-(C_{1-4}\text{алкил})-$, также могут быть получены в соответствии с альтернативной последовательностью, показанной на схеме 2, посредством осуществления реакции производного V-L-LG (LG представляет собой подходящую уходящую группу, такую как Cl, Br, I, трифлат или алкилсульфонат) с соответствующим образом дериватизированным производным пиперидила g в присутствии основания, в растворителе (например, N,N-диизопропилэтиламине в DMF или K₂CO₃ в ацетонитриле) при повышенной температуре (например, от приблизительно 40°C до приблизительно 100°C). В некоторых случаях соль, представляющую собой йодид, используют для облегчения этого преобразования (например, йодид натрия или йодид калия). В качестве альтернативы соединения формулы (I), где X представляет собой N или CR^X, и L представляет собой $-(C_{1-3}\text{алкил})-$, $-(C_{1-3}\text{алкил})O-$ или $-(C_{1-4}\text{алкил})-$, могут быть получены, начиная с осуществления реакции соединения e с функционализированным соответствующим образом промежуточным соединением h, представляющим собой карбонил (где LG представляет собой уходящую группу, такую как Cl, Br, I, трифлат или алкилсульфонат), в присутствии основания, в растворителе (например, N,N-диизопропилэтиламине в DCM или триэтиламине в пиридине) при температуре от 0°C до приблизительно 60°C с получением промежуточного соединения i. Осуществление реакции i (где LG представляет собой уходящую группу, такую как Cl, Br, I, трифлат или алкилсульфонат) с промежуточным соединением a, представляющим собой амин, в присутствии основания, в растворителе (например, N,N-диизопропилэтиламине в DMF или K₂CO₃ в ацетонитриле) при повышенной температуре (например, от приблизительно 40°C до приблизительно 80°C) обеспечивает получение соединения формулы (I), где X представляет собой N или CR^X, и L представляет собой $-(C_{1-3}\text{алкил})-$, $-(C_{1-3}\text{алкил})O-$ или $-(C_{1-4}\text{алкил})-$.

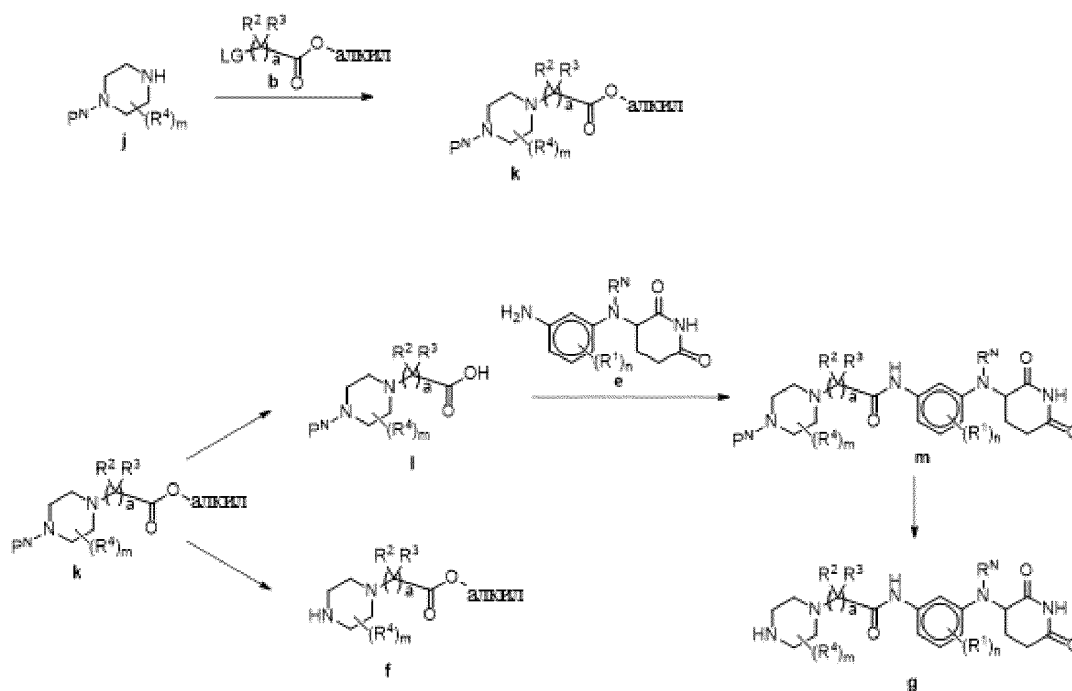


Схема 3.

Промежуточные соединения, такие как амин **g**, могут быть получены в соответствии со схемой 3. Начиная с осуществления реакции функционализированного соответствующим образом пиперазина **j** с промежуточным соединением **b**, представляющим собой сложный эфир (где LG представляет собой уходящую группу, такую как Cl , Br , I , трифлат или алкилсульфонат, и алкил представляет собой алкильную группу, такую как Me , Et , Bn или трет- Bu), в присутствии основания, в растворителе (например, N,N -диизопропилэтиламина в DMF или K_2CO_3 в ацетонитриле) при повышенной температуре (например, от приблизительно $40^\circ C$ до приблизительно $100^\circ C$) с получением промежуточного соединения **k**. В некоторых случаях соль, представляющую собой йодид, используют для облегчения этого преобразования (например, йодид натрия или йодид калия). Удаление сложноэфирной защитной группы из промежуточного соединения **k** (например, если алкил = Me , Et или другой алкил, посредством обработки основанием, представляющим собой гидроксид, в растворителе, например, $LiOH$ в THF и воде, или если алкил = трет-бутил, посредством обработки кислотой в растворителе, таком как трифторуксусная кислота в дихлорметане или хлористоводородная кислота в 1,4-диоксане) обеспечивает получение промежуточного соединения **I**. Сочетание промежуточного соединения **I** с промежуточным соединением **e**, представляющим собой пиперидиндион, в присутствии средства для сочетания (например, $HATU$, $HBTU$, или EDC , или $TSCF$, необязательно в комбинации с $HOBT$) и основания (например, N,N -диизопропилэтиламина, триэтиламина или N -метилимидазола) в растворителе, например, DCM , DMF , NMP или их смесях) при температуре от 0 до приблизительно $70^\circ C$ обеспечивает получение промежуточного соединения **g**, представляющего собой амин. Промежуточные соединения, такие как амин **f**, могут быть получены посредством удаления N -защитной группы P^N из промежуточного соединения **k** (например, если P^N представляет собой Boc , посредством обработки кислотой в растворителе, например, HCl в диоксане, или $EtOAc$ при комнатной температуре, или TFA в DCM при комнатной температуре, или, если P^N представляет собой Bn или Cbz , посредством гидрогенизации с металлическим катализатором в растворителе, таком как палладий на угле в метаноле).

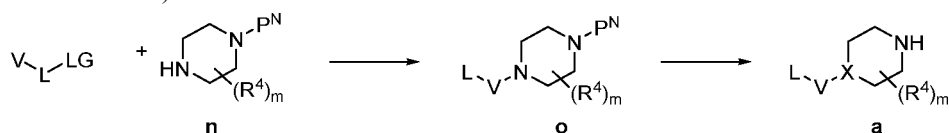


Схема 4

Промежуточные соединения, такие как **a**, где X представляет собой N , и L представляет собой $-O(C_{1-3}алкил)-$ или $-(C_{1-4}алкил)-$, могут быть получены в соответствии со схемой 4. Обработка $V-L-LG$ (где L представляет собой $-O(C_{1-3}алкил)-$ или $-(C_{1-4}алкил)-$, и LG представляет собой уходящую группу, такую как Cl , Br , I , трифлат или алкилсульфонат) амином **n** в присутствии основания в растворителе (например, N,N -диизопропилэтиламина в DMF или K_2CO_3 в ацетонитриле) при повышенной температуре (например, от приблизительно 40 до приблизительно $100^\circ C$) с получением промежуточного соединения **o**. В некоторых случаях соль, представляющую собой йодид, используют для облегчения этого преобразования (например, йодид натрия или йодид калия). Удаление N -защитной группы P^N из промежуточного соедине-

ния о (например, если P^N представляет собой Вос, посредством обработки кислотой в растворителе, например, HCl в диоксане, или EtOAc при комнатной температуре, или TFA в DCM при комнатной температуре, или, если P^N представляет собой Вп или Cbz, посредством гидрогенизации с металлическим катализатором в растворителе, таком как палладий на угле в метаноле) обеспечивает получение промежуточного соединения а, где X представляет собой N, и L представляет собой $-O(C_{1-3}\text{алкил})-$ или $-(C_{1-4}\text{алкил})-$.

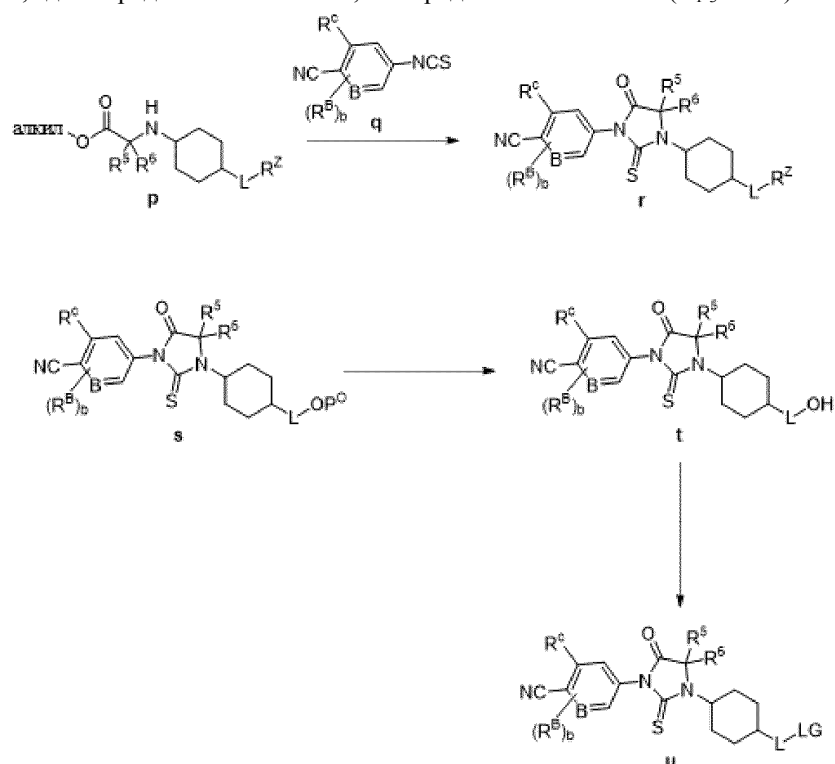


Схема 5.

Промежуточные соединения, такие как V-L- R^2 (например, промежуточное соединение r), где R^2 представляет собой спирт, защищенный спирт, уходящую группу или гетероцикл (такой как замещенный пиперидин или пиперазин), могут быть получены в соответствии со схемой 5. Обработка сложноэфирного промежуточного соединения p (где алкил представляет собой алкильную группу, такую как Me, Et, Вп или трет-Бу) дериватизированным соответствующим образом 4-изотиоцианатобензонитрилом или 5-изотиоцианатопиколинитрилом q в присутствии основания, такого как триэтиламин, в растворителе, таком как EtOAc, при повышенной температуре, например, от приблизительно 70°C до приблизительно 90°C, обеспечивает получение промежуточного соединения r. Промежуточные соединения, такие как и, где LG представляет собой уходящую группу (такую как Cl, Вг, I, трифлат или алкилсульфонат), и L представляет собой $-O(C_{1-3}\text{алкил})-$ или $-(C_{1-4}\text{алкил})-$, могут быть получены из промежуточного соединения s (где P^O представляет собой защитную группу для спирта, такую как ТНР, TBS, ацетат или бензил). Удаление защитной группы P^O (например, если P^O представляет собой ТНР, посредством обработки каталитической кислотой в растворителе, например, HCl в диоксане) в s обеспечивает получение промежуточного соединения t, представляющего собой спирт. Активация спиртовой функциональной группы в t до уходящей группы (например, если LG представляет собой Вг, посредством обработки t тионилбромидом в дихлорметане) обеспечивает получение промежуточного соединения и, где LG представляет собой уходящую группу (такую как Cl, Вг, I, трифлат или алкилсульфонат), и L представляет собой $-O(C_{1-3}\text{алкил})-$ или $-(C_{1-4}\text{алкил})-$, которое далее можно подвергать реакции с получением соединений формулы (I).

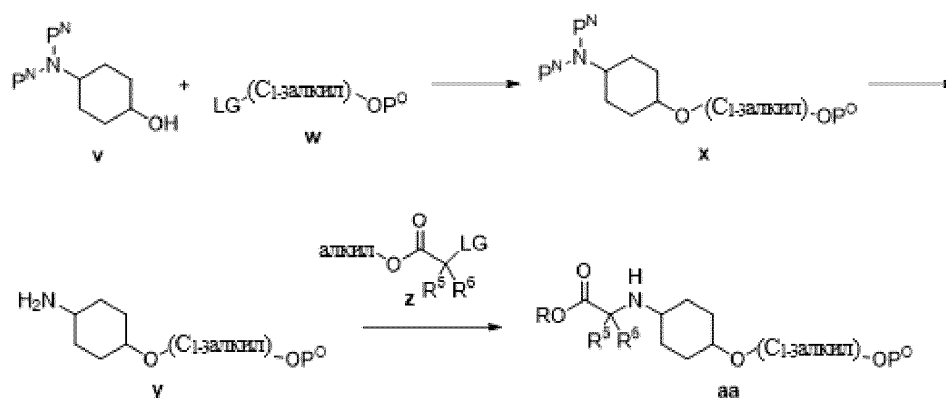


Схема 6.

Промежуточные соединения р, где L представляет собой $-(C_{1-3}\text{алкил})-$, и R^Z представляет собой защищенный спирт OP^O (например, эфир ТНР или эфир ТБС), например, aa, могут быть получены в соответствии со схемой 6. Начиная с промежуточного соединения v, представляющего собой спирт (где P^N представляет собой защитную группу для амина, такую как Вп или Вос), осуществление реакции с электрофилом w (где LG представляет собой уходящую группу, такую как Cl, Br, I, трифлат или алкилсульфонат, и P^O представляет собой защитную группу для кислорода, такую как ТНР или ТБС) в присутствии основания, необязательно с катализатором, в растворителе (например, КОН и бромиде тетрабутиламмония в ксилоле) при повышенной температуре, например, от 70 до 130°C, обеспечивает получение промежуточного соединения x. Удаление защитной группы P^N в x (например, если P^N представляет собой Вп, посредством гидрогенизации с помощью палладия на угле в метаноле, или если P^N представляет собой Вос, посредством обработки с помощью HCL в диоксане) обеспечивает получение промежуточного соединения y, представляющего собой амин. Осуществление реакции амина y со сложным эфиром z (где алкил представляет собой алкильную группу, такую как Me, Et, Вп или трет-Бу, и LG представляет собой уходящую группу, такую как Cl, Br, I, трифлат или алкилсульфонат) в присутствии основания, возможно с солью, представляющей собой йодид, в растворителе (например, карбонате калия и йодиде калия в ацетонитриле) при повышенной температуре (например, от приблизительно 70 до 130°C) обеспечивает получение промежуточного соединения aa, которое далее можно подвергать реакции с получением соединений формулы (I), где $L = -(C_{1-3}\text{алкил})-$.

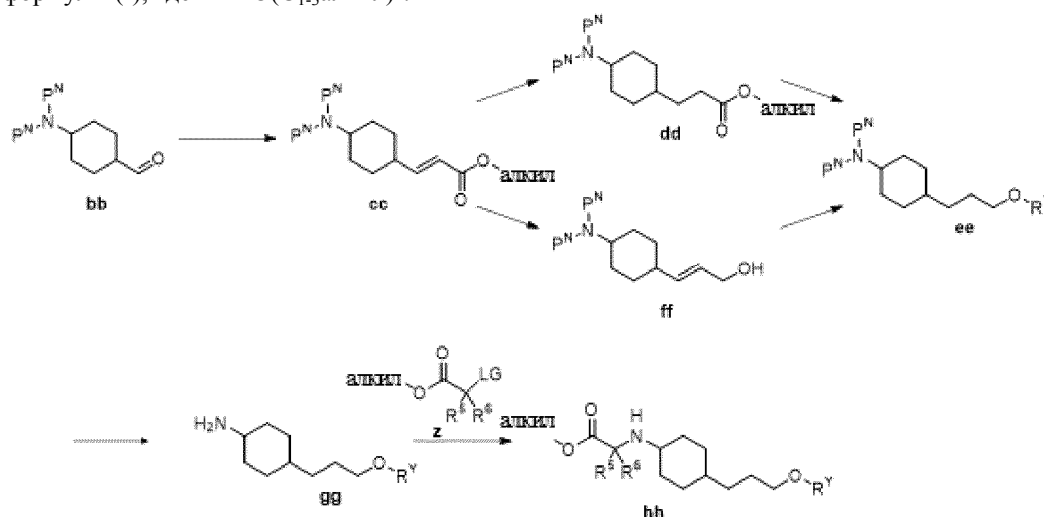


Схема 7.

Промежуточные соединения р, где L представляет собой $-(C_{1-3}\text{алкил})-$, и R^Z представляет собой спирт или защищенный спирт (например, эфир ТНР или эфир ТБС), например, hh, могут быть получены в соответствии со схемой 6. Начиная с промежуточного соединения bb, представляющего собой альдегид (где P^N представляет собой защитную группу для амина, такую как Вп или Вос), осуществление реакции с реагентом для олефинирования в присутствии основания в растворителе (например, этил-2-(диэтоксифосфорил)ацетате и гидриде натрия в ТНФ) при температуре от 0 до 60°C обеспечивает получение промежуточного соединения cc, представляющего собой олефин. Восстановление cc посредством гидрогенизации в присутствии катализатора в растворителе (например, в палладии на угле в метаноле в атмосфере водорода) при повышенном давлении (например, от 10 до 100 фунтов/кв. дюйм) обеспечивает получение промежуточного соединения dd. Восстановление сложноэфирной функциональной группы можно осуществлять посредством обработки восстановителем в растворителе (например, гидриде диизо-

бутилалюминия в DCM) при температуре от -78 до 25°C , что обеспечивает получение промежуточного соединения ee, где R^{Y} представляет собой H. В качестве альтернативы, промежуточное соединение ee может быть получено посредством обработки промежуточного соединения cc восстановителем в растворителе (например, гидриде диизобутилалюминия в DCM) при температуре от -78 до 25°C с получением промежуточного соединения ff. Гидрогенизация ff в присутствии катализатора в растворителе (например, в палладии на угле в метаноле в атмосфере водорода) при повышенном давлении (например, от 10 до 100 фунтов/кв. дюйм) обеспечивает получение промежуточного соединения ee. Удаление защитной группы P^{N} в ee (например, если P^{N} представляет собой Bn, посредством гидрогенизации с помощью палладия на угле в метаноле, или если P^{N} представляет собой Boc, посредством обработки с помощью HCl в диоксане) обеспечивает получение промежуточного соединения gg, представляющего собой амин. Осуществление реакции амина gg со сложным эфиром z (где алкил представляет собой алкильную группу, такую как Me, Et, Bn или трет-Бу, и LG представляет собой уходящую группу, такую как Cl, Br, I, трифлат или алкилсульфонат) в присутствии основания, необязательно с солью, представляющей собой йодид, в растворителе (например, карбонате калия и йодиде калия в ацетонитриле) при повышенной температуре (например, от приблизительно 70 до 130°C) обеспечивает получение промежуточного соединения hh, где R^{Y} представляет собой H или защитную группу для спирта (например, THP, TBS или Tg), которое далее можно подвергать реакции с получением соединений формулы (I), где L $-(\text{C}_{1-3}\text{алкил})-$.

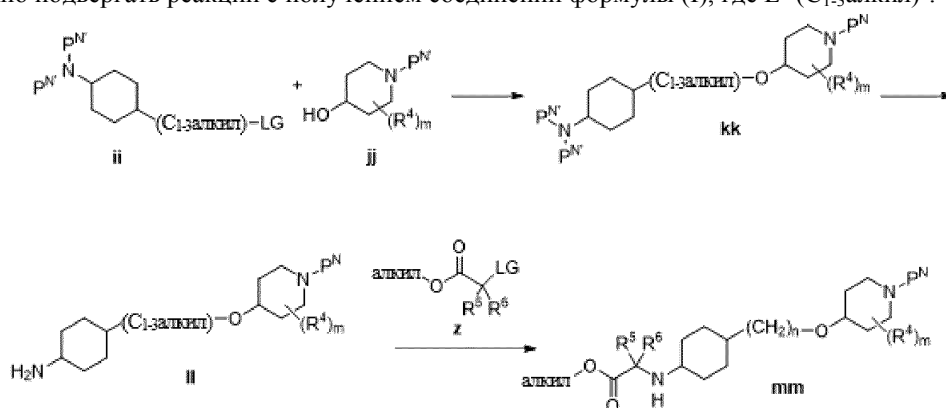


Схема 8.

Промежуточные соединения p, где L представляет собой $-(\text{C}_{1-3}\text{алкил})\text{O}-$, и R^{Z} представляет собой гетероциклическую или циклоалкильную группу, например, mm, могут быть получены в соответствии со схемой 8. Начиная с промежуточного соединения ii (где P^{N} представляет собой защитную группу для амина, например, Bn или Boc), и LG представляет собой уходящую группу, например Cl, Br, I, трифлат или алкилсульфонат) осуществление реакции со спиртом jj (где P^{N} представляет собой защитную группу для амина, например, Bn или Boc) в присутствии основания, необязательно с катализатором, в растворителе (например, KOH и бромиде тетрабутилалюминия в ксилоле) при повышенной температуре (например, от 70 до 130°C) обеспечивает получение промежуточного соединения kk, представляющего собой эфир. Удаление защитной группы P^{N} в kk (например, если P^{N} представляет собой Bn, посредством гидрогенизации с помощью палладия на угле в метаноле, или если P^{N} представляет собой Boc, посредством обработки с помощью HCl в диоксане) обеспечивает получение промежуточного соединения ll, представляющего собой амин.

Осуществление реакции амина ll со сложным эфиром z (где алкил представляет собой алкильную группу, такую как Me, Et, Bn или трет-Бу, и LG представляет собой уходящую группу, такую как Cl, Br, I, трифлат или алкилсульфонат) в присутствии основания, необязательно с солью, представляющей собой йодид, в растворителе (например, карбонате калия и йодиде калия в ацетонитриле) при повышенной температуре (например, от приблизительно 70 до 130°C) обеспечивает получение промежуточного соединения mm, которое далее можно подвергать реакции с получением соединений формулы (I), где L представляет собой $-(\text{C}_{1-3}\text{алкил})\text{O}-$.

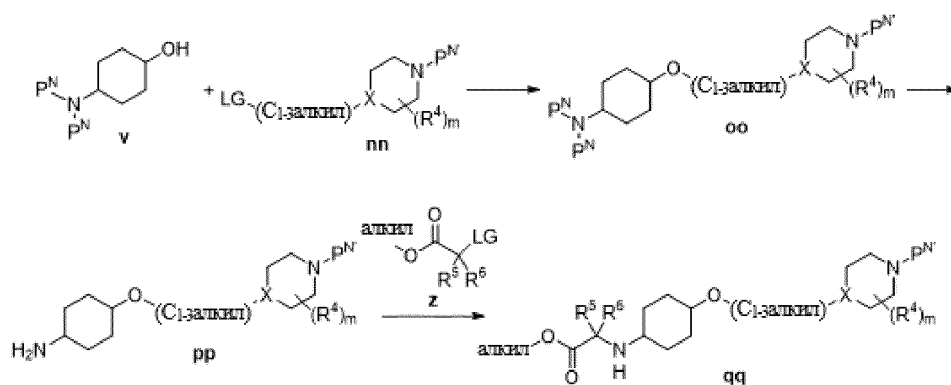


Схема 9.

Для определенных промежуточных соединений **p**, где **L** представляет собой $-O(C_{1-3}alkyl)-$, и R^Z представляет собой защищенную гетероциклическую или циклоалькильную группу, например, **qq**, можно использовать модифицированную последовательность, показанную на схеме 9. Начиная со спирта **v** (где P^N представляет собой защитную группу для амина, такую как **Vn** или **Voc**) осуществление реакции с электрофильным промежуточным соединением **nn** (где **LG** представляет собой уходящую группу, например, **Cl**, **Bg**, **I**, трифлат или алкилсульфонат, и P^N представляет собой защитную группу для амина, такую как **Vn** или **Voc**) в присутствии основания, необязательно с катализатором, в растворителе (например, **KOH** и бромиде тетрабутиламония в ксилоле) при повышенной температуре (например, от 70 до 130°C) обеспечивает получение промежуточного соединения **oo**, представляющего собой эфир. Удаление защитной группы P^N в **oo** (например, если P^N представляет собой **Vn**, посредством гидрогенизации с помощью палладия на угле в метаноле, или если P^N представляет собой **Voc**, посредством обработки с помощью **HCl** в диоксане) обеспечивает получение промежуточного соединения **pp**, представляющего собой амин. Осуществление реакции амина **pp** со сложным эфиром **z** (где алкил представляет собой алкильную группу, такую как **Me**, **Et**, **Vn** или трет-**Bu**, и **LG** представляет собой уходящую группу, такую как **Cl**, **Bg**, **I**, трифлат или алкилсульфонат) в присутствии основания, необязательно с солью, представляющей собой йодид, в растворителе (например, карбонате калия и йодиде калия в ацетонитриле) при повышенной температуре (например, от приблизительно 70 до 130°C) обеспечивает получение промежуточного соединения **qq**, которое далее можно подвергать реакции с получением соединений формулы (I), где **L** представляет собой $-O(C_{1-3}alkyl)-$.

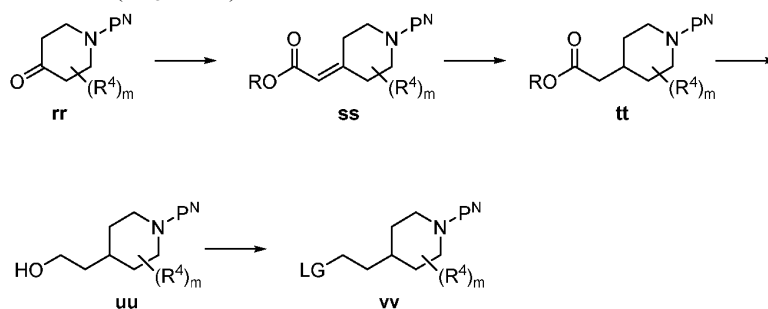


Схема 10.

Определенные примеры промежуточных соединений **nn**, где **X** представляет собой CR^Z , например, **vv**, получали в соответствии со схемой 10. Олефинирование промежуточного соединения **rr**, представляющего собой кетон, где P^N представляет собой защитную группу для амина (например, **Vn**, **Voc** или **Cbz**), с помощью реагента для олефинирования и основания в растворителе (например, этил-2-(диэтоксифосфорил)ацетате и гидриде натрия в **THF**) при температуре от 0 до 60°C обеспечивает получение промежуточного соединения **ss**, представляющего собой олефин. Гидрогенизация **ss** в присутствии катализатора в растворителе (например, в палладии на угле в метаноле в атмосфере водорода) при повышенном давлении (например, от 10 до 100 фунтов/кв. дюйм) обеспечивает получение промежуточного соединения **tt**. Восстановление сложноэфирной функциональной группы до **tt** осуществляют посредством обработки восстановителем в растворителе (например, гидриде диизобутилалюминия в **DCM**) при температуре от -78 до 25°C, что обеспечивает получение промежуточного соединения **uu**. Активация спирта **uu** до уходящей группы **LG** (например, если **LG** представляет собой **Bg**, посредством обработки тионилбромидом в дихлорметане и **DMF**, или если **LG** представляет собой трифлат, посредством обработки трифлатным ангидридом в дихлорметане) обеспечивает получение промежуточного соединения **vv**, которое далее можно подвергать реакции с получением соединений формулы (I), где **L** представляет собой $-O(C_{1-3}alkyl)-$, и **X** представляет собой CR^X .

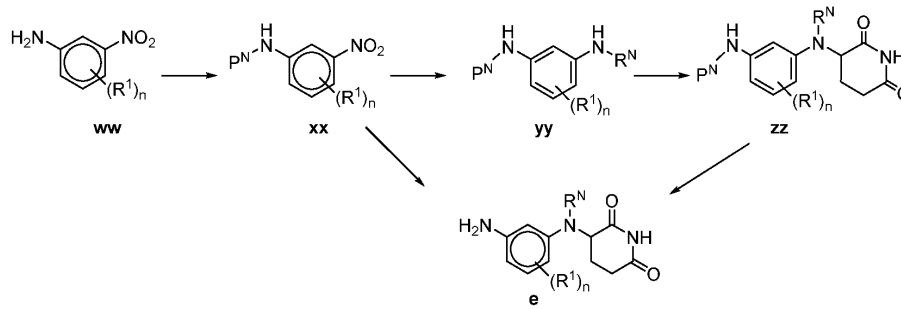


Схема 11.

Дериватизированные соответствующим образом 3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-дионы **e** получают из R¹-дериватизированных 3-нитроанилинов **ww**, которые защищены защитной группой P^N для амина (где если P^N представляет собой, например, Boc, посредством обработки с помощью Boc₂O в присутствии основания, такого как TEA, DIEA или DBU, в растворителе, таком как THF, NMP или DMF), с образованием промежуточного соединения **xx**. Нитрогруппу в промежуточном соединении **xx** восстанавливают (посредством обработки восстановителем, например, H₂, в присутствии катализатора, такого как Pd/C, в растворителе, таком как EtOH или MeOH или Fe и NH₄Cl, в растворителе, таком как EtOH и H₂O) с получением монозащищенного дериватизированного промежуточного соединения **yy**, представляющего собой дианилин. Сочетание промежуточного соединения **yy** с 3-бромпиперидин-2,6-дионом в присутствии основания в растворителе (например, NaHCO₃, CsCO₃ или K₂CO₃ в DMF или NMP при повышенной температуре, например, от приблизительно 50 до приблизительно 80°C, или DIEA в DMF или NMP при повышенной температуре, например, приблизительно 150°C) с последующим удалением защитной группы P^N (например, если P^N представляет собой Boc, посредством обработки кислотой в растворителе, такой как TFA в DCM, или посредством обработки с помощью HCl в диоксане или EtOAc) обеспечивает получение промежуточного соединения **e**. В качестве альтернативы, промежуточное соединение **e** получают посредством катализируемого железом восстановительного сочетания промежуточного соединения **xx** и 3-бромпиперидин-2,6-диона (например, посредством осуществления реакции в присутствии Zn, TMSCl, FeCl₂*4H₂O в растворителе, таком как NMP, при повышенной температуре, например, от приблизительно 80 до приблизительно 100°C) с последующим удалением защитной группы P^N (например, если P^N представляет собой Boc, посредством обработки кислотой в растворителе, такой как TFA в DCM, или посредством обработки с помощью HCl в диоксане или EtOAc).

Способы применения

В одном варианте осуществления соединения, описанные в данном документе, применимы в качестве фармацевтических препаратов для лечения, предупреждения или улучшения состояний у животных или людей. Соединения, описанные в данном документе, применимы в качестве фармацевтических препаратов для лечения, предупреждения или улучшения состояний у животных или людей. Соответственно, в данном документе предусмотрено множество вариантов применения соединений, включая лечение или предупреждение заболеваний, изложенных ниже. В одном варианте осуществления способы, предусмотренные в данном документе, включают введение эффективного количества соединения субъекту, нуждающемуся в этом.

Способы, предусмотренные в данном документе, включают введение эффективного количества одного или нескольких соединений субъекту, нуждающемуся в этом.

В данном документе предусмотрены способы лечения или предупреждения заболевания, опосредованного андрогеновым рецептором (AR), у субъекта, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, описанного в данном документе.

В данном документе предусмотрены способы лечения или предупреждения заболевания, опосредованного AR, у субъекта, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, описанного в данном документе.

В другом аспекте в данном документе предусмотрены соединения для применения в лечении или предупреждении заболевания, опосредованного AR, у субъекта, включая введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения для применения в лечении заболевания, опосредованного AR, у субъекта, включая введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрены соединения для применения в предупреждении заболевания, опосредованного AR, у субъекта, включая введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, описанного в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления соединение, используемое в способах в данном документе, представляет собой соединение, описанное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I). В некоторых вариантах осуществления соеди-

нение представляет собой соединение формулы (II). В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (III). В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (IV). В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение из таблицы. В некоторых вариантах осуществления заболевание, опосредованное AR, представляет собой заболевание, опосредованное AR дикого типа. В других вариантах осуществления заболевание, опосредованное AR, является результатом амплификации AR.

В определенных вариантах осуществления заболевание, опосредованное AR, представляет собой рак предстательной железы. В некоторых таких вариантах осуществления рак предстательной железы представляет собой рак предстательной железы, резистентный к кастрации (CRPC). В некоторых таких вариантах осуществления рак предстательной железы представляет собой метастатический рак предстательной железы, резистентный к кастрации (mCRPC). В еще одном варианте осуществления рак предстательной железы представляет собой неметастатический CRPC (nmCRPC). В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы является рефрактерным к гормонам. В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы является резистентным к лечению антагонистом AR. Например, рак предстательной железы является резистентным к лечению энзалутамидом, бикалутамидом, абиратероном, ARN-509, ODM-201, EPI-001, EPI-506, AZD-3514, галетероном, ASC-J9, флутамидом, гидроксифлутамидом, нилутамидом, ацетатом ципротерона, кетоконазолом или спиронолактоном.

В данном документе предусмотрены способы снижения уровней AR, при этом способ включает введение субъекту эффективного количества соединения. В данном документе также предусмотрены соединения для применения в способах снижения уровней AR в клетке *in vivo*, *ex vivo* или *in vitro*, включающих приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения. В одном варианте осуществления клетка находится в организме пациента. В одном варианте осуществления клетка не находится в организме пациента. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы снижения уровней AR дикого типа в опухоли, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения для снижения уровня AR дикого типа в опухоли. В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы снижения уровней полноразмерного AR (AR-FL) в опухоли, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения для снижения уровня полноразмерного AR (AR-FL) в опухоли. В некоторых вариантах осуществления уровни AR снижаются по сравнению с уровнями AR до введения соединения. В некоторых вариантах осуществления уровни AR снижаются на 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95 или 99% по сравнению с уровнями AR до введения соединения.

Также в данном документе предусмотрены способы регуляции активности белка AR у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение указанному пациенту определенного количества соединения. В некоторых таких вариантах осуществления в данном документе предусмотрены способы снижения активности белка AR у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение указанному пациенту определенного количества соединения. В некоторых вариантах осуществления активность белка AR снижается по сравнению с активностью белка AR до введения соединения. В некоторых вариантах осуществления активность белка AR снижается на 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95 или 99% по сравнению с активностью белка AR до введения соединения.

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, способы дополнительно включают введение одного или нескольких средств второй линии, выбранных из антагониста AR (такого как ацетат ципротерона, спиронолактон, бикалутамид и энзалутамид), ингибитора 5 α -редуктазы (такого как финастерид и дутастерид), ингибитора CYP17A1 (такого как ацетат абиратерона), аналога гонадотропин-рилизинг гормона (GnRH) (такого как лейпрорелин и цетрореликс) и антигонадотропина (такого как ацетат мегестрола и ацетат медроксипрогестерона). В некоторых вариантах осуществления соединения, предусмотренные в данном документе, могут быть использованы в любом из вышеупомянутых способов.

В некоторых вариантах осуществления соединения, предусмотренное в данном документе, может быть использовано в любом из вышеупомянутых способов.

Фармацевтические композиции и пути введения

Соединения, предусмотренные в данном документе, можно вводить субъекту перорально, местно или парентерально в общепринятой форме препаратов, такой как капсулы, микрокапсулы, таблетки, гранулы, порошок, пастилки, пилюли, суппозитории, инъекции, суспензии, сиропы, пластыри, кремы, лосьоны, мази, гели, спреи, растворы и эмульсии.

Соединения можно вводить субъекту перорально, местно или парентерально в общепринятой форме препаратов, такой как капсулы, микрокапсулы, таблетки, гранулы, порошок, пастилки, пилюли, суппозитории, инъекции, суспензии, сиропы, пластыри, кремы, лосьоны, мази, гели, спреи, растворы и эмульсии. Подходящие составы могут быть получены посредством способов, обычно используемых с применением общепринятых органических или неорганических добавок, таких как вспомогательное вещество (например, сахароза, крахмал, маннит, сорбит, лактоза, глюкоза, целлюлоза, тальк, фосфат кальция или карбонат кальция), связующее (например, целлюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, полипропилпирролидон, поливинилпирролидон, желатин, гуммиарабик, полиэтиленгликоль, сахароза

или крахмал), разрыхлитель (например, крахмал, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилкрахмал, гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения, бикарбонат натрия, фосфат кальция или цитрат кальция), смазывающее средство (например, стеарат магния, легкая безводная кремниевая кислота, тальк или лаурилсульфат натрия), ароматизирующее средство (например, лимонная кислота, ментол, глицин или апельсиновый порошок), консервант (например, бензоат натрия, бисульфит натрия, метилпарабен или пропилпарабен), стабилизатор (например, лимонная кислота, цитрат натрия или уксусная кислота), суспендирующее средство (например, метилцеллюлоза, поливинилпирроликлон или стеарат алюминия), диспергирующее средство (например, гидроксипропилметилцеллюлоза), разбавитель (например, вода) и базовый воск (например, какао-масло, белый вазелин или полиэтиленгликоль). Эффективное количество соединений в фармацевтической композиции может находиться на уровне, который будет обеспечивать требуемый эффект; например, от приблизительно 0,005 мг/кг веса тела субъекта до приблизительно 10 мг/кг веса тела субъекта в однократной дозировке как для перорального, так и для парентерального введения.

Доза соединения, подлежащая введению субъекту, довольно широко варьируется и может быть предметом суждения практикующего лечащего врача. Как правило, соединения можно вводить от одного до четырех раз в сутки в дозе от приблизительно 0,001 мг/кг веса тела субъекта до приблизительно 10 мг/кг веса тела субъекта, но указанная выше дозировка может соответствующим образом варьироваться в зависимости от возраста, веса тела и медицинского состояния субъекта, а также типа введения. В одном варианте осуществления доза составляет от приблизительно 0,001 мг/кг веса тела субъекта до приблизительно 5 мг/кг веса тела субъекта, от приблизительно 0,01 мг/кг веса тела субъекта до приблизительно 5 мг/кг веса тела субъекта, от приблизительно 0,05 мг/кг веса тела субъекта до приблизительно 1 мг/кг веса тела субъекта, от приблизительно 0,1 мг/кг веса тела субъекта до приблизительно 0,75 мг/кг веса тела субъекта или от приблизительно 0,25 мг/кг веса тела субъекта до приблизительно 0,5 мг/кг веса тела субъекта. В одном варианте осуществления вводят одну дозу в сутки. В любом конкретном случае количество вводимого соединения будет зависеть от таких факторов, как растворимость активного компонента, используемый состав и путь введения. В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы лечения или предупреждения заболевания или нарушения, включающие введение от приблизительно 0,01 до приблизительно 750 мг/сутки, от приблизительно 0,1 до приблизительно 375 мг/сутки, от приблизительно 0,1 до приблизительно 150 мг/сутки, от приблизительно 0,1 до приблизительно 75 мг/сутки, от приблизительно 0,1 до приблизительно 50 мг/сутки, от приблизительно 0,1 до приблизительно 25 мг/сутки или от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мг/сутки соединения субъекту, нуждающемуся в этом.

В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрены составы с однократной дозировкой, которые содержат от приблизительно 0,1 до 500 мг, от приблизительно 1 до 250 мг, от приблизительно 1 до приблизительно 100 мг, от приблизительно 1 до приблизительно 50 мг, от приблизительно 1 до приблизительно 25 мг или от приблизительно 1 до приблизительно 10 мг соединения.

В конкретном варианте осуществления в данном документе предусмотрены составы с однократной дозировкой, содержащие приблизительно 0,1 мг или 100 мг соединения.

В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрены составы с однократной дозировкой, которые содержат 0,5, 1, 5, 10, 15, 20, 30, 35, 50, 70, 100, 125, 140, 175, 200, 250, 280, 350, 500, 560, 700, 750, 1000 или 1400 мг соединения.

Соединение можно вводить один, два, три, четыре или более раз в сутки. В конкретном варианте осуществления дозы, составляющие 100 мг или меньше, вводят в виде одной суточной дозы, а дозы, составляющие более 100 мг, вводят два раза в сутки в количестве, равном половине общей суточной дозы.

Соединение можно вводить перорально из соображений удобства. В одном варианте осуществления при пероральном введении соединение вводят с пищей и водой. В другом варианте осуществления соединение диспергируют в воде или соке (например, яблочном соке или апельсиновом соке) или любой другой жидкости и вводят перорально в виде раствора или суспензии.

Соединение также можно вводить внутривенно, внутримышечно, интраперитонеально, чрескожно, внутривенно, подкожно, интраназально, эпидурально, сублингвально, интрацеребрально, интравагинально, трансдермально, ректально, мукозально, посредством ингаляции или местно в уши, нос, глаза или кожу. Способ введения остается на усмотрение практикующего лечащего врача и может зависеть, в частности, от локализации медицинского состояния.

В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены капсулы, содержащие соединение без дополнительного носителя, вспомогательного вещества или среды-носителя.

В другом варианте осуществления в данном документе предусмотрены композиции, содержащие эффективное количество соединения и фармацевтически приемлемый носитель или среду-носитель, где фармацевтически приемлемый носитель или среда-носитель может предусматривать вспомогательное вещество, разбавитель или их смесь. В одном варианте осуществления композиция представляет собой фармацевтическую композицию.

Композиции могут быть в форме таблеток, жевательных таблеток, капсул, растворов, растворов для парентерального введения, пастилок, суппозиторий, суспензий и т.п. Композиции могут быть составле-

ны таким образом, что содержат суточную дозу или удобную часть суточной дозы в единице дозирования, которая может представлять собой одну таблетку, или капсулу, или удобный объем жидкости. В одном варианте осуществления растворы получают из водорастворимых солей, таких как соль хлористоводородной кислоты. Как правило, все композиции получают согласно способам, известным в фармацевтической химии. Капсулы можно получать посредством смешивания соединения с подходящим носителем или разбавителем и наполнения капсул требуемым количеством смеси. Обычные носители и разбавители включают без ограничения инертные порошкообразные вещества, такие как крахмал многих различных видов, порошкообразная целлюлоза, особенно кристаллическая и микрокристаллическая целлюлоза, сахара, такие как фруктоза, маннит и сахароза, виды зерновой муки и сходные пищевые порошки.

Таблетки можно получать посредством прямого прессования, посредством влажной грануляции или посредством сухой грануляции. Их составы обычно содержат разбавители, связующие, смазывающие средства и разрыхлители, а также соединение. Типичные разбавители включают, например, различные типы крахмала, лактозу, маннит, каолин, фосфат или сульфат кальция, неорганические соли, такие как хлорид натрия, и сахарную пудру. Также пригодны порошкообразные производные целлюлозы. Типичными связующими для таблеток являются такие вещества, как крахмал, желатин и сахара, такие как лактоза, фруктоза, глюкоза и т.п. Также удобно использовать натуральные и синтетические смолы, включая аравийскую камедь, альгинаты, метилцеллюлозу, поливинилпирролидин и т.п. Полиэтиленгликоль, этилцеллюлоза и воски также могут служить в качестве связующих.

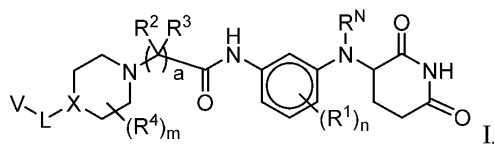
Смазывающее средство может быть необходимо в составе в виде таблеток для предотвращения прилипания таблетки и пуансонов к красителю. Смазывающее средство может быть выбрано из таких скользких твердых веществ, как тальк, стеарат магния и кальция, стеариновая кислота и гидрогенизированные растительные масла. Разрыхлители для таблеток представляют собой вещества, которые набухают при увлажнении, разрушая таблетку и высвобождая соединение. Они включают виды крахмала, глины, целлюлозы, альгины и смолы. Более конкретно, можно использовать, например, виды кукурузного и картофельного крахмала, метилцеллюлозу, агар, бентонит, древесную целлюлозу, порошкообразную натуральную губку, катионообменные смолы, альгиновую кислоту, гуаровую камедь, мякоть цитрусовых и карбоксиметилцеллюлозу, а также лаурилсульфат натрия. Таблетки могут быть покрыты сахаром в качестве вкусоароматического средства и герметизирующего средства или пленкообразующими защитными средствами для изменения свойств растворения таблетки. Композиции также могут быть составлены в виде жевательных таблеток, например, с применением в составе таких веществ, как маннит. Если требуется ввести соединение в виде суппозитория, то можно использовать типичные основы. Какао-масло представляет собой традиционную основу для суппозитория, которую можно модифицировать посредством добавления восков для незначительного повышения ее температуры плавления. Широко используются основы для суппозитория, смешиваемые с водой, содержащие, в частности, полиэтиленгликоли с различными значениями молекулярной массы.

Действие соединения можно замедлить или продлить за счет соответствующего состава. Например, можно получить медленно растворяющуюся пеллету на основе соединения и включить ее в таблетку, или капсулу, или имплантируемое устройство с медленным высвобождением. Эта методика также включает получение пеллет с несколькими различными скоростями растворения и заполнение капсул смесью пеллет. Таблетки или капсулы могут быть покрыты пленкой, которая препятствует растворению в течение прогнозируемого периода времени. Даже препараты для парентерального введения можно получить в виде препаратов длительного действия посредством растворения или суспендирования соединения в масляных или эмульгированных средах-носителях, которые обеспечивают его медленное диспергирование в сыворотке крови.

Пронумерованные варианты осуществления

Настоящее изобретение может быть определено посредством ссылки на следующие пронумерованные иллюстративные варианты осуществления. 1.

Соединение формулы I,



или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, изотополог или стереоизомер, где R^N представляет собой H;

n равняется 0-4;

каждый R^1 независимо выбран из галогена, CN и C_{1-3} алкила;

a равняется 1 или 2;

каждый из R^2 и R^3 независимо выбран из H и C_{1-3} алкила, или R^2 , и R^3 , и атом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил;

m равняется 0-8;

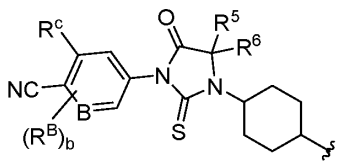
каждый R^4 независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_{1-3} алкил, или две

группы R^4 вместе с тем же атомом углерода или смежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил, или две группы R^4 вместе с несмежными атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 4-7-членный гетероцикл;

X представляет собой N или CR^X ;

R^X представляет собой водород, галоген, $-O(C_{1-6}\text{алкил})$ или $-(C_{1-9}\text{алкил})$;

L представляет собой замещенный или незамещенный $-O(C_{1-6}\text{алкил})-$, $(C_{1-6}\text{алкил})O-$, $-O(C_{1-6}\text{алкил})O-$ или $-(C_{1-9}\text{алкил})-$; V представляет собой



где B представляет собой N, CH или CR^B ;

каждый R^B независимо выбран из галогена и замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила;

R^C представляет собой галоген, CF_3 или SF_5 ;

R^5 и R^6 представляют собой C_{1-3} алкил или R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл, и b равняется 0-2.

2. Соединение по варианту осуществления 1, где n равняется 0.

3. Соединение по варианту осуществления 1 или 2, где a равняется 1, и R^2 и R^3 одновременно представляют собой H.

4. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-3, где каждый R^4 представляет собой замещенный или незамещенный метил.

5. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-4, где каждый R^4 независимо выбран из метила и CF_3 .

6. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-5, где m равняется 0, 1, 2, 3 или 4.

7. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-5, где m равняется 1 или 2.

8. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-7, где X представляет собой N.

9. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-7, где X представляет собой CR^X , где R^X представляет собой водород, галоген, $-O(C_{1-6}\text{алкил})$ или $-(C_{1-9}\text{алкил})$.

10. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-9, где L представляет собой замещенный или незамещенный $-O(CH_2)_p-$, $-O(CH_2)_pO-$ или $-(CH_2)_p-$, и p равняется 1-4.

11. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-9, где L представляет собой замещенный или незамещенный $-O(CH_2)_p-$, и p равняется 2 или 3.

12. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-9, где L представляет собой замещенный или незамещенный $-(CH_2)_p-$, и p равняется 3 или 4.

13. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-9, где L представляет собой $-O(CH_2)(CH_2)-$, $-O(CH_2)(CH_2)(CH_2)-$, $-O(CH_2)(CH_2)O-$, $-(CH_2)(CH_2)-$, $-(CH_2)(CH_2)(CH_2)-$ или $-(CH_2)(CH_2)(CH_2)(CH_2)-$.

14. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-9, где L представляет собой $-O(CH_2)(CH_2)-$ или $-(CH_2)(CH_2)(CH_2)-$.

15. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-14, где B представляет собой CH.

16. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-14, где B представляет собой N.

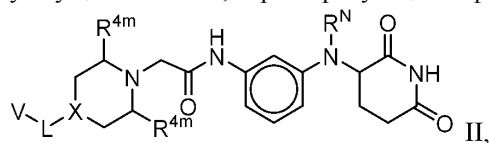
17. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, где b равняется 0.

18. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-17, где R^c представляет собой CF_3 , Cl или SF_5 .

19. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-17, где R^c представляет собой CF_3 .

20. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-19, где R^5 и R^6 представляют собой метил.

21. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся формулой II,



или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, изотополог или стереоизомер, где R^N представляет собой H;

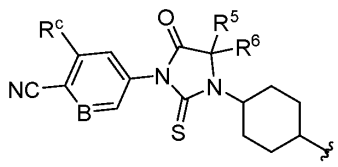
каждый R^{4m} независимо представляет собой водород или замещенный или незамещенный метил, где заместители, если присутствуют, выбраны из 1-5 атомов галогена;

X представляет собой N или CR^X ;

R^x представляет собой водород, галоген, $-O(C_{1-6}\text{алкил})$ или $-(C_{1-9}\text{алкил})$;

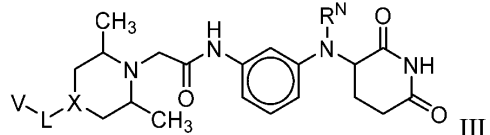
L представляет собой замещенный или незамещенный $-O(C_{1-3}\text{алкил})$ -, $(C_{1-3}\text{алкил})O$ - или $-(C_{1-4}\text{алкил})$ -;

V представляет собой



V представляет собой N или CH; R^c представляет собой галоген, CF_3 или SF_5 , и R^5 и R^6 представляют собой C_{1-3} алкил.

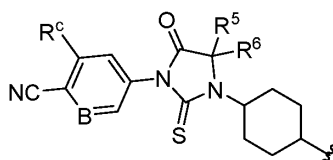
22. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся формулой III,



или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, изотополог или стереоизомер, где R^N представляет собой H; X представляет собой N или CR^x ; R^x представляет собой водород, галоген, $-O(C_{1-6}\text{алкил})$ или $-(C_{1-9}\text{алкил})$;

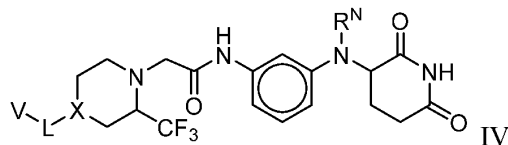
L представляет собой замещенный или незамещенный $-O(C_{1-3}\text{алкил})$ -, $(C_{1-3}\text{алкил})O$ - или $-(C_{1-4}\text{алкил})$ -;

V представляет собой



V представляет собой N или CH; R^c представляет собой галоген, CF_3 или SF_5 , и R^5 и R^6 представляют собой C_{1-3} алкил.

23. Соединение по варианту осуществления 1, характеризующееся формулой IV,



или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, изотополог или стереоизомер, где

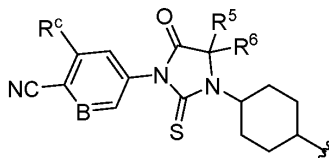
R^N представляет собой H;

X представляет собой N или CR^x ;

R^x представляет собой водород, галоген, $-O(C_{1-6}\text{алкил})$ или $-(C_{1-9}\text{алкил})$;

L представляет собой замещенный или незамещенный $-O(C_{1-3}\text{алкил})$ -, $(C_{1-3}\text{алкил})O$ - или $-(C_{1-4}\text{алкил})$ -;

V представляет собой



V представляет собой N или CH;

R^c представляет собой галоген, CF_3 или SF_5 , и

R^5 и R^6 представляют собой C_{1-3} алкил.

24. Соединение по варианту осуществления 1, где соединение выбрано из таблицы, или его фармацевтически приемлемая соль, таутомер, изотополог или стереоизомер.

25. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения по любому из вариантов осуществления 1-24 или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, изотополога или стереоизомера, и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или средуноситель.

26. Способ лечения заболевания, опосредованного андрогеновым рецептором, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-24.

27. Способ лечения заболевания, опосредованного андрогеновым рецептором, при этом способ

включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции по варианту осуществления 25.

28. Способ по варианту осуществления 26 или 27, где андроген-опосредованное заболевание представляет собой рак предстательной железы.

29. Вариант осуществления 28, где рак предстательной железы представляет собой рак предстательной железы, резистентный к кастрации (CRPC).

Примеры

Следующие примеры представлены в качестве иллюстрации, а не для ограничения. Соединениям присваивают названия с применением инструмента автоматической генерации названий, предусмотренного в ChemBiodraw Ultra (Cambridgesoft), который генерирует систематические названия для химических структур с поддержкой правил Кана-Ингольда-Прелога для стереохимии. Специалист в данной области может модифицировать процедуры, представленные в иллюстративных примерах, для получения необходимых продуктов.

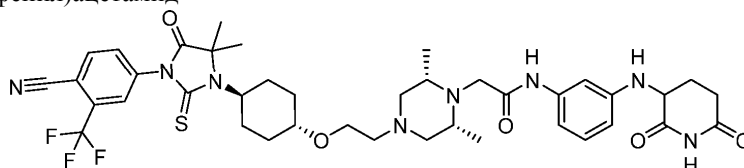
Соли соединений, описанных в данном документе, могут быть получены стандартными способами, как, например, включением кислоты (например, TFA, муравьиной кислоты или HCl) в подвижных фазах во время хроматографической очистки или перемешиванием продуктов после хроматографической очистки с раствором кислоты (например, водной HCl).

Используемые сокращения.

| | |
|------|------------------------------|
| DCM | Дихлорметан |
| DIEA | N,N-Диизопропилэтиламин |
| DMA | N,N-Диметилацетамид |
| DMF | N,N-Диметилформамид |
| DMSO | Диметилсульфоксид |
| ESI | Ионизация электрораспылением |

| | |
|-------------------|--|
| HATU | Гексафторфосфат 3-оксида 1-[бис(диметиламино)метилен]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i>]пиридиния |
| HPLC | Высокоэффективная жидкостная хроматография |
| IBX | 1-Гидрокси-1λ ⁵ ,2-бензодоксол-1,3-дион |
| LCMS | Жидкостная хроматография с масс-спектрометрией |
| MeOH | Метанол |
| MS | Масс-спектрометрия |
| MTBE | Метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир |
| NMP | N-Метилпирролидон |
| ЯМР | Ядерный магнитный резонанс |
| OMs | Мезилат |
| OTs | Тозилат |
| PPh ₃ | Трифенилфосфин |
| TFA | Трифторуксусная кислота |
| Tf ₂ O | Трифлатный ангидрид |
| THF | Тetraгидрофуран |
| THP | Тetraгидропиран |
| TLC | Тонкослойная хроматография |
| TMSCl | Триметилсилилхлорид |
| TMSCN | Триметилсилилцианид |
| TMSOTf | Триметилсилилтрифторметансульфонат |
| TsOH | <i>p</i> -Толуолсульфоновая кислота |

Пример 1. 2-((2R,6S)-4-(2-((транс-4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид



транс-4-(Дибензиламино)циклогексан-1-ол. К смеси транс-4-аминоциклогексан-1-ола (40 г, 347 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната цезия (339 г, 1,04 моль, 3 экв.) в ацетонитриле (900 мл) добавляли по каплям бензилбромид (119 г, 698 ммоль, 2,01 экв.). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 48 ч реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Полученный осадок разбавляли с помощью DCM (300 мл), промывали водой (100 мл×3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. С получением транс-4-(дибензиламино)циклогексан-1-ола (77 г, 261 ммоль, выход: 75%) в виде светло-красного твердого вещества. Неочищенный продукт переносили без дополнительной очистки. MS (ESI) масса/заряд 116,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР 400 МГц DMSO-d₆ δ 7,27-7,34 (m, 8H), 7,19-7,21 (m, 2H), 4,42 (d, J=4,8 Гц, 1H), 3,55 (s, 4H), 2,33-2,36 (m, 1H), 1,74-1,84 (m, 4H), 1,40 (dd, J=12,4 Гц, 2,0 Гц, 2H), 0,98 (d, J=13,2 Гц, 2H). транс-N,N-Дибензил-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)циклогексан-1-амин. К смеси транс-4-(дибензиламино)циклогексан-1-ола (60 г, 203 ммоль, 1,0 экв.) и гидросульфата тетрабутиламмония (13,8 г, 40,6 ммоль, 0,2 экв.) в THF (400 мл) и воде (200 мл) добавляли 2-(2-бромэтокси)тетрагидро-2H-пиран (84,9 г, 406 ммоль, 61,5 мл, 2,0 экв.) и гидроксид натрия (200 г, 5,00 моль, 24,6 экв.) при 0°C. Реакционный раствор нагревали до 65°C. Через 12 ч

реакционный раствор выливали в ледяную воду (1,0 л) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (300 мл×2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл), высушивали безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный в результате неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, 2-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением транс-N,N-дибензил-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)циклогексан-1-амина (60 г, 142 ммоль, выход: 70%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР 400 МГц CDCl₃ δ 7,37-7,39 (m, 4H), 7,28-7,32 (m, 4H), 7,22 (m, 2H), 4,63-4,67 (m, 1H), 3,57-3,89 (m, 9H), 3,23-3,25 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,08-2,11 (m, 2H), 1,92-1,95 (m, 5H), 1,58-1,64 (m, 6H), 1,54-1,56 (m, 2H), 1,20-1,39 (m, 2H). транс-4-(2-((Тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)циклогексан-1-амин. К смеси транс-N,N-дибензил-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)циклогексан-1-амина (65 г, 153 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (500 мл) добавляли 10% палладия на углероде (6,5 г) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували три раза газообразным водородом. Реакционный раствор перемешивали в атмосфере газообразного водорода (15 psi) при комнатной температуре. Через 1 ч реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали с получением транс-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)циклогексан-1-амина (46 г) в виде грязно-белого масла. Неочищенный материал переносили без дополнительной очистки. ¹H ЯМР 400 МГц CDCl₃ δ 7,34-7,36 (m, 1H), 4,63-4,65 (m, 1H), 3,82-3,91 (m, 3H), 3,52-3,66 (m, 5H), 3,28 (m, 1H), 2,70-2,71 (m, 1H), 2,01-2,04 (m, 2H), 1,85-1,89 (m, 3H), 1,58-1,59 (m, 1H), 1,45-1,56 (m, 8H), 1,29-1,32 (m, 2H), 1,11-1,14 (m, 2H).

Метил-2-метил-2-((транс-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)циклогексил)амино)пропаноат. К смеси транс-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)циклогексан-1-амина (25 г, 103 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (175 мл) добавляли метил-2-бром-2-метилпропаноат (37,2 г, 205 ммоль, 26,6 мл, 2,0 экв.), карбонат калия (28,4 г, 205 ммоль, 2,0 экв.) и йодид калия (1,71 г, 10,3 ммоль, 0,1 экв.). Реакционный раствор нагревали до 110°C. Через 16 ч реакционный раствор разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (2 × 75 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали. Полученный в результате неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, 0-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением метил-2-метил-2-((транс-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)циклогексил)амино)пропаноата (18,6 г, 54 ммоль, выход: 53%) в виде желтого масла. MS (ESI) масса/заряд 344,4 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц CDCl₃) δ 4,63 (t, J=3,2 Гц, 1H), 3,82-3,87 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,61-3,63 (m, 4H), 3,51-3,60 (m, 2H), 3,22-3,24 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,83-1,86 (m, 3H), 1,62 (m, 1H), 1,53-1,60 (m, 6H), 1,30 (m, 6H), 1,12-1,14 (m, 2H).

4-(4,4-Диметил-5-оксо-3-(транс-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)циклогексил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил. К раствору метил-2-метил-2-((транс-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)циклогексил)амино)пропаноата (18,6 г, 54,2 ммоль, 1,0 экв.) в этилацетате (130 мл) добавляли 4-изогиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрил (24,7 г, 108 ммоль, 2,0 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (14,0 г, 108 ммоль, 2,0 экв.). Реакционный раствор нагревали до 90°C при перемешивании. Через 12 ч реакционный раствор концентрировали и полученный в результате неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (0-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением 4-(4,4-диметил-5-оксо-3-(транс-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)циклогексил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (25 г, 46,3 ммоль, выход: 86%) в виде желтого масла. 4-(3-(транс-4-(2-Гидроксиэтокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил. К раствору 4-(4,4-диметил-5-оксо-3-(транс-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)циклогексил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (42,5 г, 78,8 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (300 мл) добавляли по каплям 4 M хлористоводородную кислоту в 1,4-диоксане (400 мл). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч реакционный раствор концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (1-20% THF в дихлорметане) с получением 4-(3-(транс-4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (21 г, 46,1 ммоль, выход: 59%) в виде желтого прозрачного масла. MS (ESI) масса/заряд 456,4 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц CDCl₃) δ 7,95 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,72 (dd, J=10,0 Гц, 1,6 Гц, 1H), 3,73-3,77 (m, 4H), 3,60-3,62 (m, 2H), 3,37-3,39 (m, 1H), 2,88-2,91 (m, 2H), 2,21-2,24 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,83-1,88 (m, 3H), 1,61 (s, 6H), 1,33-1,41 (m, 2H).

4-(3-(транс-4-(2-Бромэтокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил. К смеси 4-(3-(транс-4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (3,500 г, 7,72 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (80 мл) добавляли N,N-диметилформамид (8 мл) и тионилбромид (3,201 г, 15,43 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C. Через 12 ч реакционный раствор выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии (9-20% этилацетата в петролейном эфире) с получением 4-(3-(транс-4-(2-бромэтокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифтор-

метил)бензонитрила (4,200 г, 8,13 ммоль, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 518,1 [M+1]⁺.

трет-Бутил (3R,5S)-4-(2-метокси-2-оксоэтил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат. Раствор трет-бутил(3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (5, г, 23,33 ммоль, 1 экв.), метилбромацетата (3,57 г, 23,33 ммоль, 1 экв.) и триэтиламина (10,2 мл, 70 ммоль, 3 экв.) в THF (100 мл, 0,23 M) перемешивали при 50°C. Через 18 ч реакционный раствор разбавляли насыщенным водным бикарбонатом натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный в результате неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (10-100% этилацетата в гексанах) с получением трет-бутил(3R,5S)-4-(2-метокси-2-оксоэтил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (6,2 г, 21,6 ммоль, выход: 92%) в виде желтого масла. MS (ESI) масса/заряд 287,2 [M+1]⁺.

Метил-2-((2R,6S)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетат. К раствору трет-бутил(3R,5S)-4-(2-метокси-2-оксоэтил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (1 г, 3,49 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (3 мл) добавляли 4 M HCl в 1,4-диоксане (8,7 мл, 34,9 ммоль, 10 экв.) и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч реакционный раствор концентрировали, нейтрализовали водным бикарбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом (5×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали с получением метил-2-((2R,6S)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетата (510 мг, 2,72 ммоль, выход: 78%) в виде желтого масла. MS (ESI) масса/заряд 187,5 [M+1]⁺.

Метил-2-((2R,6S)-4-(2-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетат. К раствору 4-(3-(транс-4-(2-бромэтокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (208 мг, 0,400 ммоль, 1 экв.), гидрохлорида метил-2-((2R,6S)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетата (116 мг, 0,520 ммоль, 1,3 экв.) и йодида натрия (79 мг, 0,5200 ммоль, 1,3 экв.) добавляли N,N-диметилформамид (3,2 мл, 0,13 M) и N,N-диизопропилэтиламин (0,17 мл, 0,960 ммоль, 2,4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C. Через 48 ч реакционный раствор концентрировали и неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (0-100% этилацетата в гексанах) с получением метил-2-((2R,6S)-4-(2-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетата (250 мг, 0,40 ммоль, выход: 97%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 624,0 [M+1]⁺.

2-((2R,6S)-4-(2-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)уксусная кислота. К раствору метил-2-((2R,6S)-4-(2-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетата (250 мг, 0,400 ммоль, 1 экв.) в смеси 3:1 вода/THF (5 мл) добавляли гидроксид лития (100 мг, 4,17 ммоль, 10 экв.) и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч реакционный раствор разбавляли водой и корректировали до pH ~4 посредством добавления 1 M хлористоводородной кислоты. Раствор экстрагировали этилацетатом (4 × 50 мл) и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 2-((2R,6S)-4-(2-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)уксусной кислоты (218 мг, 0,358 ммоль, выход: 90%) в виде бледно-оранжевого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 610,0 [M+1]⁺.

трет-Бутил(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)карбамат. К раствору трет-бутил-N-(3-аминофенил)карбамата (290 г, 1,39 моль, 1 экв.) и 3-бромпиперидин-2,6-диона (294 г, 1,53 моль, 1,1 экв.) в N,N-диметилформамиде (1500 мл, 0,93 M) добавляли бикарбонат натрия (117 г, 1,9 моль, 1,4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C. Через 16 ч реакционный раствор охлаждали до 25°C и выливали в ледяную воду (4 л), с получением осадка, который фильтровали и высушивали. Твердое вещество промывали этилацетатом/петролейным эфиром (1:1, 2000 мл) и высушивали с получением трет-бутил(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)карбамата (400 г, 1,25 моль, выход: 90%) в виде зеленого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,77 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 6,95-6,83 (m, 2H), 6,67-6,64 (m, 1H), 6,31-6,29 (m, 1H), 5,79 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 2,73-2,50 (m, 2H), 2,11-2,09 (m, 1H), 1,89-1,68 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

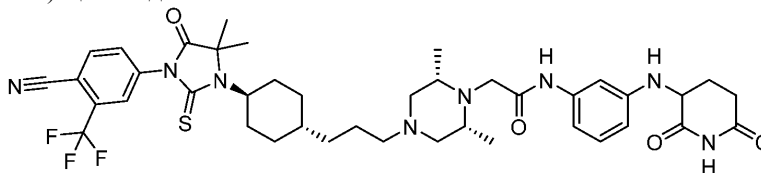
3-((3-Аминофенил)амино)пиперидин-2,6-дион. К суспензии трет-бутил(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)карбамата (200 г, 626 ммоль) в дихлорметане (1500 мл, 0,42 M) добавляли трифторуксусную кислоту (770 г, 6,75 моль, 10,8 экв.) при 0°C. Реакционный раствор перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционный раствор концентрировали и остаток разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (2000 мл), перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре и полученное твердое вещество фильтровали и высушивали с получением неочищенного продукта ~420 г в виде трифторацетатной соли. Соль растворяли в воде (6 л) и pH корректировали до 7-8 посредством добавления насыщенного водного бикарбоната натрия. Раствор фильтровали и фильтрат экстрагировали этилацетатом (4 × 1500

мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-диона (172 г, 392 ммоль, выход: 62%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,77 (s, 1H), 6,73 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,91-5,86 (m, 3H), 5,41 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,19-4,15 (m, 1H), 2,72-2,51 (m, 2H), 2,09-2,08 (m, 1H), 1,20-1,85 (m, 1H).

2-((2R,6S)-4-(2-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)-амино)фенил)ацетамид.

Смесь 2-((2R,6S)-4-(2-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)уксусной кислоты (2,500 г, 4,10 ммоль, 1,0 экв) и 3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-диона (1,079 г, 4,92 ммоль, 1,2 экв) в N,N-диметилформамиде (50 мл) добавляли к N,N-диизопропилэтиламину (1,590 г, 12,30 ммоль, 3 экв) и НАТУ (2,337 г, 6,15 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали под вакуумом и очищали стандартными способами с получением 2-((2R,6S)-4-(2-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид (1,150 г, 14,1 ммоль, выход: 35%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 811,3 $[\text{M}+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,77 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,33 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,19 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,97 (dd, $J=1,6, 8,4$ Гц, 1H), 7,04-6,93 (m, 2H), 6,81-6,75 (m, 1H), 6,40 (dd, $J=1,6, 8,4$ Гц, 1H), 5,89 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,33-4,23 (m, 1H), 3,92-3,74 (m, 1H), 3,53 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,29-3,21 (m, 1H), 3,19 (s, 2H), 2,88-2,55 (m, 8H), 2,41 (br t, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,12-2,02 (m, 3H), 1,92-1,82 (m, 3H), 1,71 (br d, $J=10,4$ Гц, 2H), 1,54 (s, 6H), 1,39-1,25 (m, 2H), 0,96 (d, $J=6,0$ Гц, 6H).

Пример 2. 2-((2R,6S)-4-(3-(транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид



трет-Бутил(транс-4-формилциклогексил)карбамат. К смеси трет-бутил(транс-4-(гидроксиэтил)циклогексил)карбамата (240 г, 1,05 моль, 1 экв.) в ацетонитриле (1,60 л) добавляли IBX (352 г, 1,26 моль, 1,2 экв.) при 15°C. Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 1 ч. Две партии объединяли для обработки и очистки. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил(транс-4-формилциклогексил)карбамата (470 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц CDCl $_3$) δ 9,62 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 2,10-2,14 (m, 3H), 2,01-2,05 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,38-1,41 (m, 2H), 1,14-1,18 (m, 2H). Этил(Е)-3-(транс-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)акрилат. К смеси гидрида натрия (49,6 г, 1,24 моль, чистота 60%, 1,2 экв.) в THF (900 мл) при 0°C добавляли по каплям этил-2-(диэтоксифосфорил)ацетат (255 г, 1,14 моль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Раствор трет-бутил(транс-4-формилциклогексил)карбамата (235 г, 1,03 моль, 1 экв.) в THF (500 мл) добавляли по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционный раствор выливали в ледяную воду (3,0 л) и перемешивали в течение 20 мин. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (800 мл, 500 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (500 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением этил(Е)-3-(транс-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)акрилата (560 г, неочищенный) в виде светло-желтого твердого вещества. Материал переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц CDCl $_3$) δ 6,88 (dd, $J=15,6$ Гц, 6,8 Гц 1H), 5,75-5,79 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,12-4,23 (m, 3H), 3,39 (s, 1H), 2,04-2,08 (m, 3H), 1,81-1,85 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,33-1,35 (m, 1H), 1,26-1,30 (m, 6H), 1,10-1,16 (m, 3H).

трет-Бутил ((транс-4-((Е)-3-гидроксипроп-1-ен-1-ил)циклогексил)карбамат. Реакцию организовывали как две параллельные реакции. К раствору соединения этил(Е)-3-(транс-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)акрилата (280 г, 942 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (1,12 л) в атмосфере аргона при -78°C добавляли гидрид диизобутилалюминия (1 М, 1,88 л, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили посредством MeOH (280 мл) при -60°C. Две реакционные смеси объединяли и выливали в насыщ. лимонную кислоту (1,0 кг лимонной кислоты в 4,0 л H $_2$ O) при температуре ниже 10°C. Смесь экстрагировали этилацетатом (2,0 л, 1,5 л). Объединенные органические слои промывали водным бикарбонатом натрия (2,0 л), солевым раствором (2,0 л), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии (SiO $_2$, петролейный эфир/этилацетат = от 50/1 до 0/1) с получением трет-бутил((транс-4-((Е)-3-гидроксипроп-1-ен-1-ил)циклогексил)карбамата (420 г, 1,645 моль, вы-

ход: 87%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц CDCl_3) δ 5,58-5,60 (m, 2H), 4,39 (s, 1H), 4,06-4,07 (m, 2H), 3,35 (s, 1H), 1,80-2,00 (m, 3H), 1,74-1,78 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,08-1,20 (m, 4H). трет-Бутил ((транс-4-(3-гидроксипропил)циклогексил)карбамат.

Четыре партии данной реакционной смеси использовали параллельно. Смесь трет-бутил((транс-4-((Е)-3-гидроксипроп-1-ен-1-ил)циклогексил)карбамата (105 г, 411 ммоль, 1 экв.) и палладия на углероде (10,5 г, чистота: 10%) в MeOH (600 мл) дегазировали и продували с помощью H_2 3 раза, и затем смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере H_2 (15 psi). Четыре партии объединяли для обработки и очистки. Реакционные растворы фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 0/1). трет-Бутил(транс-4-(3-гидроксипропил)циклогексил)карбамат (82 г, выход: 19%) и трет-бутил(транс-4-(3-оксопропил)циклогексил)карбамат (200 г, выход: 48%) в виде белых твердых веществ. ^1H ЯМР (400 МГц CDCl_3) δ 4,38 (s, 1H), 3,63 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,37 (s, 1H), 1,98-2,01 (m, 2H), 1,60-1,79 (m, 2H), 1,55-1,59 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,22-1,28 (m, 3H), 0,95-1,05 (m, 4H).

Гидрохлорид 3-(транс-4-аминоциклогексил)пропан-1-ола. Две реакции проводили параллельно. К раствору трет-бутил(транс-4-(3-гидроксипропил)циклогексил)карбамата (115 г, 447 ммоль, 1 экв.) в метаноле (200 мл) добавляли 4 М хлористоводородной кислоты в метаноле (500 мл). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 6 ч. Две партии объединяли для обработки и очистки. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали с получением гидрохлорида 3-(транс-4-аминоциклогексил)пропан-1-ола (160 г, выход: 92%) в виде светло-желтого твердого вещества. Материал переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц DMSO-d_6) δ 8,09 (s, 4H), 4,62 (s, 2H), 3,35 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,87 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 1,93 (d, $J=10,8$ Гц, 2H), 1,73 (d, $J=12,8$ Гц, 2H), 1,38-1,42 (m, 2H), 1,29-1,31 (m, 3H), 1,13-1,17 (m, 3H), 0,89-0,92 (m, 2H). Метил-2-((транс-4-(3-гидроксипропил)циклогексил)амино)-2-метилпропаноат. К смеси гидрохлорида 3-(транс-4-аминоциклогексил)пропан-1-ола (120 г, 619 ммоль, 1 экв.) в ацетонитриле (750 мл) добавляли карбонат калия (428 г, 3,10 моль, 5 экв.) и метил-2-бром-2-метилпропаноат (449 г, 2,48 моль, 4 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (5-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением метил-2-((транс-4-(3-гидроксипропил)циклогексил)амино)-2-метилпропаноата (54 г, 210 ммоль, выход: 34%) в виде желтого масла. MS (ESI) масса/заряд 258,2 $[\text{M}+1]^+$.

4-(3-(транс-4-(3-Гидроксипропил)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил. К раствору метил-2-((транс-4-(3-гидроксипропил)циклогексил)амино)-2-метилпропаноата (54 г, 210 ммоль, 1 экв.) и 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрила (62,2 г, 273 ммоль, 1,3 экв.) в этилацетате (350 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (54,2 г, 420 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной хроматографии (10-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением 4-(3-{транс-4-(3-гидроксипропил)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (63 г, 139 ммоль, выход: 66%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц CDCl_3) δ 7,94-7,96 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 3,64-3,67 (m, 2H), 2,69 (s, 2H), 1,95 (d, $J=12,8$ Гц, 2H), 1,84 (d, $J=11,2$ Гц, 2H), 1,61 (s, 7H), 1,29-1,37 (m, 5H), 1,05-1,08 (m, 2H).

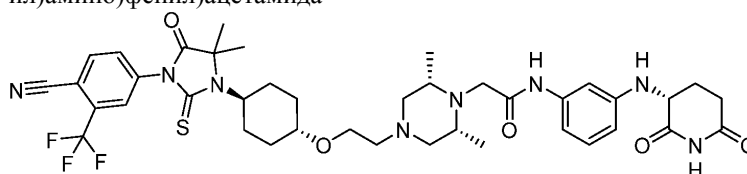
4-(3-(транс-4-(3-Бромпропил)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил. К раствору 4-(3-{транс-4-(3-гидроксипропил)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,820 г, 1,81 ммоль, 1 экв.) в N,N-диметилформамиде (0,800 мл) и дихлорметане (8 мл) медленно добавляли тионилбромид (0,752 г, 3,620 ммоль, 2 экв.) при 0°C. Через 2 ч перемешивания при 0°C, реакционный раствор концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (15-25% этилацетата в петролейном эфире) с получением 4-(3-(транс-4-(3-бромпропил)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,650 г, 1,259 ммоль, выход: 70%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 516,1 $[\text{M}+1]^+$.

Метил-2-((2R,6S)-4-(3-(транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетат. К раствору 4-(3-(транс-4-(3-бромпропил)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (500 мг, 0,968 ммоль, 1 экв.) и метил-2-((2R,6S)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетата (270 мг, 1,45 ммоль, 1,5 экв.) в N,N-диметилформамиде (4,8 мл, 0,2 М) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,46 мл, 4,84 ммоль, 5 экв.) и реакционный раствор перемешивали при 50°C. Через 18 ч реакционный раствор разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (2 \times 100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (1-10% метанола в дихлорметане) с получением метил-2-((2R,6S)-4-(3-(транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)цик-

логексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетата (487 мг, 0,784 ммоль, выход: 81%) в виде бледно-желтого масла. MS (ESI) масса/заряд 622,3 [M+1]⁺.

2-((2R,6S)-4-(3-(транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)уксусная кислота. К раствору метил-2-((2R,6S)-4-(3-(транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетата (500 мг, 0,82 ммоль, 1 экв.) в смеси 5:1 THF/вода (4 мл, 0,2 М) добавляли гидроксид лития (59 мг, 2,46 ммоль, 3 экв.). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 12 ч реакционный раствор разбавляли водой (10 мл), корректировали до pH 5 посредством добавления 2 М HCl и экстрагировали этилацетатом (4 × 50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 2-((2R,6S)-4-(3-(транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)уксусной кислоты (364 мг, 0,599 ммоль, выход: 73%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 608,4 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц CDCl₃) δ 8,33 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,97 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,89 (s, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,40 (s, 2H), 2,00 (s, 2H), 1,81 (d, J=12,0 Гц, 2H), 1,72 (d, J=10,4 Гц, 2H), 1,44-1,54 (m, 8H), 1,15-1,19 (m, 3H), 1,05-1,08 (m, 2H), 1,01 (d, J=6,4 Гц, 6H). 2-((2R,6S)-4-(3-(транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид. К раствору 2-((2S,6R)-4-(3-(транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)уксусной кислоты (0,200 г, 0,33 ммоль, 1,0 экв.) и 3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-диона (0,108 г, 0,49 ммоль, 1,5 экв.) в N,N-диметилформамиде (4 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,128 г, 0,99 ммоль, 3 экв.) и HATU (0,188 г, 0,49 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Смесь очищали стандартными процедурами с получением гидрохлорида 2-((2S,6R)-4-(3-(транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,108 г, 0,036 ммоль, выход: 40%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 809,4 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,09-11,54 (m, 1H), 10,79 (s, 1H), 10,63-10,40 (m, 1H), 8,34 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,20 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,86 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 6,47 (dd, J=1,2, 8,4 Гц, 1H), 4,27 (dd, J=4,8, 11,2 Гц, 4H), 3,90 - 3,63 (m, 4H), 3,36-3,15 (m, 2H), 3,05 (s, 2H), 2,82-2,65 (m, 3H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,09 (td, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 1,98-1,64 (m, 8H), 1,55 (s, 6H), 1,35 (d, J=1,2 Гц, 6H), 1,28-0,97 (m, 6H).

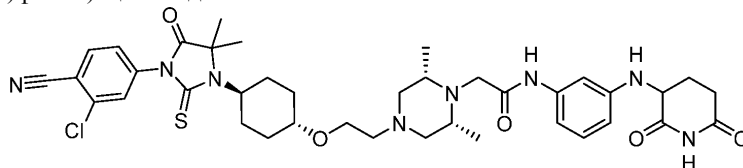
Пример 3. Гидрохлорид 2-((2R,6S)-4-(2-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида



(R)-3-((3-Аминофенил)амино)пиперидин-2,6-дион и (S)-3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-дион. Рацемический 3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-дион (8 г) разделяли посредством хиральной SFC и фракции концентрировали при температуре ниже 35°C с получением двух пиков. Абсолютную конфигурацию определяли посредством спектроскопии колебательного кругового дихроизма (VCD). (R)-3-((3-Аминофенил)амино)пиперидин-2,6-дион (2,80 г, выход: 35,0%, э. и. 97,7%) и (S)-3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-дион (2,90 г, выход: 36,3%, э. и. 97,1%) выделяли в виде коричневых твердых веществ. Условия очистки SFC (колонка: Chiralpak IC-H, 250 × 30 мм внутренний диаметр 5 мкм; подвижная фаза: А для CO₂ и В для EtOH:ацетонитрил = 2:1; градиент: В% = 40%; расход: 75 г/мин). Гидрохлорид 2-((2R,6S)-4-(2-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида. Во флакон, содержащий 2-((2R,6S)-4-(2-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)уксусную кислоту (250 г, 0,41 ммоль, 1 экв.) добавляли (R)-3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-дион (107 мг, 0,49 ммоль, 1,2 экв.), N,N-диметилформамид (2,0 мл, 0,1 М), 1-метилимидазол (134 мг, 1,64 ммоль, 8 экв.) и N-(хлор(диметиламино)метил)-N-метилметанаминийгексафторфосфат (230 мг, 0,82 ммоль, 4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 90 мин. Реакционную смесь поглощали в диметилсульфоксиде и очищали с помощью полупрепаративной HPLC с применением 5-95% ацетонитрила, +0,1% трифторуксусной кислоты в воде, +0,1% трифторуксусной кислоты в течение 20 мин. Фракции, содержащие необходимый продукт, объединяли и летучие органические вещества удаляли при пониженном давлении с получением коричневого

твердого вещества. Твердое вещество поглощали в ацетонитрил:вода (1:1) и добавляли 1,0 N раствор HCl (0,80 мл). Раствор замораживали и лиофилизировали с получением гидрохлорида 2-((2R,6S)-4-(2-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (139 мг, 0,157 ммоль, выход: 38%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 811,4 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,80 (s, 1H), 8,34 (d, J=8,31 Гц, 1H), 8,20 (d, J=1,71 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=1,71, 8,19 Гц, 1H), 7,02-7,09 (m, 1H), 6,99 (br s, 1H), 6,87 (br d, J=7,95 Гц, 1H), 6,47 (dd, J=1,47, 8,19 Гц, 1H), 4,27 (dd, J=4,89, 11,37 Гц, 1H), 3,97-4,24 (m, 3H), 3,76-3,95 (m, 3H), 3,69 (br s, 2H), 3,22-3,43 (m, 5H), 2,68-2,94 (m, 3H), 2,55-2,65 (m, 1H), 2,05-2,17 (m, 3H), 1,91 (dq, J=4,71, 12,12 Гц, 1H), 1,67-1,78 (m, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,27-1,45 (m, 8H).

Пример 4. Гидрохлорид 2-((2R,6S)-4-(2-((транс-4-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида



2-Хлор-4-(4,4-диметил-5-оксо-3-(транс-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)циклогексил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)бензонитрил. К раствору метил-2-метил-2-((транс-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)циклогексил)амино)пропаноата (2 г, 5,82 ммоль, 1 экв.) в этилацетате (1,3234 мл) добавляли 2-хлор-4-изотиоцианато-бензонитрил (2,27 г, 11,65 ммоль, 2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (2,03 мл, 11,65 ммоль, 2 экв.). Реакционный раствор нагревали до 90°C при перемешивании. После 18 ч реакционный раствор концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (0-50% этилацетата в гексанах) с получением 2-хлор-4-(4,4-диметил-5-оксо-3-(транс-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)циклогексил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)бензонитрила (2 г, 3,9521 ммоль, выход: 68%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 506,2 [M+1]⁺.

2-Хлор-4-(3-(транс-4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)бензонитрил. К раствору 2-хлор-4-(4,4-диметил-5-оксо-3-(транс-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)циклогексил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)бензонитрила (4,0 г, 7,9 ммоль, 1 экв.) в хлороформе (5,7 мл) добавляли 4 M HCl в диоксане (39,52 мл, 158,08 ммоль, 20 экв.) и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 12 ч реакционный раствор концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (0-40% этилацетата в гексанах) с получением 2-хлор-4-(3-(транс-4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)бензонитрила (1,5 г, 2,883 ммоль, выход: 36%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 422,2 [M+1]⁺.

4-(3-(транс-4-(2-Бромэтокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-хлорбензонитрил. К раствору 2-хлор-4-(3-(транс-4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)бензонитрила (1,51 г, 3,06 ммоль) в дихлорметане (38 мл) и N,N-диметилформамида (3,8 мл) добавляли тионилбромид (0,59 мл, 7,64 ммоль, 2,5 экв.) и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч реакционный раствор разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (100 мл), соевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (0-80% этилацетата в гексанах) с получением 4-{3-(транс-4-(2-бромэтокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-хлорбензонитрила (1,171 г, 2,42 ммоль, выход: 79%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 484,0 [M+1]⁺.

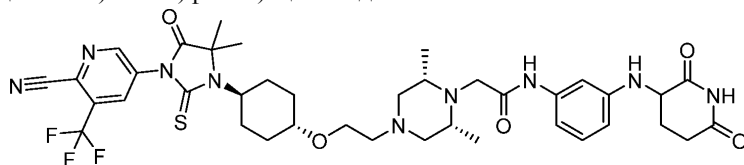
2-((2R,6S)-4-(трет-Бутоксикарбонил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)уксусная кислота. К раствору трет-бутил(3R,5S)-4-(2-метокси-2-оксоэтил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (2,27 г, 7,93 ммоль, 1 экв.) в THF (20 мл) добавляли гидроксид лития (208,8 мг, 8,7 ммоль, 1,1 экв.) в воде (5 мл) и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 18 ч реакционный раствор концентрировали под вакуумом и три раза подвергали азеотропной перегонке с хлороформом с удалением остаточной воды с получением неочищенной 2-((2R,6S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)уксусной кислоты (2,19 г, 7,8 ммоль, выход: 99%) в виде грязно-белого прозрачного твердого вещества. Материал переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. MS (ESI) масса/заряд 273,2 [M+1]⁺.

трет-Бутил(3S,5R)-4-(2-((3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)амино)-2-оксоэтил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат. К раствору 2-((2R,6S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)уксусной кислоты (2,00 г, 7,34 ммоль, 1 экв.) и 3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-диона (1,61 г, 7,34 ммоль, 1 экв.) в N,N-диметилформамида (20 мл) добавляли одной частью HATU (2,79 г, 7,34 ммоль,

1 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (3,8 мл, 22,03 ммоль, 3 экв.) в атмосфере азота и реакционный раствор перемешивали при 15°C. Через 12 ч реакционный раствор разбавляли водой (800 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 4). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (4 × 200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный в результате неочищенный материал очищали посредством флеш-хроматографии с силикагелем (0-2% метанола в дихлорметане) с получением трет-бутил(3S,5R)-4-(2-((3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)амино)-2-оксоэтил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (2,45 г, 5,08 ммоль, выход: 69%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 474,3 [M+1]⁺.

2-((2S,6R)-2,6-Диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид. К раствору (3R,5S)-трет-бутил-4-(2-((3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)амино)-2-оксоэтил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (2,30 г, 4,86 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (25 мл) добавляли одной частью 30% бромводород в уксусной кислоте (2 мл, 14,57 ммоль, 3 экв.) в атмосфере азота и реакционный раствор перемешивали при 15°C. Через 12 ч реакционный раствор концентрировали с получением гидробромида 2-((2S,6R)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (3,000 г, 6,603 ммоль, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества, которое перенесли без дополнительной очистки. MS (ESI) масса/заряд 374,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,80 (s, 1H), 10,47 (br s, 1H), 9,56-9,16 (m, 2H), 7,06 (t, J=8,1 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,87 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 6,53-6,46 (m, 1H), 4,46-4,21 (m, 3H), 3,94 (br s, 2H), 3,58 (br d, J=13,0 Гц, 2H), 2,81-2,69 (m, 1H), 2,81-2,69 (m, 1H), 2,81-2,69 (m, 1H), 2,81-2,69 (m, 1H), 2,65-2,54 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 1H), 1,90 (s, 4H), 1,34 (br s, 6H). Гидрохлорид 2-((2R,6S)-4-(2-((транс-4-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида. К раствору гидробромида 2-((2S,6R)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (179,5 мг, 0,40 ммоль, 1,3 экв.) в N,N-диметилформамиде (3,1 мл, 0,1 М) добавляли 4-(3-(транс-4-(2-бромэтокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-хлорбензонитрил (150, мг, 0,31 ммоль, 1 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (0,27 мл, 1,55 ммоль, 5 экв.) и реакционный раствор нагревали до 60°C. Через 18 ч реакционный раствор разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои концентрировали, фильтровали и очищали стандартными способами с получением гидрохлорида 2-((2R,6S)-4-(2-((транс-4-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (113,2 мг, 0,13 ммоль, выход: 42%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 777,4 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 11,82 (br s, 1H), 10,80 (s, 1H), 10,49 (br s, 1H), 8,14 (d, 1H, J=8,2 Гц), 7,93 (d, 1H, J=1,8 Гц), 7,61 (dd, 1H, J=1,8, 8,3 Гц), 7,05 (t, 1H, J=7,4 Гц), 7,00 (br s, 1H), 6,87 (br d, 1H, J=7,7 Гц), 6,48 (dd, 1H, J=1,5, 8,2 Гц), 4,28 (br dd, 1H, J=4,8, 11,4 Гц), 4,18 (br s, 5H), 3,8-3,9 (m, 3H), 3,71 (br dd, 2H, J=4,2, 8,0 Гц), 3,37 (tt, 2H, J=3,7, 10,8 Гц), 3,31 (br s, 2H), 2,85 (q, 2H, J=11,6 Гц), 2,75 (ddd, 1H, J=5,2, 12,1, 17,6 Гц), 2,60 (td, 1H, J=4,0, 17,5 Гц), 2,11 (td, 3H, J=4,2, 8,4 Гц), 1,92 (dq, 1H, J=4,7, 12,1 Гц), 1,72 (br d, 2H, J=10,8 Гц), 1,54 (s, 6H), 1,3-1,4 (m, 8H).

Пример 5. Гидрохлорид 2-((2R,6S)-4-(2-((транс-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида



5-(4,4-Диметил-5-оксо-3-(транс-4-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)циклогексил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил. Метил-2-метил-2-(транс-4-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)циклогексил)аминопропаноат (6,70 г, 19,51 ммоль, 1 экв.), 5-изотиоцианато-3-(трифторметил)пиколинонитрил (8,94 г, 39,0 ммоль, 2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (6,8 мл, 39,0 ммоль, 2 экв.) объединяли в этилацетате (56 мл, 0,35 М) и нагревали до 90°C в герметичной трубке в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (10%-100% этилацетата в гексанах) с получением 5-(4,4-диметил-5-оксо-3-(транс-4-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)циклогексил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (3,5 г, 6,4743 ммоль, выход: 33%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 541,3 [M+1]⁺.

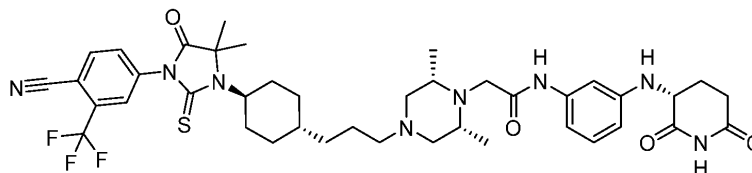
5-(3-(транс-4-(2-Гидроксиэтокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил. К раствору 5-(4,4-диметил-5-оксо-3-(транс-4-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этокси)циклогексил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (3,50 г, 6,47 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (30 мл) добавляли 4 М хлористоводородную кислоту (16,2 мл, 64,7 ммоль, 10 экв.) и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 3 ч реакцион-

ный раствор концентрировали с получением 5-(3-(транс-4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (3,20 г, 6,4 ммоль, выход: 99%) в виде красноватого масла. Неочищенный материал переносили без дополнительной очистки. MS (ESI) масса/заряд 457,0 [M+1]⁺.

5-(3-(транс-4-(2-Бромэтокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил. Раствор 5-(3-(транс-4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (3,20 г, 6,49 ммоль) в дихлорметане (30 мл) и N,N-диметилформамида (5 мл) добавляли тионилбромид (1,26 мл, 16,2 ммоль, 2,5 экв.) и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч реакционный раствор концентрировали и неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (5%-80% этилацетата в гексанах) с получением 5-(3-(транс-4-(2-бромэтокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (2,00 г, 3,85 ммоль, выход: 59%) в виде красновато-коричневого масла. MS (ESI) масса/заряд 519,8 [M+1]⁺.

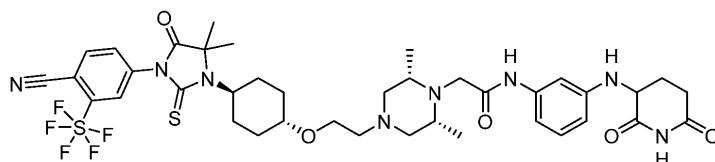
Гидрохлорид 2-((2R,6S)-4-(2-((транс-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида. 5-(3-(транс-4-(2-Бромэтокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил (200 мг, 0,36 ммоль), гидробромид 2-((2R,6S)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (192 мг, 0,47 ммоль, 1,3 экв.), йодид натрия (108 мг, 0,72 ммоль, 2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (0,38 мл, 2,16 ммоль, 6 экв.) объединяли в ацетонитриле (1,8 мл, 0,2 М) и нагревали при 60°C. Через 7 ч реакционную смесь разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали соевым раствором перед высушиванием над сульфатом магния, фильтрованием и концентрированием. Неочищенный материал очищали стандартными способами. Фракции продукта обрабатывали с помощью 4 мл 3 М HCl перед испарением с получением гидрохлорида 2-((2R,6S)-4-(2-((транс-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (90 мг, 0,11 ммоль, выход: 31%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 812,0 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,73-10,84 (m, 1H), 9,15 (d, J=1,96 Гц, 1H), 8,75 (d, J=1,96 Гц, 1H), 6,94-7,11 (m, 2H), 6,85 (br d, J=7,82 Гц, 1H), 6,46 (br d, J=8,19 Гц, 1H), 4,27 (dd, J=11,31, 4,83 Гц, 1H), 3,85 (br s, 4H), 3,47-3,75 (m, 2H), 3,20-3,43 (m, 4H), 2,58-2,95 (m, 4H), 2,03-2,20 (m, 4H), 1,91 (qd, J=12,12, 4,71 Гц, 1H), 1,70-1,79 (m, 2H), 1,58 (s, 6H), 1,11-1,48 (m, 7H).

Пример 6. Гидрохлорид 2-((2R,6S)-4-(3-(транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида



Гидрохлорид 2-((2R,6S)-4-(3-(транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида. Во флакон объемом 2 драхмы с 2-((2R,6S)-4-(3-(транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)уксусной кислотой (100, мг, 0,16 ммоль, 1 экв.) и (3R)-3-(3-аминоанилино)пиперидин-2,6-дионом (46,9 мг, 0,21 ммоль, 1,3 экв.) добавляли N,N-диметилформаид (0,55 мл, 0,3 М) и реакционный раствор перемешивали до растворения всех твердых веществ. Добавляли 1-метилимидазол (0,13 мл, 1,65 ммоль, 10 экв.) с последующим добавлением N-(хлор(диметиламино)метил)-N-метилметанаминия гексафторфосфата(V) (69,25 мг, 0,2500 ммоль, 1,5 экв.) и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 20 мин реакционный раствор разбавляли с помощью DMSO до общего объема 4 мл, фильтровали и очищали стандартными способами с получением гидрохлорида 2-((2R,6S)-4-(3-(транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (48 мг, 0,059 ммоль, выход: 36%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 808,4 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,77 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,33 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,97 (dd, J=1,2, 8,4 Гц, 1H), 7,06-6,92 (m, 2H), 6,79 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,40 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,89 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,33-4,22 (m, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,29-3,19 (m, 2H), 2,83-2,66 (m, 5H), 2,64-2,55 (m, 2H), 2,13-2,05 (m, 2H), 1,95-1,67 (m, 7H), 1,55 (s, 9H), 1,30-1,05 (m, 7H), 1,01 (s, 6H).

Пример 7. Гидрохлорид 2-((2R,6S)-4-(2-((транс-4-(3-(4-циано-3-(пентафтор-λ⁶-сульфанил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида



4-Бром-3-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)анилин. К раствору 3-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)анилина (2,0 г, 9,12 ммоль, 1 экв.) в диметилформамиде (15 мл) в атмосфере азота добавляли одной частью N-бромсукцинимид (1,9 г, 10,95 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционный раствор разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии с силикагелем (0-20% этилацетата в гексанах) с получением 4-бром-3-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)анилина (1,7 г, 5,7 ммоль, выход: 59%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 7,4-7,5 (m, 1H), 7,1-7,2 (m, 1H), 6,6-6,7 (m, 1H), 3,8-4,0 (m, 2H).

4-Амино-2-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)бензонитрил. Круглодонную колбу объемом 100 мл, содержащую 4-бром-3-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)анилин (1,7 г, 5,7 ммоль, 1 экв.) и цианид меди(I) (0,61 г, 6,84 ммоль, 1,2 экв.) в N-метилпирролидиноне (30 мл) нагревали до 180°C при перемешивании. Через 4 ч реакционный раствор разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с силикагелем (0-20 % этилацетата в гексанах на колонке 50 г) с получением 4-амино-2-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)бензонитрила (1,0 г, 4,09 ммоль, выход: 72%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 244,8 $[\text{M}+1]^+$.

4-Изотиоцианато-2-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)бензонитрил. В круглодонную колбу объемом 100 мл, содержащую тиофосген (0,94 мл, 12,29 ммоль, 1,2 экв.) в воде (10 мл) с получением оранжевого раствора добавляли 4-амино-2-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)бензонитрил (2,5 г, 10,24 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (10 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния и концентрировали с получением 4-изотиоцианато-2-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)бензонитрила (1,3 г, 4,54 ммоль, выход: 44%) в виде белого твердого вещества, которое переносили без дополнительной очистки. MS (ESI) масса/заряд 286,9 $[\text{M}+1]^+$.

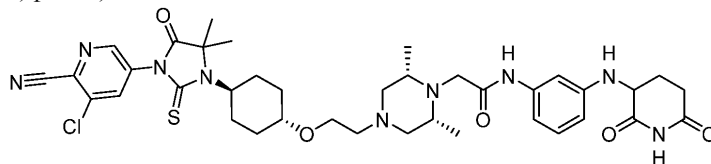
4-(3-(транс-4-(2-Гидроксиэтокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)бензонитрил. К раствору метил-2-метил-2-((транс-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)циклогексил)амино)пропаноата (1,0 г, 2,91 ммоль, 1 экв.) в этилацетате (10 мл) добавляли 4-изотиоцианато-2-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)бензонитрил (1,67 г, 5,82 ммоль, 1,2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (1,02 мл, 5,82 ммоль, 3 экв.). Реакционный раствор перемешивали при 80°C. Через 18 ч реакционный раствор концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (0-50% этилацетат/гексан) с получением 4-(4,4-диметил-5-оксо-3-(транс-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)циклогексил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)бензонитрила в виде белого твердого вещества. Промежуточное твердое вещество суспендировали в дихлорметане (1,5 мл) с последующим добавлением 4 M хлористоводородной кислоты в диоксане (4 мл, 16 ммоль, 3 экв.) и ему обеспечивали перемешивание при 25°C в течение 12 ч. Реакционный раствор концентрировали, твердое вещество растворяли в дихлорметане и очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (0-40% этилацетата в гексане) с получением 4-(3-(транс-4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)бензонитрила в виде грязно-белого твердого вещества (0,80 г, 1,33 ммоль, выход: 46%). MS (ESI) масса/заряд 513,8 $[\text{M}+1]^+$.

4-(3-(транс-4-(2-Бромэтокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)бензонитрил. К раствору 4-(3-(транс-4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)бензонитрила (1,0 г, 1,95 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (30 мл) последовательно добавляли диметилформамид (5 мл) и тионилбромид (1,0 г, 4,87 ммоль, 2,5 экв.). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Через 16 ч реакционный раствор разбавляли солевым раствором (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (0-100% этилацетата в гексане) с получением 4-(3-(транс-4-(2-бромэтокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)бензонитрила (0,59 г, 1,02 ммоль, выход: 53%) в виде светло-коричневого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 578,8 $[\text{M}+1]^+$.

Гидрохлорид 2-((2R,6S)-4-(2-((транс-4-(3-(4-циано-3-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)фенил)-5,5-диме-

тил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида. Во флакон объемом 1 драхма, содержащий 4-(3-(транс-4-(2-бромэтокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)бензонитрил (0,1 г, 0,18 ммоль, 1 экв.), 2-((2R,6S)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид (0,09 г, 0,23 ммоль, 1,3 экв.) и йодид натрия (2,7 мг, 0,02 ммоль, 0,1 экв.), добавляли ацетонитрил (2 мл) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (0,21 мл, 1,2 ммоль, 6 экв.). Реакционный флакон нагревали при перемешивании до 60°C. Через 16 ч реакционный раствор разбавляли до общего объема 3 мл диметилсульфоксидом и очищали стандартными способами с получением гидрохлорида 2-((2R,6S)-4-(2-((транс-4-(3-(4-циано-3-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,05 г, 0,06 ммоль, выход: 31%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 869,2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 10,7-10,9 (m, 1H), 8,4-8,5 (m, 1H), 8,3-8,4 (m, 1H), 7,9-8,0 (m, 1H), 7,0-7,1 (m, 1H), 7,0-7,0 (m, 1H), 6,8-6,9 (m, 1H), 6,4-6,5 (m, 1H), 4,5-4,6 (m, 1H), 4,2-4,3 (m, 4H), 3,8-3,9 (m, 4H), 3,57 (s, 5H), 3,4-3,5 (m, 1H), 3,3-3,4 (m, 2H), 2,8-2,9 (m, 2H), 2,7-2,8 (m, 1H), 2,5-2,7 (m, 1H), 2,1-2,2 (m, 3H), 1,8-2,0 (m, 1H), 1,7-1,8 (m, 2H), 1,5-1,6 (m, 6H), 1,3-1,4 (m, 2H), 1,2-1,3 (m, 6H).

Пример 8. Гидрохлорид 2-((2R,6S)-4-(3-(транс-4-(3-(5-хлор-6-цианопиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида



3-Хлор-5-изотиоцианато-пиридин-2-карбонитрил. К раствору 5-амино-3-хлор-пиридин-2-карбонитрила (10,00 г, 65,12 ммоль, 1 экв.) в толуоле (20 мл) добавляли тиофосген (5,96 мл, 78,14 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 110°C. Через 16 ч реакционный раствор концентрировали и очищали посредством хроматографии с силикагелем (20-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением 3-хлор-5-изотиоцианато-пиридин-2-карбонитрила (8,000 г, 40,89 ммоль, выход: 63%) в виде красного твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 196,2 [M+1]⁺.

3-Хлор-5-(4,4-диметил-5-оксо-3-(транс-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)циклогексил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)пиколинонитрил. Смесь метил-3-хлор-5-изотиоцианато-пиридин-2-карбонитрила (4,000 г, 20,45 ммоль, 1 экв.) и метил-2-метил-2-((транс-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)циклогексил)амино)пропаноата (7,720 г, 22,49 ммоль, 1,1 экв.) в этилацетате (100 мл, 0,2 М) добавляли триэтиламин (5,7 мл, 40,89 ммоль, 2 экв.). Реакционный раствор перемешивали при 90°C. Через 6 ч реакционный раствор концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (10-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением 3-хлор-5-(4,4-диметил-5-оксо-3-(транс-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)циклогексил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)пиколинонитрила (4,000 г, 7,89 ммоль, выход: 39%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 507,2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,92-8,72 (m, 1H), 8,62-8,31 (m, 1H), 4,68-4,50 (m, 1H), 3,91-3,63 (m, 4H), 3,62-3,52 (m, 3H), 3,50-3,39 (m, 3H), 2,91-2,73 (m, 3H), 2,10-2,03 (m, 2H), 1,75-1,68 (m, 3H), 1,55 (s, 6H), 1,50-1,43 (m, 4H).

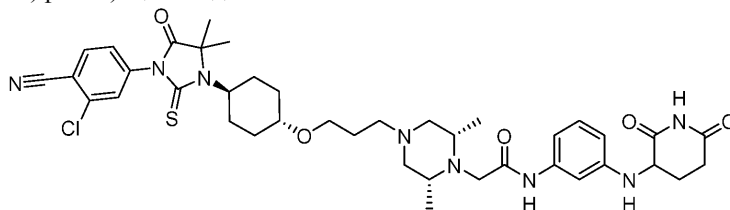
3-Хлор-5-(3-(транс-4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)пиколинонитрил. К раствору 3-хлор-5-(4,4-диметил-5-оксо-3-(транс-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)циклогексил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)пиколинонитрила (4,000 г, 7,89 ммоль, 1 экв.) в метаноле (30 мл, 0,27 М) добавляли 2 М водную хлористоводородную кислоту (3 мл, 15,78 ммоль, 2 экв.). Реакционный раствор перемешивали при 25°C. Через 2 ч pH смеси корректировали до 8 посредством добавления насыщенного карбоната натрия. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (250 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии с силикагелем (33-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением 3-хлор-5-(3-(транс-4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)пиколинонитрила (2,400 г, 0,01 ммоль, выход: 69%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 423,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,59 (s, 1H), 7,43-7,33 (m, 2H), 7,15 (br d, J=7,0 Гц, 1H), 6,57 (br s, 1H), 4,40 (t, J=6,7 Гц, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,70-2,55 (m, 2H), 1,53 (s, 5H), 1,54-1,51 (m, 1H), 1,54-1,51 (m, 1H), 1,54-1,51 (m, 1H).

5-(3-(транс-4-(2-Бромэтокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-хлор-пиколинонитрил. К раствору 3-хлор-5-(3-(транс-4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)пиколинонитрила (2,150 г, 5,08 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (5 мл, 1 М) и N,N-диметилформамида (0,50 мл) добавляли тионилбромид (0,65 мл, 10,17 ммоль, 2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. pH смеси корректировали до 8 с помощью насыщенного карбо-

ната натрия. Органический слой разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (3 × 150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии с силикагелем (50-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением 5-(3-(транс-4-(2-бромэтокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-хлорпиколинонитрила (2,3 г, 4,73 ммоль, выход: 93%) в виде красного твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 485,1 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,90-8,72 (m, 1H), 8,60-8,44 (m, 1H), 3,93-3,81 (m, 1H), 3,79-3,72 (m, 2H), 3,61-3,53 (m, 2H), 3,34 (br s, 1H), 2,90-2,74 (m, 2H), 2,12-2,02 (m, 2H), 1,76-1,67 (m, 2H), 1,59-1,52 (m, 6H), 1,44-1,28 (m, 2H).

Гидрохлорид 2-((2R,6S)-4-(3-(транс-4-(3-(5-хлор-6-цианопиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида. К смеси 5-(3-(транс-4-(2-бромэтокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-хлорпиколинонитрила (0,120 г, 0,25 ммоль, 1 экв.), гидробромида 2-((2R,6S)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(6-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)пиридин-3-ил)ацетамида (112 мг, 0,25 ммоль, 1 экв.) и йодида натрия (0,004 г, 0,02 ммоль, 8 моль%) добавляли N,N-диметилформамид (4 мл 0,06 М) и N,N-диизопропилэтиламин (0,096 г, 0,74 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 60°C. Через 16 ч реакционный раствор разбавляли с помощью DMSO (1 мл) и очищали стандартными способами с получением гидрохлорида 2-((2R,6S)-4-(3-(транс-4-(3-(5-хлор-6-цианопиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,070 г, 0,09 ммоль, выход: 36%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 778,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,87-10,80 (m, 1H), 10,76-10,46 (m, 1H), 8,87-8,74 (m, 1H), 8,58-8,47 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,91-6,86 (m, 1H), 6,52-6,46 (m, 1H), 4,31-4,26 (m, 2H), 4,23-4,13 (m, 2H), 3,95-3,81 (m, 6H), 3,43-3,26 (m, 6H), 2,94-2,81 (m, 2H), 2,79-2,70 (m, 1H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 3H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,76-1,67 (m, 2H), 1,58-1,53 (m, 6H), 1,43-1,27 (m, 8H).

Пример 9. Гидрохлорид 2-((2R,6S)-4-(3-((транс-4-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида



транс-N,N-Дибензил-4-(3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропокси)циклогексан-1-амин. К раствору транс-4-(дибензиламино)циклогексанола (60,00 г, 203,1 ммоль, 1 экв.) в ксилолах (450 мл, 0,45 М) добавляли 2-(2-бромэтокси)тетрагидро-2Н-пиран (113,28 г, 507,75 ммоль, 2,5 экв.), бромид тетра-N-бутиламмония (13,09 г, 40,62 ммоль, 0,2 экв.) и гидроксид калия (52,42 г, 934,26 ммоль, 4,6 экв.) и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 24 ч реакционный раствор разбавляли этилацетатом (500 мл) и промывали водой (200 мл), солевым раствором (200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством колонной хроматографии с силикагелем (100% петролейный эфир) с получением транс-N,N-дибензил-4-(3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропокси)циклогексан-1-амина (40,0 г, 91,4 ммоль, выход: 45%) в виде светло-желтого масла. MS (ESI) масса/заряд 438,4 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,32 (m, 4H), 7,31-7,28 (m, 4H), 7,24-7,22 (m, 2H), 4,61-4,57 (m, 1H), 3,88-3,84 (m, 2H), 3,63 (s, 4H), 3,55-3,52 (m, 4H), 3,51-3,16 (m, 1H), 2,54-2,09 (m, 1H), 2,08-2,07 (m, 2H), 1,92-1,90 (m, 2H), 1,61-1,60 (m, 2H), 1,59-1,57 (m, 6H), 1,55-1,53 (m, 2H), 1,38-1,16 (m, 2H).

транс-4-(3-((Тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропокси)циклогексан-1-амин. К раствору транс-N,N-дибензил-4-(3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропокси)циклогексан-1-амина (20,0 г, 45,7 ммоль, 1 экв.) в метаноле (100 мл) добавляли 10% палладий на углеводе (10,0 г, 9,39 ммоль). Реакционную колбу вакуумировали и три раза продували газообразным водородом, и затем перемешивали в атмосфере водорода (15 psi) при комнатной температуре. Через 12 ч реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали с получением транс-4-(3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропокси)циклогексан-1-амина (11,00 г, 42,74 ммоль, выход: 94%) в виде светло-желтого масла. Материал переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400MHz, DMSO-d₆) δ 4,52 (m, 1H), 3,79-3,61 (m, 2H), 3,50-3,30 (m, 4H), 3,18-3,05 (m, 1H), 1,94-1,83 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 6H), 1,64-1,55 (m, 1H), 1,53-1,38 (m, 4H), 1,20-0,91 (m, 4H).

Метил-2-метил-2-((транс-4-(3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропокси)циклогексил)амино)пропаноат. К раствору транс-4-(3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропокси)циклогексан-1-амина (7,00 г, 27,2 ммоль, 1 экв.) и метил-2-бром-2-метил-пропаноата (12,5 мл, 108,79 ммоль, 4 экв.) в ацетонитриле (10

мл) добавляли йодид калия (0,451 г, 2,72 ммоль, 0,1 экв.) и карбонат калия (7,518 г, 54,4 ммоль, 2 экв.). Реакционный сосуд герметизировали и нагревали до 110°C при перемешивании. Через 12 ч реакционный раствор фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (10-80% этилацетата в петролейном эфире) с получением метил-2-метил-2-((транс-4-(3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропокси)циклогексил)амино)пропаноата (8,00 г, 22,4 ммоль, выход: 82%) в виде светло-желтого масла. MS (ESI) масса/заряд 358,4 [M+1]⁺.

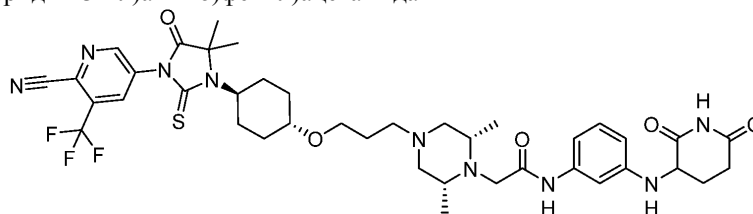
2-Хлор-4-(4,4-диметил-5-оксо-3-(транс-4-(3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропокси)циклогексил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)бензонитрил. К раствору метил-2-метил-2-((транс-4-(3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропокси)циклогексил)амино)пропаноата (10,0 г, 28,0 ммоль, 1 экв.) в этилацетате (100 мл, 0,28 М) добавляли 2-хлор-4-изотиоцианатобензонитрил (10,9 г, 56,0 ммоль, 2 экв.) и триэтиламин (7,8 мл, 56,0 ммоль, 2 экв.) и реакционный раствор перемешивали при 80°C. Через 8 ч реакционный раствор разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (40 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (9-20% этилацетата в петролейном эфире) с получением 2-хлор-4-(4,4-диметил-5-оксо-3-(транс-4-(3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропокси)циклогексил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)бензонитрила (8,50 г, 16,3 ммоль, выход: 58%) в виде красного масла. MS (ESI) масса/заряд 542,2 [M+23]⁺.

4-(3-(транс-4-(3-Гидроксипропокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил. К раствору 2-хлор-4-(4,4-диметил-5-оксо-3-(транс-4-(3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропокси)циклогексил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)бензонитрила (6,80 г, 13,1 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли 1 М хлористоводородную кислоту (5 мл, 13,07 ммоль) и реакционный раствор перемешивали при 25°C. Через 2 ч реакционный раствор разбавляли насыщенным водным бикарбонатом натрия (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный в результате неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (20-70% этилацетата в петролейном эфире) с получением 4-(3-(транс-4-(3-гидроксипропокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (5,60 г, 12,8 ммоль, выход: 98%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,12 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,92 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 3,89-3,76 (m, 1H), 3,48-3,42 (m, 4H), 3,24-3,16 (m, 1H), 2,79 (d, J=11,2 Гц, 2H), 2,04 (d, J=10,8 Гц, 2H), 1,70 (d, J=10,8 Гц, 2H), 1,65-1,59 (m, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,34-1,25 (m, 2H). 4-(3-(транс-4-(3-Бромпропокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-хлорбензонитрил. К раствору 4-(3-(транс-4-(3-гидроксипропокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (5,8 г, 13,3 ммоль) в дихлорметане (50 мл) и N,N-диметилформамида (5 мл) добавляли тионилбромид (2,1 мл, 26,6 ммоль, 2 экв.) при 0°C. Через 8 ч реакционный раствор разбавляли насыщенным водным бикарбонатом натрия (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 40 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (0-35% этилацетата в петролейном эфире) с получением 4-(3-(транс-4-(3-бромпропокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-хлорбензонитрила (4,8 г, 9,6 ммоль, выход: 72%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,14-8,11 (m, 1H), 7,93 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,58-3,51 (m, 4H), 3,27-3,21 (m, 1H), 2,81 (d, J=11,6 Гц, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,71 (d, J=11,6 Гц, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,33 (d, J=13,2 Гц, 2H).

Гидрохлорид 2-((2R,6S)-4-(3-((транс-4-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида. К раствору 4-(3-(транс-4-(3-бромпропокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-хлорбензонитрила (0,150 г, 0,300 ммоль, 1 экв.) и 2-((2R,6S)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,168 г, 0,450 ммоль, 1,5 экв.) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,16 мл, 0,900 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C. Через 12 ч реакционный раствор разбавляли водой (50 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали стандартными способами с получением гидрохлорида 2-((2R,6S)-4-(3-((транс-4-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,087 г, 0,110 ммоль, выход: 37%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 791,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,80 (s, 1H), 8,13 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,93 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=1,8, 8,3 Гц, 1H), 7,09-7,02 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,86 (d, J=7,3 Гц, 1H), 6,48 (d, J=7,9 Гц, 1H), 4,28 (dd, J=4,8, 11,3 Гц, 2H), 4,19-4,06 (m, 2H), 3,98-3,63 (m, 4H), 3,52 (t, J=5,8 Гц, 2H), 3,30-3,23 (m, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,87-2,60 (m, 4H), 2,13-1,91 (m, 6H), 1,75-1,68 (m, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,42-1,26 (m, 8H).

Пример 10. Гидрохлорид 2-((2R,6S)-4-(3-((транс-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил)-5,5-

диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида



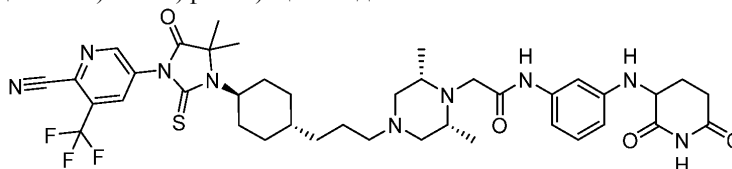
5-(4,4-Дииметил-5-оксо-3-(транс-4-(3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропокси)циклогексил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил. К раствору метил-2-метил-2-((транс-4-(3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропокси)циклогексил)амино)пропаноата (5,00 г, 14,0 ммоль, 1 экв.) и 5-изотиоцианато-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрила (6,41 г, 28,0 ммоль, 2 экв.) в этилацетате (50 мл, 0,28 М) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (4,62 мл, 28,0 ммоль, 2 экв.) и реакционный раствор перемешивали при 90°C. Через 12 ч реакционный раствор концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (10-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением 5-(4,4-диметил-5-оксо-3-(транс-4-(3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропокси)циклогексил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (7,00 г, 12,6 ммоль, выход: 90%) в виде коричневого масла. ¹H ЯМР (400MHz, CDCl₃) δ 8,95 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 4,55-4,51 (m, 1H), 3,81-3,78 (m, 2H), 3,70-3,68 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,48-3,45 (m, 2H), 3,29-2,87 (m, 1H), 2,85 (d, J=10,8 Гц, 2H), 1,85-1,80 (m, 8H), 1,60 (s, 6H), 1,56-1,52 (m, 4H), 1,32-1,29 (m, 2H). 5-(3-(транс-4-(3-Гидроксипропокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил. К раствору 5-(4,4-диметил-5-оксо-3-(транс-4-(3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропокси)циклогексил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (7,00 г, 12,6 ммоль, 1 экв.) в метаноле (50 мл) добавляли 1 М хлорид водорода (5,0 мл, 5 ммоль) и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч реакционный раствор разбавляли насыщенным водным бикарбонатом натрия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 5-(3-(транс-4-(3-гидроксипропокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (5,00 г, 10,6 ммоль, выход: 84%) в виде коричневого масла. MS (ESI) масса/заряд 471,2 [M+1]⁺.

5-(3-(транс-4-(3-Бромпропокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил. К раствору 5-(3-(транс-4-(3-гидроксипропокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (5,00 г, 10,6 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (50 мл) и N,N-диметилформамида (5 мл) добавляли тионилбромид (1,7 мл, 21,3 ммоль, 2 экв.) при 0°C. После перемешивания в течение 12 ч реакционный раствор разбавляли насыщенным водным бикарбонатом натрия (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный в результате неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (10-20% этилацетата в петролейном эфире) с получением 5-(3-(транс-4-(3-бромпропокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила в виде светло-желтого твердого вещества. (ESI) масса/заряд 535,1 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400MHz, CDCl₃) δ 8,98 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,24 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,76-3,65 (m, 1H), 3,62 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,53 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,40-3,29 (m, 1H), 2,89 (s, 2H), 2,30-2,18 (m, 2H), 2,16-2,05 (m, 2H), 1,83 (d, J=12,4 Гц, 2H), 1,63 (s, 6H), 1,45-1,24 (m, 2H).

Гидрохлорид 2-((2R,6S)-4-(3-((транс-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида. К раствору 5-(3-(транс-4-(3-бромпропокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,150 г, 0,280 ммоль, 1 экв.) и гидробромида 2-((2R,6S)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,128 г, 0,280 ммоль, 1 экв.) в N,N-диметилформамиде (4 мл, 0,07 М) добавляли одной частью N,N-диизопропилэтиламин (0,24 мл, 1,41 ммоль, 5 экв.) и йодид натрия (0,008 г, 0,060 ммоль, 2 экв.) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 60°C. Через 16 ч реакционный раствор разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (4 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали стандартными способами с получением гидрохлорида 2-((2R, 6S)-4-(3-((транс-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,089 г, 0,107 ммоль, выход: 38%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 826,4 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,76-11,23 (m, 1H), 12,31-11,21 (m, 1H), 10,80 (s, 1H), 10,54 (br s, 1H), 9,14 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,74 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,08-

7,02 (m, 1H), 6,99 (br s, 1H), 6,86 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 6,50-6,44 (m, 1H), 4,27 (br dd, J=4,8, 11,4 Гц, 3H), 4,16 (br s, 3H), 3,92-3,69 (m, 3H), 3,51 (br t, J=5,8 Гц, 2H), 3,26 (br t, J=10,6 Гц, 2H), 3,18-3,05 (m, 1H), 3,12 (br s, 1H), 2,90-2,76 (m, 1H), 2,90-2,76 (m, 1H), 2,90-2,76 (m, 1H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 3H), 2,02-1,85 (m, 3H), 1,72 (br d, J=10,3 Гц, 2H), 1,57 (s, 6H), 1,44-1,26 (m, 8H).

Пример 11. Гидрохлорид 2-((2R,6S)-4-(3-(транс-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида

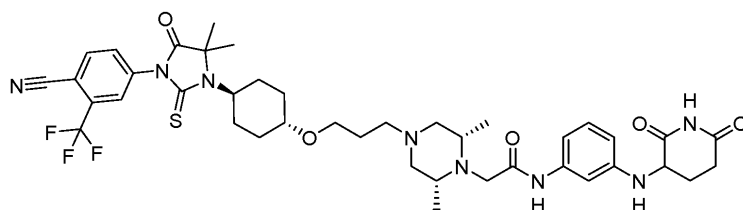


5-(3-(транс-4-(3-Гидроксипропил)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил. К раствору метил-2-((транс-4-(3-гидроксипропил)циклогексил)амино)-2-метилпропаноата (1,47 г, 5,71 ммоль, 1 экв.) и 5-изотиоцианато-3-(трифторметил)пиколинонитрила (1,44 г, 6,28 ммоль, 1,1 экв.) этилацетате (15 мл, 0,38 М) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,21 г, 17,13 ммоль, 3 экв.) и реакционный раствор перемешивали при 80°C. Через 16 ч реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и неочищенный материал очищали стандартными способами с получением 5-(3-(транс-4-(3-гидроксипропил)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (1,80 г, 3,96 ммоль, выход: 69%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 455,0 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,99 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,25 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,80-3,72 (m, 1H), 3,65(t, J=6,4 Гц, 2H), 2,72-2,70 (m, 2H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,63 (s, 6H), 1,58-1,54 (m, 1H), 1,42-1,29 (m, 4H), 1,12-1,02 (m, 2H).

5-(3-(транс-4-(3-Бромпропил)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил. К раствору 5-(3-(транс-4-(3-гидроксипропил)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (1,80 г, 3,96 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (18 мл, 0,22 М) и N,N-диметилфромамида (1,8 мл) медленно добавляли тионилбромид (1,650 г, 7,92 ммоль, 2 экв.) при 0°C. Реакционный раствор перемешивали при 0°C. Через 12 ч реакционный раствор разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×25 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (5-80% этилацетата в гексанах) с получением 5-(3-(транс-4-(3-бромпропил)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (1,75 г, 3,38 ммоль, выход: 85%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 516,9 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,99 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,25 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,80-3,71 (m, 1H), 3,42 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,74-2,72 (m, 2H), 1,96-1,79 (m, 6H), 1,63 (s, 6H), 1,40-1,33 (m, 3H), 1,13-1,04 (m, 2H).

Гидрохлорид 2-((2R,6S)-4-(3-(транс-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида. К раствору 5-(3-(транс-4-(3-бромпропил)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,120 г, 0,232 ммоль, 1 экв.) и гидробромида 2-((2S,6R)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,158 г, 0,350 ммоль, 1,5 экв.) в N,N-диметилформамиде (1 мл, 0,23 М) добавляли одной частью N,N-диизопропилэтиламин (0,2 мл, 1,16 ммоль, 5 экв.) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 50°C. Через 12 ч реакционный раствор разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (4 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали стандартными способами с получением гидрохлорида 2-((2R,6S)-4-(3-(транс-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,129 г, 0,157 ммоль, выход: 68%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 810,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,08 (br s, 1H), 10,80 (s, 1H), 10,64 (br s, 1H), 9,15 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,75 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,12-6,96 (m, 2H), 6,88 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 6,53-6,44 (m, 1H), 6,53-6,44 (m, 1H), 4,32-4,11 (m, 5H), 3,92-3,70 (m, 3H), 3,29 (br s, 2H), 3,06 (br s, 2H), 2,74 (ddd, J=5,1, 12,0, 17,4 Гц, 3H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,09 (td, J=4,1, 8,5 Гц, 1H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,87-1,70 (m, 6H), 1,57 (s, 6H), 1,38 (br d, J=3,0 Гц, 6H), 1,21 (br d, J=7,1 Гц, 4H), 1,16-1,06 (m, 1H), 1,16-1,06 (m, 1H).

Пример 12. Гидрохлорид 2-((2R,6S)-4-(3-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида



4-(4,4-Дииметил-5-оксо-3-(транс-4-(3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропокси)циклогексил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил. К раствору метил-2-метил-2-((транс-4-(3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропокси)циклогексил)амино)пропаноата (5,0 г, 14,0 ммоль, 1 экв.) и 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрила (6,4 г, 28,0 ммоль, 2 экв.) в этилацетате (50 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (4,6 мл, 28,0 ммоль, 2 экв.) и реакционный раствор перемешивали при 90°C. Через 12 ч реакционный раствор концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (10-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением 4-(4,4-диметил-5-оксо-3-(транс-4-(3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропокси)циклогексил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (6,5 г, 11,7 ммоль, выход: 84%) в виде коричневого масла. MS (ESI) масса/заряд 554,4 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,95 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,84 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 4,60-4,58 (m, 1H), 3,84-3,82 (m, 2H), 3,71-3,61 (m, 1H), 3,60-3,52 (m, 2H), 3,50-3,49 (m, 2H), 3,47-3,32 (m, 1H), 2,22-2,20 (m, 2H), 2,19 (d, J=12,0 Гц, 2H), 1,88-1,87 (m, 6H), 1,85-1,84 (m, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,56-1,55 (m, 2H), 1,54-1,35 (m, 2H).

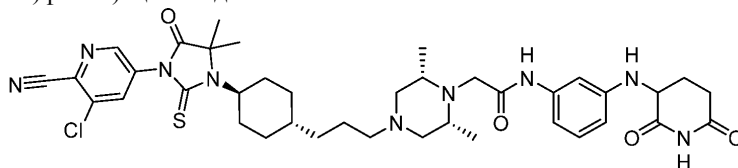
4-(3-(транс-4-(3-Гидроксипропокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил. К раствору 4-(4,4-диметил-5-оксо-3-(транс-4-(3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропокси)циклогексил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (6,5 г, 11,7 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли 1 М водную хлористоводородную кислоту (5,0 мл, 5 ммоль) и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч реакционный раствор разбавляли насыщенным водным бикарбонатом натрия (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 4-(3-(транс-4-(3-гидроксипропокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (5,0 г, 10,7 ммоль, выход: 91%) в виде коричневого масла. MS (ESI) масса/заряд 470,2 [M+1]⁺.

4-(3-(транс-4-(3-Бромпропокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил. К раствору данного 4-(3-(транс-4-(3-гидроксипропокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (5,0 г, 10,7 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (50 мл) и N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли тионилбромид (1,7 мл, 21,3 ммоль, 4 экв.) при 0°C и реакционный раствор постепенно нагревали до комнатной температуры. Через 12 ч реакционный раствор разбавляли насыщенным водным бикарбонатом натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный в результате неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем с получением 4-(3-(транс-4-(3-бромпропокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (5,0 г, 9,4 ммоль, выход: 88%) в виде светло-желтого масла. MS (ESI) масса/заряд 534,1 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,95 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,84 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 3,71-3,61 (m, 1H), 3,60-3,53 (m, 2H), 3,52 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,35-3,32 (m, 1H), 2,21 (d, J=12,0 Гц, 2H), 2,19-2,05 (m, 2H), 1,83 (d, J=12,0 Гц, 2H), 1,65 (s, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,35-1,32 (m, 2H).

Гидрохлорид 2-((2R,6S)-4-(3-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида. К раствору 4-(3-(транс-4-(3-бромпропокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,150 г, 0,280 ммоль, 1 экв.) и 2-((2R,6S)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид (0,158 г, 0,420 ммоль, 1,5 экв.) в N,N-диметилформамиде (3 мл, 0,01 М) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,15 мл, 0,85 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C. Через 12 ч реакционный раствор разбавляли водой (50 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали стандартными способами с получением гидрохлорида 2-((2R,6S)-4-(3-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,058 г, 0,069 ммоль, выход: 25%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 825,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,79 (s, 1H), 8,34 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,19 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=1,6, 8,3 Гц, 1H), 7,12-6,94 (m, 2H), 6,87 (d, J=6,3 Гц, 1H), 6,48 (d, J=5,3 Гц, 1H), 4,37-4,24 (m, 4H), 3,96-3,61 (m, 4H), 3,51 (t, J=5,7 Гц, 2H), 3,26 (t, J=10,6 Гц, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,84-2,56 (m, 4H), 2,09-1,84 (m, 6H), 1,72 (d, J=10,6 Гц,

2H), 1,55 (s, 6H), 1,41-1,23 (m, 8H).

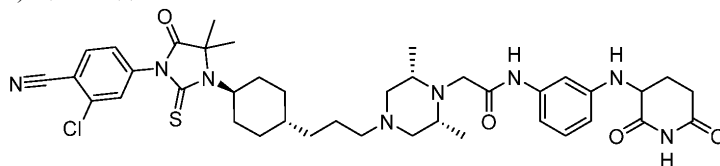
Пример 13. Гидрохлорид 2-((2R,6S)-4-(3-(транс-4-(3-(5-хлор-6-цианопиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида



3-Хлор-5-(3-(транс-4-(3-гидроксипропил)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)пиколинонитрил. К смеси метил-3-хлор-5-изотиоцианато-пиридин-2-карбонитрила (1,600 г, 8,18 ммоль, 1 экв.) и метил-2-((транс-4-(3-гидроксипропил)циклогексил)амино)-2-метилпропаноата (2,320 г, 9 ммоль, 1,1 экв.) в этилацетате (100 мл) добавляли триэтиламин (2,28 мл, 16,36 ммоль, 2 экв.) и реакционный раствор перемешивали при 90°C. Через 6 ч реакционный раствор концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (10-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением 3-хлор-5-(3-(транс-4-(3-гидроксипропил)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)пиколинонитрила (2,000 г, 4,75 ммоль, выход: 58%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 421,2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,67-8,50 (m, 1H), 7,98-7,83 (m, 1H), 3,80-3,48 (m, 4H), 2,75-2,52 (m, 2H), 1,93-1,60 (m, 6H), 1,51-1,28 (m, 3H), 1,27-1,15 (m, 5H), 1,06-0,89 (m, 3H). 5-(3-(транс-4-(3-Бромпропил)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-хлорпиколинонитрил. К раствору 3-хлор-5-(3-(транс-4-(3-гидроксипропил)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)пиколинонитрила (2,000 г, 4,75 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (5 мл, 0,1 М) и N,N-диметилформамида (0,50 мл) добавляли тионилбромид (0,61 мл, 9,5 ммоль, 2 экв.) при 0°C. Реакционный раствор перемешивали при 25°C. После 16 ч pH реакционного раствора корректировали до 8 посредством добавления насыщенного карбоната натрия. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (100 мл×2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (25 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (50-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением 5-(3-(транс-4-(3-бромпропил)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-хлорпиколинонитрила (1,600 г, 3,31 ммоль, выход: 70%) в виде красного твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 483,1 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,73-8,50 (m, 1H), 7,98-7,82 (m, 1H), 3,78-3,65 (m, 1H), 3,37-3,29 (m, 2H), 2,77-2,49 (m, 2H), 1,93-1,80 (m, 4H), 1,57-1,52 (m, 6H), 1,30 (br t, J=5,6 Гц, 3H), 1,08-0,97 (m, 2H).

Гидрохлорид 2-((2R,6S)-4-(3-(транс-4-(3-(5-хлор-6-цианопиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида. К раствору 5-(3-(транс-4-(3-бромпропил)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-хлорпиколинонитрила (0,100 г, 0,210 ммоль, 1 экв.) и гидробромид 2-((2S,6R)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,141 г, 0,310 ммоль, 1,5 экв.) в N,N-диметилформамиде (3 мл, 0,07 М) добавляли одной частью N,N-диизопропилэтиламин (0,18 мл, 1,03 ммоль, 5 экв.) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 50°C. Через 12 ч реакционную смесь разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (4×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали стандартными способами с получением гидрохлорида 2-((2R,6S)-4-(3-(транс-4-(3-(5-хлор-6-цианопиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,073 г, 0,094 ммоль, выход: 45%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 776,4 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,24-11,28 (m, 1H), 10,79 (s, 1H), 10,43 (br s, 1H), 8,82 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,53 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,85 (brd, J=7,9 Гц, 1H), 6,47 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 4,27 (br dd, J=4,8, 11,3 Гц, 1H), 4,23-4,14 (m, 2H), 3,75 (br s, 6H), 3,21 (br s, 2H), 3,05 (br s, 2H), 2,74 (ddd, J=5,3, 12,0, 17,4 Гц, 3H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,09 (td, J=4,3, 8,7 Гц, 1H), 1,97-1,66 (m, 7H), 1,55 (s, 6H), 1,34 (br s, 6H), 1,22 (br s, 3H), 1,09 (q, J=11,0 Гц, 2H).

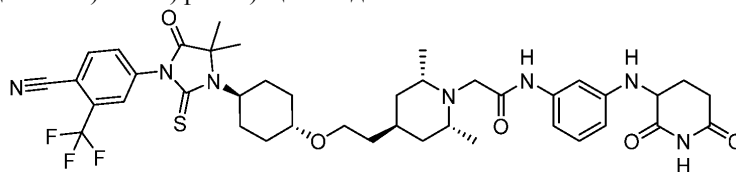
Пример 14. Гидрохлорид 2-((2S,6R)-4-(3-(транс-4-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида



2-Хлор-4-(3-(транс-4-(3-гидроксипропил)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)бензонитрил. К раствору метил-2-((транс-4-(3-гидроксипропил)циклогексил)амино)-2-метилпропаноата (1,31 г, 5,1 ммоль, 1 экв.) и 2-хлор-4-изотиоцианатобензонитрила (1,08 г, 5,57 ммоль, 1,1 экв.) в этилацетате (25 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,51 мл, 15,18 ммоль, 3 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 80°C. Через 18 ч реакционный раствор концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (15-50% этилацетат в петролейном эфире) с получением 2-хлор-4-(3-(транс-4-(3-гидроксипропил)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-бензонитрила (1,26 г, 3,01 ммоль, выход: 59%) в виде коричневого масла. MS (ESI) масса/заряд 420,1 [M+1]⁺.

4-(3-(транс-4-(3-Бромпропил)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-хлорбензонитрил. К раствору 2-хлор-4-(3-(транс-4-(3-гидроксипропил)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)бензонитрила (1,26 г, 3,01 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,30 мл) и дихлорметане (3 мл) медленно добавляли тионилбромид (1,88 г, 9,03 ммоль, 3 экв.) при 0°C. Через 12 ч реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (15-30% этилацетата в петролейном эфире) с получением 4-(3-(транс-4-(3-бромпропил)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-хлорбензонитрила (1,21 г, 2,50 ммоль, выход: 83%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,79 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,43 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,70 (s, 2H), 1,94-1,82 (m, 6H), 1,59 (s, 6H), 1,39-1,36 (m, 3H), 1,12-1,03 (m, 2H). Гидрохлорид 2-((2S,6R)-4-(3-(транс-4-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида. К раствору 4-(3-(транс-4-(3-бромпропил)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-хлорбензонитрила (0,100 г, 0,210 ммоль) и гидробромида 2-((2S,6R)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,141 г, 0,310 ммоль, 1,5 экв.) в N,N-диметилформамиде (4 мл) добавляли одной частью N,N-диизопропилэтиламин (0,18 мл, 1,04 ммоль, 5 экв.) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 50°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (4×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали стандартными способами с получением гидрохлорида 2-((2S,6R)-4-(3-(транс-4-(3-(3-хлор-4-цианофенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,083 г, 0,106 ммоль, выход: 51%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 775,6 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,30-11,70 (m, 1H), 10,80 (s, 1H), 10,59 (br s, 1H), 8,13 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,92 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=1,9, 8,4 Гц, 1H), 7,09-7,02 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,87 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 6,48 (dd, J=1,5, 8,2 Гц, 1H), 4,28 (br dd, J=4,8, 11,3 Гц, 1H), 4,01-3,58 (m, 7H), 3,27 (br s, 2H), 3,05 (br s, 2H), 2,84-2,65 (m, 3H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,09 (td, J=4,3, 8,7 Гц, 1H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,87-1,67 (m, 6H), 1,53 (s, 6H), 1,37 (br d, J=4,4 Гц, 6H), 1,22 (br s, 3H), 1,15-1,02 (m, 2H).

Пример 15. Гидрохлорид 2-((2R,4s,6S)-4-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида



(2S,6R)-1-Бензил-2,6-диметилпиперидин-4-он. К раствору 3-оксопентандиовой кислоты (100,0 г, 684,5 ммоль, 1 экв.) в воде (200 мл) добавляли ацетальдегид (150,8 г, 1368,9 ммоль, 2 экв.) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 20 мин и затем охлаждали до 0°C и добавляли по каплям фенилметанамин (74,61 мл, 684,5 ммоль, 1 экв.). Реакционному раствору обеспечивали нагревание до комнатной температуры и его перемешивали в течение 48 ч. Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом объемом 3000 мл (1000 мл×3) и объединенные органические слои промывали солевым раствором 500 мл. Органические слои высушивали безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем с получением (2S,6R)-1-бензил-2,6-диметилпиперидин-4-она (27,70 г, 127,5 ммоль, выход: 19%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,42 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,37-7,29 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,17-3,09 (qd, J=6,4, 13,2 Гц, 2H), 2,42-2,28 (m, 4H), 1,16 (d, J=6,4 Гц, 6H).

Этил-2-((2R,6S)-1-бензил-2,6-диметилпиперидин-4-илиден)ацетат. К раствору гидрида натрия (8,283 г, 207,1 ммоль, 1,5 экв.) в THF (50 мл) добавляли по каплям этил-2-(диэтоксифосфорил)ацетат (40,23 г, 179,5 ммоль, 1,3 экв.) в THF (100 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. (2S,6R)-1-Бензил-2,6-диметилпиперидин-4-он (30,00 г, 138,1 ммоль, 1 экв.) в THF (200 мл) добавляли по

каплям к вышеуказанному раствору и реакционный раствор нагревали до комнатной температуры. Через 12 ч реакционный раствор нейтрализовали посредством добавления насыщенного раствора хлорида аммония и выливали в ледяную воду (200 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (300 мл), высушивали безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством флеш-хроматографии на силикагеле (2,0% этилацетата в петролейном эфире) (петролейный эфир:этилацетат = 3:1, Rf: 0,65), а затем повторно очищали посредством полупрепаративной HPLC с обращенной фазой (55-85% ацетонитрил + 0,05% гидроксида аммония в воде, в течение 20 мин). Собранную фракцию концентрировали и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (300 мл), высушивали безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением этил-2-((2R,6S)-1-бензил-2,6-диметилпиперидин-4-илиден)ацетата (11,7 г, 40,7 ммоль, выход: 30%) в виде желтого масла. MS (ESI) масса/заряд 288,2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,4-7,35 (m, 2H), 7,30 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,26-7,16 (m, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,15 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,57 (dd, J=2,8, 14,0 Гц, 1H), 2,84-2,62 (m, 2H), 2,29-2,08 (m, 3H), 1,33-1,23 (m, 3H), 1,14 (dd, J=6,4, 16,4 Гц, 6H).

трет-Бутил-(2S,6R)-4-(2-этокси-2-оксоэтил)-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксилат. К раствору этил-2-((2R,6S)-1-бензил-2,6-диметилпиперидин-4-илиден)ацетата (5,300 г, 18,44 ммоль, 1 экв.) и ди-трет-бутилдикарбоната (6,037 г, 27,66 ммоль, 1,5 экв.) в THF (80 мл, 0,23 M) добавляли 10% палладий на угле (1,500 г, 1,84 ммоль, 10 моль%) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч в атмосфере водорода (50 psi). Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флеш-хроматографии на силикагеле (1% этилацетата в петролейном эфире, петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением трет-бутил-(2S,6R)-4-(2-этокси-2-оксоэтил)-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксилата (2,630 г, 8,784 ммоль, выход: 48%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,26 (s, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,17-4,10 (m, 2H), 2,26-2,18 (m, 2H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,99-1,84 (m, 1H), 1,66-1,55 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,36-1,29 (m, 1H), 1,29-1,25 (m, 3H), 1,24-1,19 (m, 6H), 1,15-1,02 (m, 2H).

трет-Бутил-(2S,6R)-4-(2-гидроксиэтил)-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксилат. К раствору алюмогидрида лития (0,500 г, 13,18 ммоль, 1,5 экв.) в THF (10 мл) добавляли раствор трет-бутил-(2S,6R)-4-(2-этокси-2-оксоэтил)-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксилата (2,630 г, 8,780 ммоль, 1 экв.) в THF (40 мл) при 0°C. Реакционный раствор медленно нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакционный раствор гасили посредством добавления воды, 0,5 мл, 15% раствора гидроксида натрия (1 мл) и воды, 1,5 мл. Взвесь перемешивали в течение 0,5 ч, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал разбавляли водой, 100 мл, и экстрагировали этилацетатом, 100 мл×3. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, 100 мл, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (20% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-(2S,6R)-4-(2-гидроксиэтил)-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксилата (2,180 г, 8,470 ммоль, выход: 96%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,40-4,25 (m, 1H), 4,24-4,07 (m, 1H), 3,77-3,65 (m, 2H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,68-1,56 (m, 2H), 1,55-1,49 (m, 2H), 1,49-1,42 (m, 9H), 1,33-1,26 (m, 1H), 1,25-1,17 (m, 6H), 1,05 (m, 1H).

трет-Бутил-(2S,6R)-4-(2-бромэтил)-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(2S,6R)-4-(2-гидроксиэтил)-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксилата (2,180 г, 8,470 ммоль, 1 экв.) и трифенилфосфина (3,332 г, 12,71 ммоль, 1,5 экв.) в дихлорметане (40 мл, 0,21 M). К реакционному раствору добавляли тетрабромид углерода (4,214 г, 12,71 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C. Обеспечивали медленное нагревание реакционной смеси до комнатной температуры. Через 2 ч реакционный раствор выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия (100 мл) и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (1% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-(2S,6R)-4-(2-бромэтил)-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксилата (2,160 г, 6,744 ммоль, выход: 80%) в виде прозрачного, бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,45-4,27 (m, 1H), 4,26-4,06 (m, 1H), 3,51-3,29 (m, 2H), 2,18-1,96 (m, 2H), 1,89-1,75 (m, 2H), 1,73-1,53 (m, 2H), 1,48-1,39 (m, 9H), 1,33-1,25 (m, 1H), 1,24-1,19 (m, 6H), 1,13-0,97 (m, 1H).

трет-Бутил-(2R,6S)-4-(2-((транс-4-(добензиламино)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксилат. К раствору даранс-4-(добензиламино)циклогексанола (12,18 г, 41,22 ммоль, 2 экв.) и трет-бутил-(2S,6R)-4-(2-бромэтил)-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксилата (6,600 г, 20,61 ммоль, 1 экв.) в ксилоле (120 мл, 0,17 M) добавляли гидроксид калия (5,318 г, 94,80 ммоль, 4,6 экв.) и бромид тетрабутиламония (1,328 г, 4,120 ммоль, 0,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 30°C. Через 24 ч реакционный раствор разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×250 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (150 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (2,5-3% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-

(2R,6S)-4-(2-((транс-4-(добензиламино)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксилата (2,800 г, 5,236 ммоль, выход: 25%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,42-7,33 (m, 4H), 7,33-7,27 (m, 4H), 7,24-7,17 (m, 2H), 4,36-4,23 (m, 2H), 4,22 - 4,15 (m, 1H), 3,62 (s, 4H), 3,48 (t, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,19-3,06 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,09-2,04 (m, 3H), 2,01-1,86 (m, 3H), 1,63-1,59 (m, 1H), 1,57-1,51 (m, 2H), 1,47-1,46 (m, 9H), 1,43-1,33 (m, 2H), 1,28-1,24 (m, 2H), 1,21 (s, 2H), 1,17 (d, $J=7,0$ Гц, 6H), 1,14-1,08 (m, 1H), 1,07-0,92 (m, 1H).

трет-Бутил-(2R,6S)-4-(2-((транс-4-аминоциклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(2R,6S)-4-(2-((транс-4-(добензиламино)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксилата (2,800 г, 5,240 ммоль, 1 экв.) в метаноле (60 мл) добавляли палладий на угле (2,000 г) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч в атмосфере водорода (15 psi). Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-(2R,6S)-4-(2-((транс-4-аминоциклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксилата (1,837 г, 5,180 ммоль, выход: 98%) в виде желтого масла, которое переносили без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4,23-4,08 (m, 2H), 4,08-3,93 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,18-3,04 (m, 1H), 2,55-2,51 (m, 2H), 2,49 (br s, 1H), 2,05-1,83 (m, 4H), 1,82-1,68 (m, 2H), 1,67-1,47 (m, 2H), 1,46-1,32 (m, 16H), 1,29-1,15 (m, 2H), 1,15-1,07 (m, 9H), 1,07-0,87 (m, 3H). трет-Бутил(2S,6R)-4-(2-((транс-4-(1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(2R,6S)-4-(2-((транс-4-аминоциклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксилата (1,837 г, 5,180 ммоль, 1 экв.) в ацетонитриле (10 мл, 0,5 М) добавляли йодид калия (0,086 г, 0,520 ммоль, 10 моль%), карбонат калия (2,148 г, 15,54 ммоль, 3 экв.) и метил-2-бром-2-метилпропаноат (3,75 мл, 25,91 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 110°C. Через 48 ч реакционный раствор фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-(2S,6R)-4-(2-((транс-4-(1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксилата (2,400 г, 5,279 ммоль, неочищенное вещество) в виде желтого масла, которое переносили без дополнительной очистки. MS (ESI) масса/заряд 455,5 $[\text{M}+1]^+$.

трет-Бутил-(2R,4s,6S)-4-(2-((трет-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксилат и трет-бутил-(2R,4r,6S)-4-(2-(((1r,4R)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил-(2S,6R)-4-(2-((транс-4-(1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксилата (2,160 г, 4,750 ммоль, 1 экв.) и 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрила (1,084 г, 4,750 ммоль, 1 экв.) в этилацетате (10 мл, 0,47 М) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,660 мл, 9,500 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C. Через 12 ч реакционный раствор разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле с получением смеси диастереомеров, которую разделяли посредством SFC (DAICEL CHIRAL PAK IG: 250 мм * 30 мм, 10 мкм, 20% метанола + 0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) с получением трет-бутил-(2R,4s,6S)-4-(2-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксилата (1,060 г, 1,629 ммоль, выход: 34%) и трет-бутил-(2R,4r,6S)-4-(2-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксилата (0,360 г, 0,553 ммоль, выход: 12%). трет-Бутил-(2R,4s,6S)-4-(2-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксилат: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,95 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,72 (dd, $J=2,0, 8,0$ Гц, 1H), 4,38-4,22 (m, 2H), 3,72-3,59 (m, 1H), 3,54 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,37-3,24 (m, 1H), 3,03-2,75 (m, 2H), 2,21 (br d, $J=12,4$ Гц, 2H), 2,03-1,90 (m, 1H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,61 (s, 6H), 1,58 (m, 2H), 1,54-1,48 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,40-1,26 (m, 4H), 1,19 (d, $J=7,2$ Гц, 6H). трет-Бутил-(2R,4r,6S)-4-(2-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксилат: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,95 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,72 (dd, $J=2,0, 8,4$ Гц, 1H), 4,28-4,10 (m, 2H), 3,76-3,58 (m, 1H), 3,49 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,03-2,76 (m, 2H), 2,19 (br d, $J=12,0$ Гц, 2H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,89-1,76 (m, 2H), 1,61 (s, 6H), 1,52 (br t, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,40-1,25 (m, 3H), 1,22 (d, $J=6,8$ Гц, 6H), 1,03 (m, 2H).

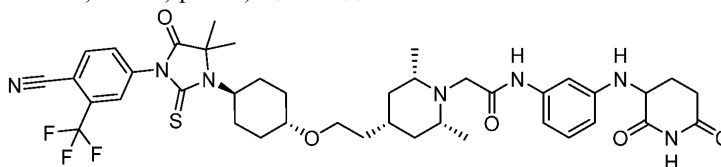
4-(3-(транс-4-(2-((2R,4s,6S)-2,6-Диметилпиперидин-4-ил)этокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил. К раствору трет-бутил-(2R,4s,6S)-4-(2-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксилата (1,060 г, 1,630 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (5 мл) добавляли 4 М хлористоводородную кислоту в 1,4-диоксане (20 мл, 80,00 ммоль) и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч реакционный раствор концентрировали. Полученное желтое твердое вещество поглощали насыщенным водным бикарбонатом натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раство-

ром (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 4-(3-(транс-4-(2-((2R,4s,6S)-2,6-диметилпиперидин-4-ил)этокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,920 г, 1,67 ммоль, выход 99%) в виде желтого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. MS (ESI) масса/заряд 551,4 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,95 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,84 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,72 (dd, J=2,0, 8,0 Гц, 1H), 3,74-3,59 (m, 1H), 3,51 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,31 (m, 1H), 2,92 (m, 4H), 2,20 (br d, J=12,0 Гц, 2H), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,82 (br d, J=12,0 Гц, 2H), 1,70 (q, J=6,8 Гц, 2H), 1,64-1,56 (s, 6H), 1,51 (br d, J=12,8 Гц, 2H), 1,40-1,27 (m, 4H), 1,09 (br d, J=6,0 Гц, 6H).

2-Хлор-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-метил-1H-индазол-7-ил)ацетамид. К раствору 3-(7-амино-1-метил-1H-индазол-3-ил)пиперидин-2,6-диона (1,000 г, 3,870 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (20 мл, 0,2 М) одной порцией добавляли триэтиламин (1,62 мл, 11,62 ммоль, 3 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (0,46 мл, 5,810 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Через 2 ч реакционный раствор разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (4×40 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетата в дихлорметане) с получением 2-хлор-N-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-метил-1H-индазол-7-ил)ацетамида (0,750 г, 2,240 ммоль, выход 58%) в виде серого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 335,1 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,91 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 7,65 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,18-7,08 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,21 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,71-2,61 (m, 2H), 2,43-2,32 (m, 1H), 2,21-2,14 (m, 1H).

Гидрохлорид 2-((2R,4s,6S)-4-(2-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида. К раствору 4-(3-(транс-4-(2-((2S,4s,6R)-2,6-диметилпиперидин-4-ил)этокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,100 г, 0,180 ммоль, 1 экв.) и 2-хлор-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,081 г, 0,270 ммоль, 1,5 экв.) в N,N-диметилформамиде (2 мл, 0,1 М) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,16 мл, 0,910 ммоль, 5 экв.) и йодид натрия (0,027 г, 0,180 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C. Через 13 ч реакционный раствор разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный материал очищали стандартными способами с получением гидрохлорида 2-((2R,4s,6S)-4-(2-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,081 г, 0,099 ммоль, выход 55%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 810,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,91 (s, 1H), 10,80 (d, J=4,0 Гц, 1H), 10,60 (s, 1H), 10,17-9,89 (m, 1H), 9,04 (br s, 1H), 8,33 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,96 (dd, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,12-6,95 (m, 2H), 6,86 (t, J=6,8 Гц, 1H), 6,56-6,39 (m, 1H), 4,27 (dd, J=5,2, 11,6 Гц, 1H), 4,23-4,18 (m, 1H), 4,15 (br d, J=3,6 Гц, 1H), 3,81-3,68 (m, 3H), 3,62-3,54 (m, 1H), 3,48 (br t, J=6,0 Гц, 2H), 3,22 (m, 1H), 2,94-2,75 (m, 2H), 2,75-2,68 (m, 1H), 2,65-2,54 (m, 1H), 2,15-2,01 (m, 3H), 2,01-1,84 (m, 3H), 1,79-1,60 (m, 6H), 1,54 (d, J=1,2 Гц, 6H), 1,39-1,33 (m, 3H), 1,33-1,23 (m, 2H), 1,19 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 16: гидрохлорид 2-((2R,4r,6S)-4-(2-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида

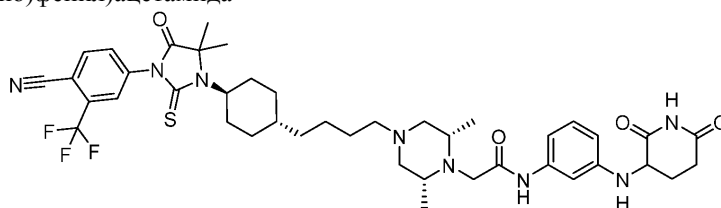


4-(3-(транс-4-(2-((2R,4r,6S)-2,6-Диметилпиперидин-4-ил)этокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил. К раствору трет-бутил-(2R,4r,6S)-4-(2-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксилата (0,360 г, 0,550 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (3 мл, 0,12 М) добавляли 4 М хлористоводородную кислоту в 1,4-диоксане (12 мл, 48 ммоль) и реакционный раствор перемешивали при 15°C. Через 14 ч реакционный раствор концентрировали. Полученное твердое вещество разбавляли насыщенным раствором бикарбоната (20 мл) до pH 8-9 и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 4-(3-(транс-4-(2-((2R,4r,6S)-2,6-диметилпиперидин-4-ил)этокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,330 г, 0,56 ммоль) в виде желтого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. MS (ESI) масса/заряд 551,4 [M+1]⁺;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,95 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,72 (dd, $J=2,0, 8,4$ Гц, 1H), 3,73-3,59 (m, 1H), 3,52 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,03-2,80 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,20 (br d, $J=12,4$ Гц, 2H), 1,82 (br d, $J=11,6$ Гц, 2H), 1,68 (br d, $J=13,2$ Гц, 2H), 1,61 (s, 6H), 1,54-1,48 (m, 2H), 1,41-1,27 (m, 3H), 1,14 (br d, $J=6,4$ Гц, 6H), 0,92-0,76 (m, 2H).

Гидрохлорид 2-((2R,4r,6S)-4-(2-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида. К раствору 4-(3-(транс-4-(2-((2S,4r,6R)-2,6-диметилпиперидин-4-ил)этоксид)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,060 г, 0,110 ммоль, 1 экв.) и 2-хлор-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,048 г, 0,160 ммоль, 1,5 экв.) в N,N-диметилформамиде (1 мл, 0,11 М) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,09 мл, 0,540 ммоль, 5 экв.) и йодид натрия (0,016 г, 0,110 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C. Через 12 ч реакционный раствор разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный материал очищали стандартными способами с получением гидрохлорида 2-((2R,4r,6S)-4-(2-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,041 г, 0,0498 ммоль, выход 46%). MS (ESI) масса/заряд 810,3 $[\text{M}+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 10,67-10,31 (m, 1H), 9,67-9,38 (m, 1H), 9,06 (br s, 1H), 8,33 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,96 (dd, $J=1,6, 8,4$ Гц, 1H), 7,10-7,00 (m, 1H), 6,99-6,89 (m, 1H), 6,83 (br d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,47 (m, 1H), 4,30-4,22 (m, 1H), 4,21-4,15 (m, 1H), 4,09-4,02 (m, 1H), 3,90-3,79 (m, 2H), 3,53-3,42 (m, 4H), 3,28-3,17 (m, 1H), 2,90-2,68 (m, 3H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 3H), 1,99-1,79 (m, 3H), 1,78-1,64 (m, 3H), 1,58-1,50 (m, 6H), 1,49-1,36 (m, 3H), 1,34 (br d, $J=5,2$ Гц, 3H), 1,30-1,22 (m, 1H), 1,20 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,15-1,06 (m, 1H).

Пример 17: гидрохлорид 2-((2R,6S)-4-(4-(транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)бутил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида



трет-Бутил-(транс-4-(2-(метокси(метил)амино)-2-оксоэтил)циклогексил)карбамат. К раствору 2-(транс-4-(трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)уксусной кислоты (2,000 г, 7,770 ммоль, 1 экв.) и гидрохлорида N,O-диметилгидроксиламина (0,830 г, 8,550 ммоль, 1,1 экв.) в N,N-диметилформамиде (20 мл, 0,38 М) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (6,94 мл, 38,86 ммоль) и НАТУ (4,430 г, 11,66 ммоль, 5 экв.) и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 12 ч реакционный раствор разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×60 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0-30% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-(транс-4-(2-(метокси(метил)амино)-2-оксоэтил)циклогексил)карбамата (2,200 г, 7,323 ммоль, выход 94%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,41 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,37 (s, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,31-2,29 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,04-1,97 (m, 2H), 1,85-1,79 (m, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,18-1,02 (m, 4H). трет-Бутил-(транс-4-(2-оксоэтил)циклогексил)карбамат. К раствору трет-бутил-(транс-4-(2-(метокси(метил)амино)-2-оксоэтил)циклогексил)карбамата (2,2 г, 7,320 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (10 мл) добавляли 70% раствор бис(2-метоксиэтоксид)алюмогидрида натрия в толуоле (4,08 мл, 14,65 ммоль, 2 экв.) при 0°C. После перемешивания в течение 2 ч реакционный раствор разбавляли водой (20 мл) и насыщенным водным хлоридом аммония (10 мл). Раствор экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл), объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученное неочищенное масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0-25% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-(транс-4-(2-оксоэтил)циклогексил)карбамата (1,450 г, 6,008 ммоль, выход 82%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,65-9,64 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,69-6,64 (m, 1H), 3,19-3,13 (m, 1H), 2,55-2,52 (m, 1H), 2,29-2,27 (m, 2H), 1,75-1,64 (m, 5H), 1,36 (s, 9H), 1,17-1,08 (m, 2H), 1,06-0,83 (m, 2H). Этил-(E)-4-(транс-4-(трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)бут-2-еноат. К раствору трет-бутил-(транс-4-(2-оксоэтил)циклогексил)карбамата (1,450 г, 6,010 ммоль, 1 экв.) в толуоле (10 мл, 0,6 М) добавляли этил-2-(трифенилфосфоранилиден)ацетат (2,300 г, 6,610 ммоль, 1,1 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 80°C. Через 12 ч реакционный раствор концентрировали и полученный неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0-20% этилацетата в гексанах) с получением этил-(E)-4-(транс-4-(трет-бутоксикарбо-

нил)амино)циклогексил)бут-2-еноата (0,890 г, 2,858 ммоль, выход 48%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,95-6,88 (m, 1H), 5,82-5,78 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,24-4,14 (m, 2H), 3,37 (s, 1H), 2,12-2,08 (m, 2H), 2,05-1,99 (m, 2H), 1,79-1,76 (m, 2H), 1,46-1,36 (m, 10H), 1,31-1,27 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,13-0,99 (m, 4H). трет-Бутил-(транс-4-(4-гидроксибутил)циклогексил)карбамат. К раствору боргидрида натрия (0,811 г, 21,43 ммоль, 7,5 экв.) в этаноле (16 мл) и THF (16 мл) добавляли безводный хлорид лития (0,900 г, 21,43 ммоль, 7,5 экв.) при 0°C и раствор перемешивали в течение 10 мин. К реакционному раствору добавляли раствор этил-(Е)-4-(транс-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)бут-2-еноата (0,890 г, 2,860 ммоль, 1 экв.) в THF (8 мл) и реакционный раствор перемешивали при 15°C. Через 12 ч реакционный раствор гасили посредством медленного добавления 1 М водной хлористоводородной кислоты (10 мл) и раствор экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0-25% этилацетата в гексанах) с получением трет-бутил-(транс-4-(4-гидроксибутил)циклогексил)карбамата (0,750 г, 2,763 ммоль, выход 96%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,37 (s, 1H), 3,66-3,62 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,36 (s, 1H), 2,00-1,98 (m, 2H), 1,78-1,75 (m, 2H), 1,58-1,51 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,40-1,32 (m, 2H), 1,28-1,14 (m, 4H), 1,08-0,94 (m, 4H).

4-(транс-4-Аминоциклогексил)бутан-1-ол. К раствору трет-бутил-(транс-4-(4-гидроксибутил)циклогексил)карбамата (0,750 г, 2,760 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (2 мл) добавляли 4 М хлористоводородную кислоту в 1,4-диоксане (4 мл, 16 ммоль, 5,8 экв.) и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 12 ч реакционный раствор концентрировали с удалением органических растворителей, а затем разбавляли насыщенным бикарбонатом натрия (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 4-(транс-4-аминоциклогексил)бутан-1-ола (0,410 г, 2,394 ммоль, выход 87%) в виде белого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,62-3,59 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,61-2,54 (m, 1H), 1,85-1,81 (m, 2H), 1,75-1,72 (m, 2H), 1,56-1,49 (m, 4H), 1,39-1,31 (m, 2H), 1,25-1,12 (m, 3H), 1,10-1,00 (m, 2H), 0,97-0,87 (m, 2H). Метил-2-((транс-4-(4-гидроксибутил)циклогексил)амино)-2-метилпропаноат. К раствору метил-2-бром-2-метилпропаноата (1,733 г, 9,570 ммоль, 4 экв.) и 4-(транс-4-аминоциклогексил)бутан-1-ола (0,410 г, 2,390 ммоль, 1 экв.) в ацетонитриле (3 мл) добавляли карбонат калия (0,993 г, 7,180 ммоль, 3 экв.) и йодид натрия (0,072 г, 0,480 ммоль, 0,2 экв.) и реакционный раствор перемешивали при 80°C. Через 12 ч реакционный раствор разбавляли этилацетатом, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного метил-2-((транс-4-(4-гидроксибутил)циклогексил)амино)-2-метилпропаноата (1,000 г, неочищенное вещество) в виде коричневого масла. MS (ESI) масса/заряд 272,3 $[\text{M}+1]^+$.

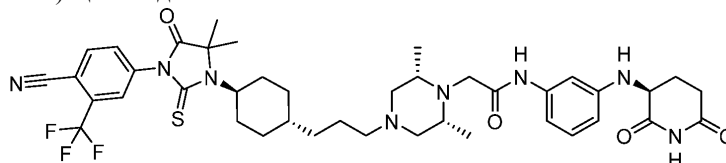
4-(3-(транс-4-(4-Гидроксибутил)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил. К раствору метил-2-((транс-4-(4-гидроксибутил)циклогексил)амино)-2-метилпропаноата (1,000 г, 2,320 ммоль, 1 экв.) и 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрила (0,556 г, 2,440 ммоль, 1,1 экв.) в этилацетате (12 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,15 мл, 6,960 ммоль, 3 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 80°C. Через 3 ч реакционный раствор разбавляли этилацетатом (20 мл) и концентрировали. Полученное неочищенное масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0-35% этилацетата в петролейном эфире) с получением 4-(3-(транс-4-(4-гидроксибутил)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,360 г, 0,736 ммоль, выход 32%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 468,1 $[\text{M}+1]^+$.

4-(3-(транс-4-(4-Бромбутил)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил. К раствору 4-(3-(транс-4-(4-гидроксибутил)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,360 г, 0,770 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (3 мл) добавляли N,N-диметилформамид (0,30 мл) и тионилбромид (0,400 г, 1,920 ммоль, 2,5 экв.) и реакционный раствор перемешивали при 15°C. Через 12 ч реакционный раствор концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0-20% этилацетата в петролейном эфире) с получением 4-(3-(транс-4-(4-бромбутил)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,280 г, 0,517 ммоль, выход 67%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 530,0 $[\text{M}+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,96-7,94 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,86-7,85 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,75-7,72 (d, $J=8,4$, 1,6 Гц, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,45-3,41 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,69 (s, 2H), 1,95-1,92 (m, 2H), 1,88-1,83 (m, 4H), 1,61 (s, 6H), 1,50-1,44 (m, 2H), 1,36-1,34 (m, 1H), 1,27-1,25 (m, 2H), 1,11-1,01 (m, 2H).

Гидрохлорид 2-((2R,6S)-4-(4-(транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)бутил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида. К раствору 4-(3-(транс-4-(4-бромбутил)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,075 г, 0,140 ммоль, 1 экв.) и гидробромида 2-((2S,6R)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,084 г, 0,180 ммоль, 1,3 экв.) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли N,N-

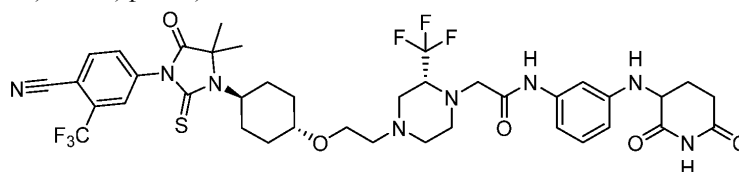
диизопропилэтиламин (0,12 мл, 0,710 ммоль, 5 экв.) и реакционный раствор перемешивали при 50°C. Через 12 ч реакционный раствор разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали смесью дихлорметан/метанол 20:1 (3×15 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали стандартными способами с получением гидрохлорида 2-((2R,6S)-4-(4-(транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)бутил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,034 г, 0,041 ммоль, выход 29%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 823,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,79 (s, 1H), 8,35-8,33 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,99-7,97 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,84 - 6,82 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,46-6,44 (m, 1H), 4,29-4,25 (m, 1H), 3,95-3,72 (m, 8H), 3,04 (m, 4H), 2,79-1,71 (m, 2H), 2,62-2,58 (m, 1H), 2,12-2,08 (m, 1H), 1,95-1,89 (m, 1H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,74-1,71 (m, 4H), 1,55 (s, 6H), 1,33-1,24 (m, 11H), 1,13-1,07 (m, 2H).

Пример 18: 2-((2R,6S)-4-(3-(транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид



2-((2R,6S)-4-(3-(транс-4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид. Во флакон объемом 2 драхмы, содержащий 2-((2R,6S)-4-(3-(транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)уксусную кислоту (200 мг, 0,33 ммоль) и (S)-3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-дион (93,8 мг, 0,43 ммоль, 1,3 экв.), добавляли N,N-диметилформаид (1,65 мл, 0,2 М) и перемешивали до растворения всех твердых веществ. Добавляли 1-метилимидазол (0,26 мл, 3,29 ммоль, 10 экв.), затем гексафторфосфат(V) N-(хлор(диметиламино)метил)N-метилметанамин (138,5 мг, 0,49 ммоль, 1,5 экв.) и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 20 мин реакционный раствор разбавляли с помощью DMSO до общего объема 4 мл, фильтровали и очищали стандартными способами с получением 2-((2R,6S)-4-(3-(транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (62 мг, 0,076 ммоль, выход 23%). MS (ESI) масса/заряд 809,4 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,77 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,34 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,20 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=1,7, 8,3 Гц, 1H), 7,08-6,95 (m, 2H), 6,81-6,77 (m, 1H), 6,40 (dd, J=1,7, 8,1 Гц, 1H), 5,90 (d, J=7,9 Гц, 1H), 4,35-4,22 (m, 1H), 3,90-3,72 (m, 1H), 3,20 (s, 2H), 2,82-2,54 (m, 8H), 2,26-2,17 (m, 2H), 1,96-1,68 (m, 7H), 1,55 (s, 6H), 1,51-1,38 (m, 2H), 1,30-1,03 (m, 5H), 0,98 (d, J=6,1 Гц, 6H).

Пример 19: гидрохлорид 2-((R)-4-(2-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида



трет-Бутил-(R)-4-(2-метокси-2-оксоэтил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилат. Во флакон объемом 40 мл добавляли трет-бутил-(R)-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилат (0,5 г, 1,97 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0,69 мл, 3,93 ммоль, 2 экв.), метилбромацетат (1,09 мл, 11,8 ммоль, 6 экв.) и THF (20 мл, 0,1 М). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 18 раствор разбавляли с помощью 100 мл этилацетата и 100 мл воды. Органический слой удаляли и водный слой экстрагировали с помощью 2×50 мл этилацетата. Затем объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (1-50% этилацетата в гексанах) с получением трет-бутил-(R)-4-(2-метокси-2-оксоэтил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилата (0,557 г, 1,71 ммоль, выход 88%) в виде желтого масла. MS (ESI) масса/заряд 227 [M-99]⁺.

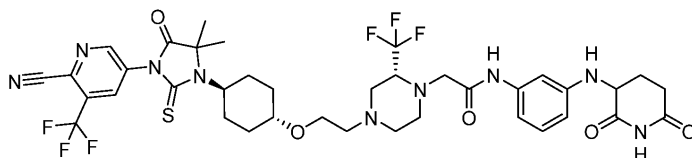
Метил-(R)-2-(2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетат. трет-Бутил-(R)-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилат (250 мг, 0,7 ммоль) и трифторуксусную кислоту (0,58 мл, 7,6 ммоль, 10 экв.) объединяли в дихлорметане (7,6 мл, 1 М) и перемешивали при комнатной температуре в скнтилляционном флаконе с завинчивающейся крышкой. Через 1 ч раствор концентрировали метил-(R)-2-(2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетата (255 мг, 0,75 ммоль, выход 98%) в виде желтого масла, которое переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. MS (ESI) масса/заряд 227 [M+1]⁺.

Метил-2-((R)-4-(2-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетат. Во флакон объемом 1 драхма, содержащий 4-(3-(транс-4-(2-бромэтокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (0,5 г, 0,96 ммоль, 1 экв.), метил-(S)-2-(2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетат (0,33 г, 0,96 ммоль, 1 экв.) и йодид натрия (2,7 мг, 0,02 ммоль, 0,1 экв.), добавляли ацетонитрил (5 мл), затем N,N-диизопропилэтиламин (0,8 мл, 4,82 ммоль, 5 экв.). Реакционный флакон нагревали с перемешиванием до 60°C. Через 16 ч реакционный раствор разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали насыщенным водным хлоридом натрия (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетата в гексане) с получением метил-2-((R)-4-(2-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетата (0,6 г, 0,89 ммоль, выход 91%). MS (ESI) масса/заряд 664,2 [M+1]⁺.

2-((R)-4-(2-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)уксусная кислота. К охлажденному раствору метил-2-((R)-4-(2-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетата (0,6 г, 0,9 ммоль, 1 экв.) в смеси тетрагидрофуран/метанол/вода (3:1:1, 5 мл) одной порцией добавляли моногидрат гидроксида лития (0,58 г, 1,3 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 3 ч реакционный раствор разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью 10% метанола в дихлорметане (4×50 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 2-((R)-4-(2-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)уксусной кислоты (0,33 г, 0,46 ммоль, выход 51%), которую переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. MS (ESI) масса/заряд 650,2 [M+1]⁺.

Гидрохлорид 2-((R)-4-(2-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида. Во флакон объемом 2 драхмы, содержащий 2-((R)-4-(2-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)уксусную кислоту (0,12 г, 0,19 ммоль, 1 экв.) и 3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-дион (0,05 г, 0,22 ммоль, 1,2 экв.), добавляли ацетонитрил (1,5 мл) и N,N-диметилформамид (1,5 мл) и реакционный раствор перемешивали до растворения всех твердых веществ. К реакционному раствору добавляли 1-метилимидазол (0,07 мл, 0,84 ммоль, 5 экв.), затем гексафторфосфат N-(хлор(диметиламино)метил)ен)-N-метилметанаминия (0,12 г, 0,41 ммоль, 2,2 экв.) и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч реакционный раствор разбавляли диметилсульфоксидом до общего объема 3 мл, фильтровали и очищали стандартными способами с получением гидрохлорида 2-((R)-4-(2-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,09 г, 0,11 ммоль, выход 58%). MS (ESI) масса/заряд 851,2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,73 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,27 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,13 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=1,6, 8,2 Гц, 1H), 7,04-6,89 (m, 2H), 6,77 (br d, J=6,5 Гц, 1H), 6,36 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 4,20 (br dd, J=4,5, 10,9 Гц, 2H), 3,87-3,44 (m, 8H), 3,30 (br d, J=11,2 Гц, 4H), 3,06 (br d, J=9,7 Гц, 3H), 2,89-2,51 (m, 4H), 2,10-1,97 (m, 3H), 1,84 (dq, J=4,7, 12,1 Гц, 1H), 1,72-1,61 (m, 2H), 1,48 (s, 6H), 1,38-1,19 (m, 2H).

Пример 20: гидрохлорид 2-((R)-4-(2-((транс-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида

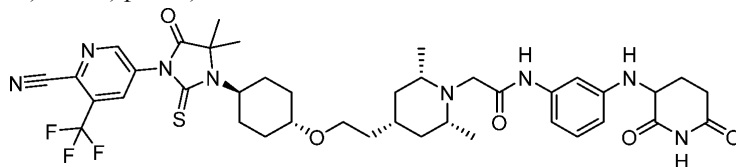


Метил-2-((R)-4-(2-((транс-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетат. Во флакон объемом 1 драхма, содержащий 5-(3-(транс-4-(2-бромэтокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил (375 мг, 0,72 ммоль, 1 экв.) и трифторацетат метил-(R)-2-(2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетата (491,3 мг, 1,44 ммоль, 2 экв.), добавляли N,N-диметилформамид (3,6101 мл, 0,2 М) и N,N-диизопропилэтиламин (0,75 мл, 4,33 ммоль, 6 экв.). Реакционный раствор нагревали до 55°C с перемешиванием. Через 16 ч реакционный раствор разбавляли с по-

мощью 75 мл этилацетата, промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом магния с получением желтоватого масла. Неочищенный материал очищали посредством HPLC с обращенной фазой с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли. Материал поглощали этилацетатом и промывали насыщенным бикарбонатом натрия. Органический слой высушивали над сульфатом магния и концентрировали с получением метил-2-((R)-4-(2-((транс-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетата (310 мг, 0,4664 ммоль, выход 65%). MS (ESI) масса/заряд 655,2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 1,62 (s, 6H) 1,81 (br d, J=11,86 Гц, 2H) 2,20 (br d, J=10,76 Гц, 2H) 2,48 (ddd, J=11,03, 7,92, 3,30 Гц, 1H) 2,52-2,69 (m, 4H) 2,81-2,94 (m, 4H) 2,94-3,03 (m, 1H) 3,27-3,38 (m, 1H) 3,46 (dd, J=17,85, 0,98 Гц, 1H) 3,56-3,70 (m, 5H) 3,71 (s, 3H) 8,23 (d, J=2,20 Гц, 1H) 8,97 (d, J=2,20 Гц, 1H) 2-((R)-4-(2-((транс-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетат. Во флакон объемом 2 драхмы, содержащий метил-2-((R)-4-(2-((транс-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетат (200 мг, 0,30 ммоль), добавляли 1,4-диоксан (1 мл, 0,3 М), затем 1 М раствор гидроксида лития в воде (0,36 мл, 0,36 ммоль, 1,2 экв.). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, в данной временной точке не оставалось исходного материала согласно LCMS. Реакционный раствор концентрировали и полученный материал высушивали посредством азеотропного удаления с помощью диоксана с получением 2-((R)-4-(2-((транс-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетата (193 мг, 0,29 ммоль, выход 98%) в виде стеклообразного желтого масла. Материал переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. MS (ESI) масса/заряд 651,2 [M+1]⁺.

Гидрохлорид 2-((R)-4-(2-((транс-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида. Во флакон объемом 1 драхма, содержащий гексафторфосфат(V) N-(хлор(диметиламино)метил)-N-метилметанамина (112,2 мг, 0,40 ммоль, 2 экв.), добавляли раствор 2-((R)-4-(2-((транс-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетата (131,31 мг, 0,20 ммоль, 1 экв.) в N,N-диметилформамиде (1,0 мл, 0,2 М), затем 3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-дион (66 мг, 0,30 ммоль, 1,5 экв.) и 1-метилимидазол (98,5 мг, 1,2 ммоль, 6 экв.). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор разбавляли до общего объема 2 мл с помощью DMSO, фильтровали и очищали стандартными способами с получением гидрохлорида 2-((R)-4-(2-((транс-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (98 мг, 0,11 ммоль, выход 53%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 852,2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,80 (s, 1H), 10,72 (br s, 1H), 9,72 (s, 1H), 9,15 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,75 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,06-6,94 (m, 2H), 6,89-6,77 (m, 1H), 6,42 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 4,16-4,14 (m, 1H), 3,86 (br s, 4H), 3,62 (br s, 5H), 3,45-3,29 (m, 4H), 3,21-3,03 (m, 3H), 2,95-2,66 (m, 3H), 2,19-2,07 (m, 3H), 1,98-1,84 (m, 1H), 1,80-1,69 (m, 2H), 1,58 (s, 6H), 1,44-1,29 (m, 2H).

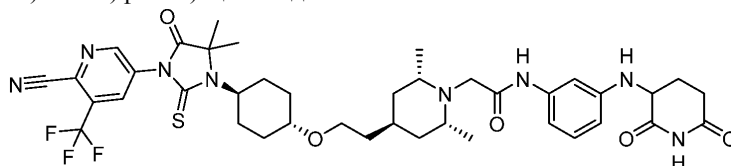
Пример 21: 2-((2S,4r,6R)-4-(2-((транс-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида



5-(3-((транс)4-(2-((2S,4r,6R)-2,6-Диметилпиперидин-4-ил)этокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил. К раствору (2S,4r,6R)-трет-бутил-4-(2-(((1r,4R)-4-(3-(6-циано-5-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксилата (2,000 г, 3,070 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли 45 М HCl в диоксане (30,0 мл, 120 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 3 ч и реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Остаток разбавляли насыщенным водным бикарбонатом натрия (50 мл) до pH 8-9 и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 5-(3-(((1R,4r)-4-(2-((2S,4r,6R)-2,6-диметилпиперидин-4-ил)этокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (1,940 г, 3,517 ммоль) в виде желтого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. MS (ESI) масса/заряд: 552,4 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,97 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,24 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,79-3,58 (m, 1H), 3,56-3,46 (m, 2H), 3,30

(m, 1H), 3,03-2,83 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,26-2,15 (m, 2H), 1,89-1,75 (m, 2H), 1,69 (br d, $J=13,2$ Гц, 2H), 1,62 (s, 6H), 1,52 (q, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,41-1,29 (m, 2H), 1,27-1,11 (m, 6H), 0,88 (q, $J=11,2$ Гц, 2H). 2-((2S,4r,6R)-4-(2-(((транс)-4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид. К раствору 5-(3-((1R,4r)-4-(2-((2S,4r,6R)-2,6-диметилпиперидин-4-ил)этокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,120 г, 0,220 ммоль) и 2-хлор-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,096 г, 0,330 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,19 мл, 1,090 ммоль) и йодид натрия (0,033 г, 0,220 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч и затем разбавляли водой (30 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×30 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очищали стандартными способами с получением 2-((2S,4r,6R)-4-(2-(((1r,4R)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,075 г, 0,090 ммоль, выход 41,2%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд: 811,3 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,91 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 10,68-10,53 (m, 1H), 10,24-9,95 (m, 1H), 9,14 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 9,07 (br s, 1H), 8,74 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,99 (br d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,87 (br d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,57-6,36 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,21 (br s, 1H), 4,12 (br d, $J=3,6$ Гц, 1H), 3,92-3,77 (m, 1H), 3,70-3,56 (m, 1H), 3,56-3,39 (m, 3H), 3,23 (m, 1H), 2,92-2,68 (m, 3H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,14-2,00 (m, 3H), 1,98-1,82 (m, 2H), 1,82-1,63 (m, 4H), 1,56 (d, $J=1,6$ Гц, 6H), 1,50 (m, 1H), 1,47-1,38 (m, 2H), 1,38-1,22 (m, 5H), 1,20 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,17-1,07 (m, 1H).

Пример 22: 2-((2S,4s,6R)-4-(2-(((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид

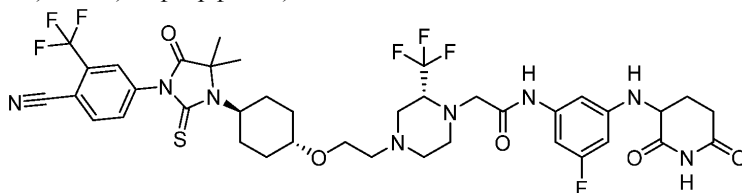


5-(3-((транс)-4-(2-((2S,4S,6R)-2,6-Диметилпиперидин-4-ил)этокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил. К раствору (2S,4S,6R)-трет-бутил-4-(2-(((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксилата (0,885 г, 1,360 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (20 мл, 80 ммоль) и реакционный раствор перемешивали при 15°C. Через 12 ч раствор концентрировали и полученный остаток разбавляли водным раствором бикарбоната натрия. Водный раствор экстрагировали этилацетатом (3×100 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением 5-(3-((транс)-4-(2-((2S,4S,6R)-2,6-диметилпиперидин-4-ил)этокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,750 г, 1,360 ммоль) в виде желтого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. MS (ESI) масса/заряд: 552,5 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 8,97 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,24 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 3,78-3,59 (m, 1H), 3,51 (t, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,31 (m, 1H), 3,02 - 2,72 (m, 4H), 2,21 (br d, $J=12,4$ Гц, 2H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,82 (br d, $J=12,0$ Гц, 2H), 1,70 (q, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,63 (s, 6H), 1,52 (br d, $J=13,6$ Гц, 2H), 1,41-1,26 (m, 4H), 1,10 (d, $J=6,4$ Гц, 6H).

2-((2S,4s,6R)-4-(2-(((транс)-4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид. К раствору 5-(3-((транс)-4-(2-((2S,4s,6R)-2,6-диметилпиперидин-4-ил)этокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,120 г, 0,220 ммоль) и 2-хлор-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,095 г, 0,330 ммоль) в DMF (0,500 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,19 мл, 1,090 ммоль) и йодид натрия (0,033 г, 0,220 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очищали стандартными способами с получением 2-((2S,4s,6R)-4-(2-(((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,064 г, 0,079 ммоль, выход 36,1%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд: 811,3 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,95 (s, 1H), 10,80 (br d, $J=3,6$ Гц, 1H), 10,62 (s, 1H), 10,27-9,86 (m, 1H), 9,14 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 9,08-8,97 (m, 1H), 8,74 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,17-6,94 (m, 2H), 6,93-6,73 (t, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,57-6,37 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 4,21 (br s, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,87-3,78 (m,

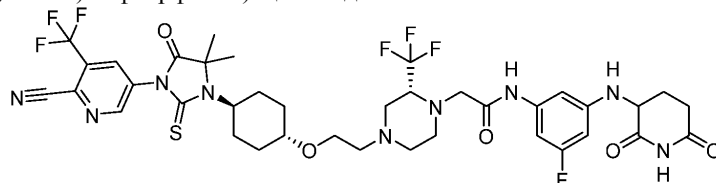
2H), 3,59 (br s, 1H), 3,48 (br t, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,30-3,11 (m, 1H), 2,93-2,67 (m, 3H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,16-1,86 (m, 6H), 1,82-1,59 (m, 7H), 1,56 (d, $J=1,2$ Гц, 6H), 1,35 (brs, 3H), 1,33-1,25 (m, 2H), 1,19 (br d, $J=6,0$ Гц, 3H).

Пример 23: 2-((R)-4-(2-(((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-5-фторфенил)ацетамид



2-((R)-4-(2-(((транс)-4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-5-фторфенил)ацетамид. К раствору 4-(3-(((1R,4R)-4-(2-бромэтокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,150 г, 0,290 ммоль) и N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-5-фторфенил)-2-((S)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетамида (0,150 г, 0,350 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли йодид калия (0,048 г, 0,290 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,15 мл, 0,870 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Реакционный раствор разбавляли водой (30 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очищали стандартными способами с получением 2-((R)-4-(2-(((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-5-фторфенил)ацетамида (0,062 г, 0,070 ммоль, выход 24,2%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд: 869,6 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,81 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,34 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,19 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,97 (dd, $J=1,6, 8,3$ Гц, 1H), 6,80-6,59 (m, 2H), 6,22 (d, $J=12,1$ Гц, 1H), 4,45-4,31 (m, 1H), 4,30-4,24 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,82-3,56 (m, 8H), 3,25-3,03 (m, 4H), 2,92-2,61 (m, 4H), 2,10-1,87 (m, 1H), 1,75-1,67 (m, 2H), 1,54 (s, 6H), 1,39-1,29 (m, 2H).

Пример 24: 2-((R)-4-(2-(((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-5-фторфенил)ацетамид



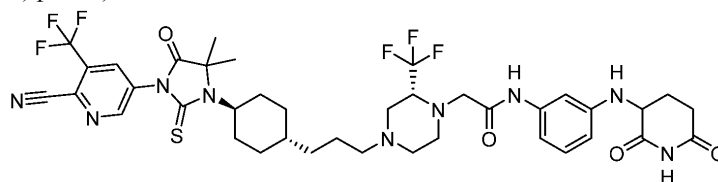
(3R)-трет-Бутил-4-(2-((3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-5-фторфенил)амино)-2-оксоэтил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору (S)-2-(4-(трет-бутоксикарбонил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)уксусной кислоты (0,263 г, 0,840 ммоль) и HATU (0,641 г, 1,69 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,44 мл, 2,53 ммоль) и 3-((3-амино-5-фторфенил)амино)пиперидин-2,6-дион (0,200 г, 0,840 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-4% метанола в дихлорметане) с получением (3S)-трет-бутил-4-(2-((3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-5-фторфенил)амино)-2-оксоэтил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилата (0,340 г, 0,640 ммоль, выход 75,9%) в виде коричневого масла. MS (ESI) масса/заряд: 554,4 $[M+23]^+$.

N-(3-((2,6-Диоксопиперидин-3-ил)амино)-5-фторфенил)-2-((R)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-ацетамид. К раствору (3S)-трет-бутил-4-(2-((3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-5-фторфенил)амино)-2-оксоэтил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилата (0,340 г, 0,640 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли 33% бромоводород в уксусной кислоте (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-5-фторфенил)-2-((S)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетамида (0,270 г, 0,626 ммоль, выход 97,8%) в виде коричневого масла и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) масса/заряд 432,3 $[M+1]^+$.

2-((R)-4-(2-(((транс)-4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-5-фторфенил)ацетамид. К раствору 5-(3-(((1R,4R)-4-(2-бромэтокси)циклогексил)-4,4-

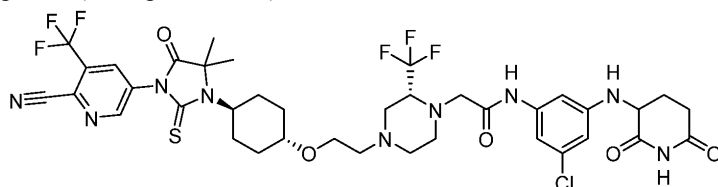
диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,100 г, 0,190 ммоль) и N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-5-фторфенил)-2-((R)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетамида (0,100 г, 0,230 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли йодид калия (0,032 г, 0,190 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,1 мл, 0,580 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч, разбавляли с помощью DMSO и очищали стандартными способами с получением 2-((R)-4-(2-(((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-5-фторфенил)ацетамида (0,062 г, 0,071 ммоль, выход 36,8%) в виде зеленого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 870,6 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,53-10,98 (m, 1H), 10,79 (s, 1H), 9,94 (br s, 1H), 9,14 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,74 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,85-6,57 (m, 2H), 6,22 (d, J=11,9 Гц, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,28 (dd, J=4,7, 11,2 Гц, 3H), 3,74-3,50 (m, 6H), 3,47-3,28 (m, 4H), 3,20-3,11 (m, 2H), 2,94-2,79 (m, 2H), 2,73 (ddd, J=4,7, 12,2, 17,0 Гц, 1H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 3H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,72 (br d, J=11,3 Гц, 2H), 1,56 (s, 6H), 1,41-1,29 (m, 2H).

Пример 25: 2-((R)-4-(3-((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида



2-((R)-4-(3-((транс)-4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида. К раствору гидробромида N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((R)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетамида (0,180 г, 0,360 ммоль) и 5-(3-((транс)-4-(3-бромпропил)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,188 г, 0,360 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,32 мл, 1,820 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Реакционный раствор разбавляли водой (30 мл), экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл) и объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный неочищенный материал очищали стандартными способами с получением гидрохлорида 2-((R)-4-(3-((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,078 г, 0,090 ммоль, выход 25%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 850,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,27-11,00 (m, 1H), 10,79 (s, 1H), 9,80-9,59 (m, 1H), 9,15 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,75 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,09-6,95 (m, 2H), 6,90-6,75 (m, 1H), 6,43 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 4,38 (br s, 1H), 4,27 (br dd, J=4,8, 11,2 Гц, 1H), 3,67-3,55 (m, 4H), 3,54-3,43 (m, 2H), 3,22-2,94 (m, 5H), 2,90-2,68 (m, 3H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,16-2,03 (m, 1H), 1,96-1,81 (m, 3H), 1,81-1,66 (m, 4H), 1,57 (s, 6H), 1,33-1,15 (m, 3H), 1,15-0,99 (m, 2H).

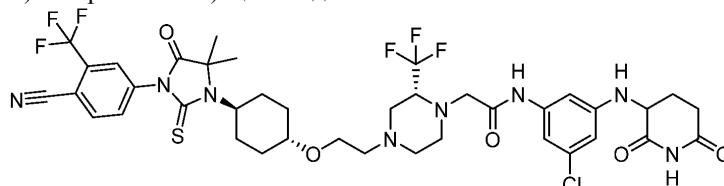
Пример 26: N-(3-хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((R)-4-(2-(((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетамида



N-(3-Хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((R)-4-(2-(((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетамида. К раствору N-(3-хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((R)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетамида (0,172 г, 0,390 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли 5-(3-((транс)-4-(2-бромэтокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил (0,100 г, 0,190 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,026 г, 0,960 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Реакционный раствор разбавляли с помощью DMSO и очищали стандартными способами с получением N-(3-хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((R)-4-(2-(((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетамида (0,072 г, 0,075 ммоль, выход 39%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 886,0 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,83-10,77 (m, 1H), 9,97-9,66 (m, 1H), 9,15 (d,

$J=1,6$ Гц, 1H), 8,74 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,02-6,74 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,43-4,25 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,75-3,57 (m, 5H), 3,36-3,32 (m, 2H), 3,27-2,99 (m, 4H), 2,92-2,61 (m, 4H), 2,16-2,02 (m, 3H), 1,98-1,84 (m, 1H), 1,78-1,68 (m, 2H), 1,57 (s, 6H), 1,44-1,31 (m, 2H).

Пример 27: N-(3-хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((R)-4-(2-(((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)-этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетамид

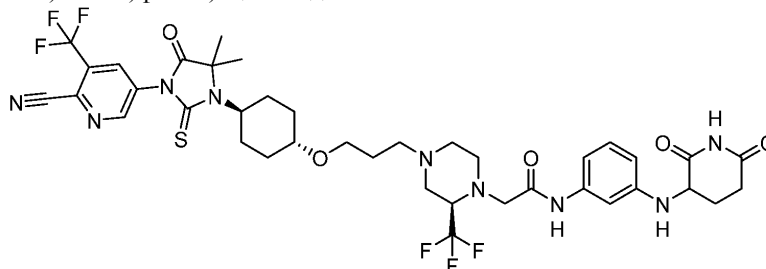


(3R)-трет-Бутил-4-(2-((3-Хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)амино)-2-оксоэтил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору 3-(3-амино-5-хлоранилино)пиперидин-2,6-диона (0,162 г, 0,640 ммоль) и (R)-2-(4-(трет-бутоксикарбонил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)уксусной кислоты (0,200 г, 0,640 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляли EDCI (0,246 г, 1,28 ммоль) и реакционный раствор нагревали до 50°C. Через 12 ч реакционный раствор концентрировали, разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и очищали стандартными способами с получением (3R)-трет-бутил-4-(2-((3-хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)амино)-2-оксоэтил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилата (0,250 г, 0,456 ммоль, выход 71,2%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 548,1 $[M+1]^+$.

(3R)-трет-Бутил-4-(2-((3-хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)амино)-2-оксоэтил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору (3R)-трет-бутил-4-(2-((3-хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)амино)-2-оксоэтил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилата (0,250 г, 0,460 ммоль) в 33% НВг в АсОН (0,5 мл, 0,460 ммоль) перемешивали при 25°C. Через 12 ч реакционный раствор концентрировали с получением (3R)-трет-бутил-4-(2-((3-хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)амино)-2-оксоэтил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилата (0,200 г, 0,447 ммоль, выход 97,9%) в виде зеленого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. MS (ESI) масса/заряд 448,1 $[M+1]^+$.

N-(3-Хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((R)-4-(2-(((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетамид. К раствору 4-[3-[4-(2-бромэтокси)циклогексил]-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрила (0,100 г, 0,190 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли N-(3-хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((R)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетамид (0,172 г, 0,390 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,124 г, 0,960 ммоль) и реакционный раствор нагревали до 50°C. Через 12 ч реакционный раствор разбавляли с помощью DMSO и очищали стандартными способами с получением N-(3-хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((R)-4-(2-(((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетамида (0,083 г, 0,089 ммоль, выход 46,0%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 885,0 $[M+1]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,80 (s, 2H), 10,01-9,67 (m, 1H), 8,34 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,20 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,01-7,93 (m, 1H), 7,05-6,72 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,47-4,23 (m, 2H), 3,92-3,79 (m, 3H), 3,77-3,47 (m, 7H), 3,20-3,06 (m, 3H), 3,00-2,76 (m, 3H), 2,75-2,66 (m, 1H), 2,64-2,53 (m, 1H), 2,14-2,02 (m, 3H), 1,98-1,83 (m, 1H), 1,74 (dd, $J=12$ Гц, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,45-1,30 (m, 2H).

Пример 28: 2-((R)-4-(3-(((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)пропил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид



трет-Бутил-(3R)-4-(2-((3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)амино)-2-оксоэтил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилат. К смеси гидрохлорида 3-(3-аминоанилино)пиперидин-2,6-диона (0,737 г, 2,88 ммоль) и 2-[(2R)-4-трет-бутоксикарбонил-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил]уксусной кислоты (0,600 г, 1,92 ммоль) в пиридине (2 мл) добавляли гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N-

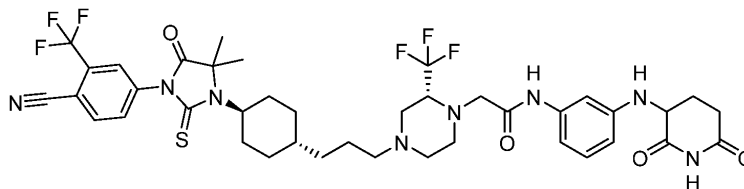
этилкарбодиимида (0,737 г, 3,84 ммоль) и реакционный раствор нагревали до 50°C. Через 16 ч реакционный раствор разбавляли водой (25 мл), экстрагировали этилацетатом (100 мл) и органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный неочищенный остаток очищали стандартными способами с получением трет-бутил-(3R)-4-(2-((3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)амино)-2-оксоэтил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилата (0,450 г, 0,88 ммоль, выход 46%) в виде желтого масла. MS (ESI) масса/заряд 514,2 [M+1]⁺.

Гидробромид N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((R)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетамида. К раствору трет-бутил-(3R)-4-(2-((3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)амино)-2-оксоэтил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилата (0,450 г, 0,88 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли 30% бромоводород в уксусной кислоте (0,60 мл, 8,76 ммоль) и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 16 ч реакционный раствор концентрировали с получением неочищенного гидробромида N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((R)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетамида (0,500 г, 1,01 ммоль), который переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. MS (ESI) масса/заряд 414,1 [M+1]⁺.

2-((R)-4-(3-(((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)пропил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида. К смеси 5-(3-((1r,4r)-4-(3-бромпропокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрила (0,129 г, 0,24 ммоль) и гидробромида N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((R)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетамида (0,120 г, 0,24 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,06 мл, 0,73 ммоль) и реакционный раствор перемешивали при 50°C. Через 16 ч реакционный раствор разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×80 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный неочищенный остаток очищали стандартными способами с получением 2-((R)-4-(3-(((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)пропил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,045 г, 0,05 ммоль, выход 20,7%). MS (ESI) масса/заряд 866,3 [M+1]⁺;

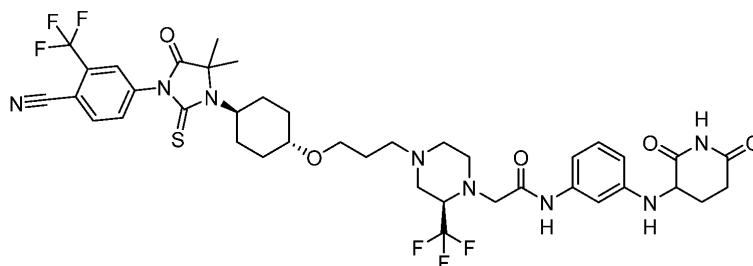
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,08 (br d, J=5,6 Гц, 1H), 10,80 (s, 1H), 9,82-9,56 (m, 1H), 8,34 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,98 (dd, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,01 (br t, J=8,0 Гц, 2H), 6,92-6,72 (m, 1H), 6,43 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 4,44-4,23 (m, 2H), 3,91-3,76 (m, 1H), 3,71-3,41 (m, 5H), 3,40-2,91 (m, 6H), 2,85 - 2,67 (m, 3H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 1H), 1,92-1,70 (m, 7H), 1,55 (s, 6H), 1,42-0,91 (m, 6H).

Пример 29: 2-((R)-4-(3-(((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида



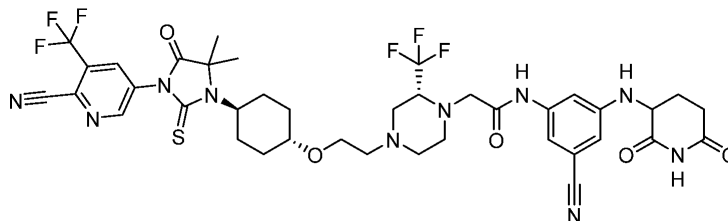
2-((R)-4-(3-(((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида. К смеси 4-(3-((1r,4r)-4-(3-бромпропил)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,126 г, 0,24 ммоль) и гидробромида трет-бутил-(3R)-4-(2-((3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)амино)-2-оксоэтил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилата (0,120 г, 0,24 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,06 мл, 0,73 ммоль) и реакционный раствор перемешивали при 50°C. Через 16 ч реакционный раствор разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 80 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Полученный неочищенный материал очищали стандартными способами с получением 2-((R)-4-(3-(((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,057 г, 0,06 ммоль, выход 26,7%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 849,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,14-10,94 (m, 1H), 10,79 (br s, 1H), 9,82-9,50 (m, 1H), 9,14 (br s, 1H), 8,74 (br s, 1H), 7,01 (br s, 2H), 6,90-6,73 (m, 1H), 6,50-6,34 (m, 1H), 4,30-4,24 (m, 2H), 3,66-3,45 (m, 7H), 3,29-3,00 (m, 7H), 2,91-2,64 (m, 5H), 2,15-1,83 (m, 7H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,57 (br d, J=3,2 Гц, 6H), 1,42-1,24 (m, 2H).

Пример 30: 2-((R)-4-(3-(((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)пропил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида



2-((R)-4-(3-(((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)пропил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид. В раствор 4-(3-((1г,4г)-4-(3-бромпропокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,258 г, 0,480 ммоль) и N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((R)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетамида (0,200 г, 0,480 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,25 мл, 1,45 ммоль) и йодид калия (80,31 мг, 0,4800 ммоль) и реакционный раствор перемешивали при 50°C. Через 12 ч реакционный раствор разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и очищали стандартными способами с получением гидрохлорида 2-((R)-4-(3-(((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)пропил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,059 г, 0,068 ммоль, выход 14,1%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 865,5 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,78 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,33 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,18 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,96 (dd, J=1,6, 8,2 Гц, 1H), 7,05-6,94 (m, 2H), 6,87-6,74 (m, 1H), 6,41 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 4,43-4,27 (m, 1H), 4,27-4,22 (m, 1H), 3,91-3,74 (m, 2H), 3,66 (s, 4H), 3,32-3,00 (m, 8H), 2,90-2,61 (m, 4H), 2,07 (dd, J=2,5, 6,0 Гц, 3H), 1,99-1,82 (m, 3H), 1,71 (d, J=11,1 Гц, 2H), 1,54 (s, 6H), 1,36-1,25 (m, 2H).

Пример 31: N-(3-циано-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((R)-4-(2-(((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетамид



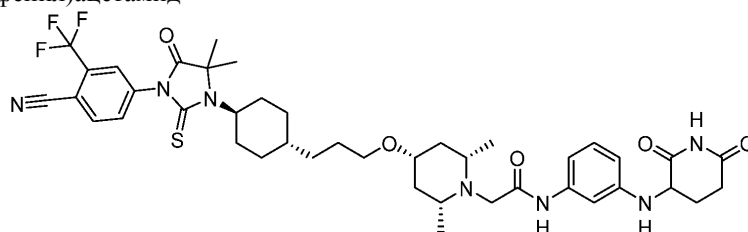
(3R)-трет-Бутил-4-(2-((3-циано-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)амино)-2-оксоэтил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилат. К раствору (R)-2-(4-(трет-бутоксикарбонил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)уксусной кислоты (0,128 г, 0,410 ммоль) и HATU (311,34 мг, 0,8200 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,21 мл, 1,23 ммоль) и 3-амино-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)бензонитрил (100 мг, 0,4100 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный неочищенный материал очищали стандартными способами с получением (3R)-трет-бутил-4-(2-((3-циано-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)амино)-2-оксоэтил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилата (140 мг, 0,2600 ммоль, выход 63%) в виде коричневого масла. MS (ESI) масса/заряд 539,3 [M+1]⁺.

N-(3-Циано-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((R)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетамид. К раствору (3R)-трет-бутил-4-(2-((3-циано-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)амино)-2-оксоэтил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-карбоксилата (0,470 г, 0,870 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,0 мл, 12,89 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C. Через 12 ч реакционный раствор концентрировали с получением неочищенного N-(3-циано-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((R)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетамида (0,380 г, 0,867 ммоль, выход 99%) в виде желтого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. MS (ESI) масса/заряд 439,2 [M+1]⁺.

N-(3-Циано-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((R)-4-(2-(((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетамид. Раствор 5-(3-((1г,4г)-4-(2-бромэтокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,213 г, 0,410 ммоль) и N-(3-циано-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((R)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетамида (0,180 г, 0,410 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли йодид калия (0,068 г, 0,410 ммоль) и N-этил-N-

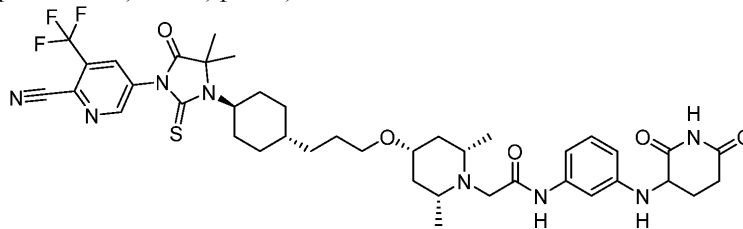
изопропилпропан-2-амин (0,21 мл, 1,23 ммоль) и перемешивали при 50°C. Через 12 ч реакционный раствор разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали стандартными способами с получением N-(3-циано-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((R)-4-(2-(((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)-окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетамида (0,059 г, 0,0675 ммоль, выход 16%) в виде зеленого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 877,5 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,82 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,14 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,74 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,22 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,50 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 3,94-3,81 (m, 1H), 3,71-3,57 (m, 2H), 3,54 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,40 (d, J=16,1 Гц, 2H), 3,32-3,22 (m, 8H), 2,90-2,75 (m, 4H), 2,11-2,03 (m, 3H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,71 (d, J=11,4 Гц, 2H), 1,56 (s, 6H), 1,36-1,24 (m, 2H).

Пример 32: 2-((2R,4г,6S)-4-(3-((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропокси)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид



2-((2R,4г,6S)-4-(3-((1г,4R)-4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропокси)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид. К раствору 2-((2R,4г,6S)-4-(3-((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропокси)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)-уксусной кислоты (0,150 г, 0,240 ммоль) и 3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-диона (0,079 г, 0,360 ммоль) в пиридине (2 мл) добавляли EDCI (0,086 г, 0,480 ммоль) и реакционный раствор перемешивали при 50°C. Через 12 ч реакционный раствор разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный неочищенный материал очищали стандартными способами с получением гидрохлорида 2-((2R,4г,6S)-4-(3-((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропокси)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,068 г, 0,080 ммоль, выход 33,4%) в виде серого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 824,4 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,80 (s, 1H), 10,73-10,62 (m, 1H), 10,50 (s, 1H), 9,14 (br s, 1H), 8,33 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 7,05 (q, J=8,0 Гц, 1H), 6,94 (br d, J=6,0 Гц, 1H), 6,84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,53-6,38 (m, 1H), 4,29-4,22 (m, 1H), 4,19 (br s, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,93-3,73 (m, 2H), 3,46-3,34 (m, 4H), 2,82-2,67 (m, 3H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,19-2,03 (m, 3H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,77-1,61 (m, 3H), 1,55 (s, 6H), 1,52-1,43 (m, 2H), 1,36 (d, J=6,0 Гц, 2H), 1,29 (m, 2H), 1,21 (br d, J=6,4 Гц, 6H), 1,14-0,97 (m, 2H).

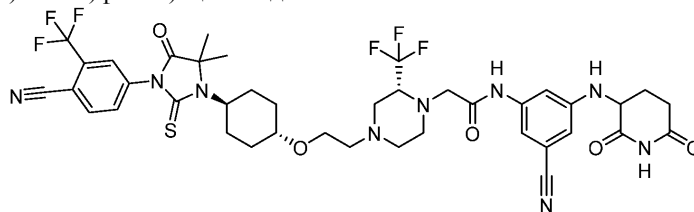
Пример 33: гидрохлорид 2-((2R,4г,6S)-4-(3-((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропокси)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида



Гидрохлорид 2-((2R,4г,6S)-4-(3-((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропокси)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида. К раствору 5-(3-((транс)-4-(3-((2R,4г,6S)-2,6-диметилпиперидин-4-ил)окси)пропил)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрила (0,090 г, 0,160 ммоль) и 2-хлор-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,094 г, 0,320 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,14 мл, 0,800 ммоль) и йодид натрия (0,024 г, 0,160 ммоль) и реакционный раствор перемешивали при 80°C. Через 12 ч реакционный раствор разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный неочищенный материал очищали стандартными способами с по-

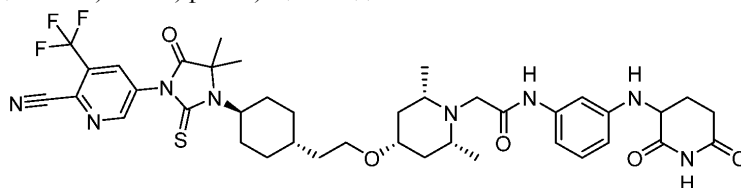
лучением гидрохлорида 2-((2R,4r,6S)-4-(3-((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропокси)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,059 г, 0,070 ммоль, выход 44%) в виде серого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 825,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,80 (s, 1H), 10,54-10,38 (m, 1H), 9,15 (m, 2H), 8,74 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,11-7,00 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,85-6,77 (m, 1H), 6,51-6,41 (m, 1H), 4,30-4,22 (m, 1H), 4,17 (br s, 1H), 4,09-4,02 (m, 1H), 3,90-3,78 (m, 1H), 3,64-3,57 (m, 1H), 3,50 (br s, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,84-2,68 (m, 3H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,18-2,04 (m, 3H), 1,99-1,87 (m, 1H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,76-1,61 (m, 3H), 1,57 (s, 6H), 1,51 (m, 2H), 1,35 (br d, J=6,4 Гц, 2H), 1,33-1,24 (m, 2H), 1,21 (br d, J=6,4 Гц, 6H), 1,15-1,00 (m, 2H).

Пример 34: 2-((R)-4-(2-(((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-циано-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид



2-((R)-4-(2-(((транс)-4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-циано-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид. К раствору 4-(3-((транс)-4-(2-бромэтокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (0,213 г, 0,410 ммоль) и N-(3-циано-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((R)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)ацетамида (0,180 г, 0,410 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли йодид калия (68,16 мг, 0,4100 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,21 мл, 1,23 ммоль) и реакционный раствор перемешивали при 50°C. Через 12 ч реакционный раствор разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный неочищенный материал очищали стандартными способами с получением 2-((R)-4-(2-(((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-циано-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,048 г, 0,054 ммоль, выход 13%) в виде зеленого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 876,5 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,89 - 10,79 (m, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,34 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,20 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=1,7, 8,2 Гц, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,51 (d, J=8,2 Гц, 1H), 4,40 (ddd, J=4,7, 7,6, 12,3 Гц, 1H), 3,91-3,79 (m, 1H), 3,71-3,58 (m, 2H), 3,55 (t, J=5,7 Гц, 2H), 3,41 (d, J=16,6 Гц, 2H), 3,33-3,22 (m, 8H), 2,97-2,77 (m, 4H), 2,10-2,01 (m, 3H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,34-1,24 (m, 2H).

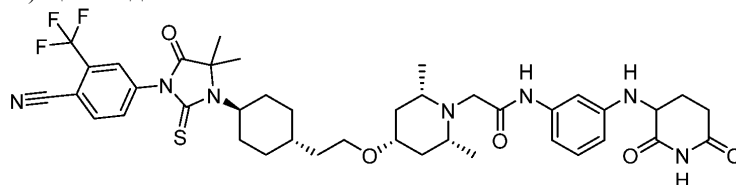
Пример 35: гидрохлорид 2-((2R,4r,6S)-4-(2-((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)этокси)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида



Гидрохлорид 2-((2R,4r,6S)-4-(2-((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)этокси)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида. К раствору 5-(3-((транс)-4-(2-(((2R,4r,6S)-2,6-диметилпиперидин-4-ил)окси)этил)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрила (0,120 г, 0,220 ммоль) и 2-хлор-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,129 г, 0,440 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,19 мл, 1,090 ммоль) и йодид натрия (0,033 г, 0,220 ммоль) и реакционный раствор перемешивали при 80°C. Через 12 ч реакционный раствор разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный неочищенный материал очищали стандартными способами с получением гидрохлорида 2-((2R,4r,6S)-4-(2-((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)этокси)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,086 г, 0,104 ммоль, выход 47%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 811,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,87 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 10,36-10,05 (m, 1H), 9,25-9,00 (m, 1H), 8,74 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,10-7,01 (m, 1H),

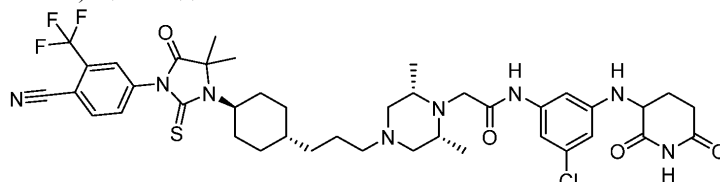
6,98 (br d, $J=10,4$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,52-6,39 (m, 1H), 4,30-4,23 (m, 1H), 4,22-4,14 (m, 2H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,55-3,37 (m, 5H), 2,84-2,66 (m, 3H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,22-2,12 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 2H), 1,98-1,86 (m, 1H), 1,81 (br d, $J=12,0$ Гц, 2H), 1,76-1,62 (m, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,47-1,27 (m, 7H), 1,22 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,17-1,01 (m, 2H).

Пример 36: 2-((2R,4r,6S)-4-(2-((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)этокси)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид



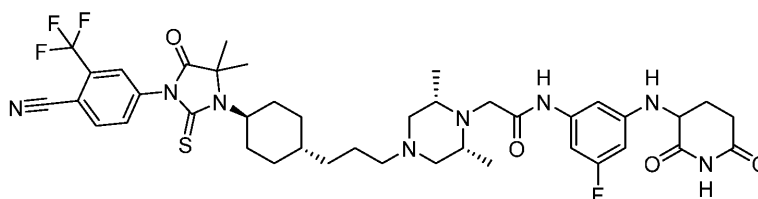
2-((2R,4r,6S)-4-(2-((транс)-4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)этокси)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид. К раствору 2-((2R,4r,6S)-4-(2-((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)этокси)-2,6-диано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)уксусной кислоты (0,120 г, 0,200 ммоль) и 3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-дионо (0,065 г, 0,300 ммоль) в пиридине (2 мл) добавляли EDCI (0,070 г, 0,390 ммоль) и реакционный раствор перемешивали при 50°C. Через 12 ч реакционный раствор разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный неочищенный материал очищали стандартными способами с получением 2-((2R,4r,6S)-4-(2-((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)этокси)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,071 г, 0,087 ммоль, выход 44%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 810,3 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,88 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 10,42-10,12 (m, 1H), 9,13 (br s, 1H), 8,34 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,20 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,97 (dd, $J=1,6, 8,4$ Гц, 1H), 7,11-7,01 (m, 1H), 6,98 (br d, $J=10,0$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,57-6,36 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,88-3,79 (m, 1H), 3,71-3,62 (m, 1H), 3,58-3,39 (m, 4H), 2,83-2,64 (m, 3H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,21-2,02 (m, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,81 (br d, $J=12,4$ Гц, 2H), 1,76-1,62 (m, 3H), 1,55 (s, 6H), 1,47-1,28 (m, 7H), 1,22 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,16-0,99 (m, 2H).

Пример 37: N-(3-хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((транс)-4-(3-((1r,4S)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетамид



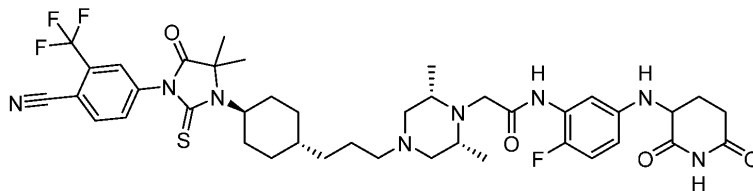
Гидрохлорид N-(3-хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((2R,6S)-4-(3-((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетамида. В колбу, содержащую 2 2-((2R,6S)-4-(3-((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)уксусную кислоту (100 мг, 0,1600 ммоль) и гидрохлорид 3-((3-амино-5-хлорфенил)амино)пиперидин-2,6-дионо (52,52 мг, 0,1800 ммоль), добавляли MeCN (1 мл), 1-метилпиперазин (0,05 мл, 0,6600 ммоль) и гексафторфосфат N-(хлор(диметиламино)метил)-N-метилметанамина (92,34 мг, 0,3300 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью DMSO (1,0 мл) и очищали стандартными способами с получением гидрохлорида N-(3-хлор-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-((2R,6S)-4-(3-((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)ацетамида (76,9 мг, 0,0858 ммоль, выход 52%) в виде серого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 844,2 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,80 (s, 1H), 8,34 (d, $J=8,31$ Гц, 1H), 8,19 (d, $J=1,59$ Гц, 1H), 7,97 (dd, $J=1,65, 8,25$ Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,90 (br s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,34 (br dd, $J=4,89, 11,62$ Гц, 5H), 3,74-3,92 (m, 3H), 3,52-3,65 (m, 2H), 2,90-3,11 (m, 4H), 2,68-2,83 (m, 3H), 2,54-2,63 (m, 1H), 2,01-2,11 (m, 1H), 1,88-1,97 (m, 1H), 1,80-1,88 (m, 2H), 1,74 (br d, $J=9,29$ Гц, 4H), 1,49-1,61 (m, 6H), 1,16-1,33 (m, 9H), 1,01-1,15 (m, 2H).

Пример 38: 2-((2R,6S)-4-(3-((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-5-фторфенил)ацетамид



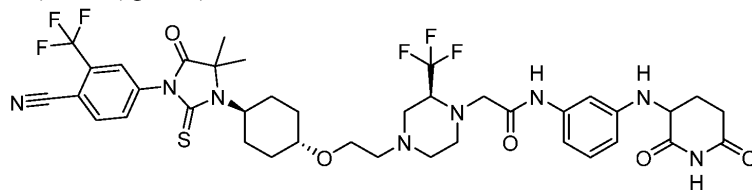
2-((2R,6S)-4-(3-((транс)-4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-5-фторфенил)ацетамид. В колбу, содержащую 2 2-((2R,6S)-4-(3-((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)уксусную кислоту (100 мг, 0,1600 ммоль) и 3-((3-амино-5-фторфенил)амино)пиперидин-2,6-дион (42,9 мг, 0,1800 ммоль), добавляли MeCN (1 мл), 1-метилимидазол (0,05 мл, 0,6600 ммоль) и гексафторфосфат N-(хлор(диметиламино)метил)-N-метилметанаминия (92,34 мг, 0,3300 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью DMSO (1,0 мл) и очищали стандартными способами с получением гидрохлорида 2-((2R,6S)-4-(3-((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-5-фторфенил)ацетамида (70,4 мг, 0,08 ммоль, выход 49%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 827,4 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,80 (s, 1H), 8,34 (d, J=8,19 Гц, 1H), 8,19 (d, J=1,59 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=1,59, 8,19 Гц, 1H), 6,67-6,81 (m, 2H), 6,27 (br d, J=11,98 Гц, 1H), 4,31 (br dd, J=4,89, 11,62 Гц, 1H), 2,93-3,11 (m, 4H), 2,68-2,82 (m, 3H), 2,55-2,62 (m, 1H), 2,03-2,13 (m, 2H), 1,87-1,97 (m, 1H), 1,80-1,87 (m, 2H), 1,68-1,80 (m, 4H), 1,51-1,59 (m, 6H), 1,16-1,33 (m, 9H), 1,02-1,15 (m, 3H).

Пример 39: 2-((2R,6S)-4-(3-((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)ацетамид



Гидрохлорид 2-((2R,6S)-4-(3-((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)ацетамида. В колбу, содержащую 2 2-((2R,6S)-4-(3-((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)уксусную кислоту (100 мг, 0,1600 ммоль) и 3-((3-амино-4-фторфенил)амино)пиперидин-2,6-дион (42,9 мг, 0,1800 ммоль), добавляли MeCN (1 мл), 1-метилимидазол (0,05 мл, 0,6600 ммоль) и гексафторфосфат N-(хлор(диметиламино)метил)-N-метилметанаминия (92,34 мг, 0,3300 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью DMSO (1,0 мл) и очищали стандартными способами с получением гидрохлорида 2-((2R,6S)-4-(3-((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)ацетамида (66 мг, 0,076 ммоль, выход 46%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 827,4 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,77 (s, 1H), 8,34 (d, J=8,19 Гц, 1H), 8,19 (d, J=1,59 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=1,65, 8,25 Гц, 1H), 7,21 (br d, J=3,67 Гц, 1H), 7,01 (t, J=9,78 Гц, 1H), 6,38-6,54 (m, 1H), 4,24 (br dd, J=4,77, 11,25 Гц, 2H), 3,02 (br s, 3H), 2,68-2,82 (m, 3H), 2,54-2,64 (m, 1H), 2,02-2,13 (m, 1H), 1,87-1,95 (m, 1H), 1,84 (br d, J=11,37 Гц, 2H), 1,68-1,79 (m, 4H), 1,50-1,59 (m, 6H), 1,16-1,31 (m, 8H), 1,02-1,16 (m, 3H).

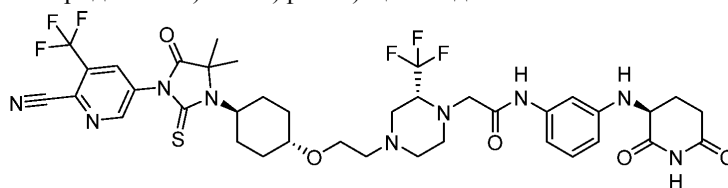
Пример 40: 2-((S)-4-(2-(((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид



2-((S)-4-(2-(((транс)-4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид. 2-((S)-4-(2-(((транс)-4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-

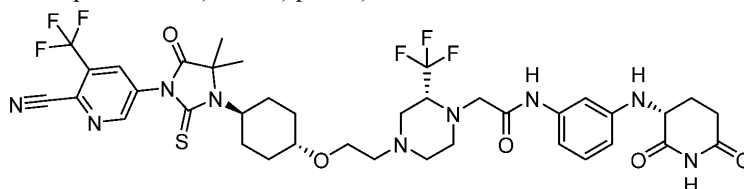
оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)уксусную кислоту (40 мг, 0,0600 ммоль) объединяли с 3 3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-дионом (16,2 мг, 0,0700 ммоль), 1-метилимидазолом (0,03 мл, 0,3100 ммоль), гексафторфосфатом N-(хлор(диметиламино)метил)-N-метилметанаминия (38,01 мг, 0,1400 ммоль), и MeCN (0,7738 мл), и DMF (0,7738 мл) и реакционную смесь перемешивали при 25°C. Через 18 ч реакционный раствор разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, концентрировали и полученный неочищенный материал очищали стандартными способами с получением 2-((S)-4-(2-(((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (9 мг, 0,01 ммоль, выход 16%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 851,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 10,9-11,0 (m, 1H), 10,6-10,8 (m, 1H), 9,5-9,7 (m, 1H), 8,2-8,3 (m, 1H), 8,0-8,2 (m, 1H), 7,8-8,0 (m, 1H), 6,9-7,0 (m, 2H), 6,7-6,8 (m, 1H), 6,2-6,4 (m, 1H), 4,4-4,7 (m, 6H), 4,2-4,2 (m, 1H), 3,7-3,9 (m, 3H), 3,6-3,7 (m, 1H), 3,5-3,6 (m, 1H), 3,4-3,5 (m, 1H), 3,2-3,3 (m, 2H), 3,0-3,1 (m, 2H), 2,6-2,9 (m, 3H), 2,5-2,6 (m, 1H), 2,0-2,1 (m, 3H), 1,8-1,9 (m, 1H), 1,6-1,7 (m, 2H), 1,4-1,5 (m, 6H), 1,2-1,3 (m, 2H).

Пример 41: гидрохлорид 2-((R)-4-(2-(((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида



Гидрохлорид 2-((R)-4-(2-(((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида. К раствору 2-((R)-4-(2-(((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)уксусной кислоты (5,000 г, 7,68 ммоль) и (S)-3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-диола (1,850 г, 8,45 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли HATU (2,920 г, 7,68 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (4,01 мл, 23,05 ммоль) и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 12 ч реакционный раствор разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный неочищенный материал очищали стандартными способами с получением гидрохлорида 2-((R)-4-(2-(((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (1539,8 мг, 1,78 ммоль, выход 23%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 852,0 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,62-11,15 (m, 1H), 10,80 (s, 1H), 9,87-9,63 (m, 1H), 9,14 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,74 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,14-6,97 (m, 2H), 6,94-6,78 (m, 1H), 6,44 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,35-4,21 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,71 (d, J=11,2 Гц, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,51 (d, J=11,2 Гц, 2H), 3,36 (d, J=10,8 Гц, 4H), 3,25-3,08 (m, 3H), 2,93-2,79 (m, 2H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,16-2,04 (m, 3H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,72 (d, J=10,0 Гц, 2H), 1,57 (s, 6H), 1,44-1,35 (m, 2H).

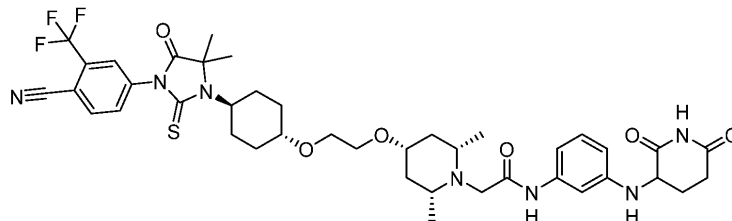
Пример 42: гидрохлорид 2-((R)-4-(2-(((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида



Гидрохлорид 2-((R)-4-(2-(((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида. К раствору 2-((R)-4-(2-(((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиперидин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)уксусной кислоты (5,000 г, 7,685 ммоль) и (R)-3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-диола (1,853 г, 8,450 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли HATU (2,922 г, 7,680 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (4 мл, 23,05 ммоль) и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 12 ч реакционный раствор разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным

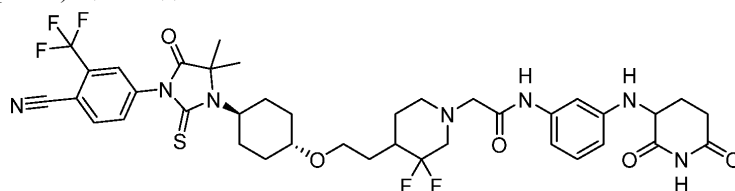
сульфатом натрия и концентрировали. Полученный неочищенный материал очищали стандартными способами с получением гидрохлорида 2-((R)-4-(2-(((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (4,594 г, 5,376 ммоль, выход 70%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 852,1 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,98 (br s, 1H), 10,80 (s, 1H), 9,76-9,56 (m, 1H), 9,16 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,76 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,04-6,94 (m, 2H), 6,80 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 6,40 (br d, J=8,0 Гц, 1H), 4,41 (br s, 1H), 4,24 (br dd, J=4,4, 11,2 Гц, 1H), 3,87 (br s, 3H), 3,72 (br d, J=11,2 Гц, 1H), 3,61 (br s, 2H), 3,52 (br s, 2H), 3,45-3,26 (m, 1H), 3,36 (br s, 3H), 3,12 (br d, J=10,4 Гц, 3H), 2,88 (br d, J=11,2 Гц, 2H), 2,79-2,68 (m, 1H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,08 (br dd, J=4,0, 8,8 Гц, 3H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,72 (br d, J=10,0 Гц, 2H), 1,57 (s, 6H), 1,42-1,31 (m, 2H).

Пример 43: 2-((2R,4г,6S)-4-(2-(((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этокси)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид



2-((2R,4г,6S)-4-(2-(((транс)-4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этокси)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид. К раствору 2-((2R,4г,6S)-4-(2-(((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этокси)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)уксусной кислоты (0,080 г, 0,130 ммоль) и 3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-диона (0,042 г, 0,190 ммоль) в пиридине (2 мл) добавляли EDCI (0,098 г, 0,510 ммоль) и реакционный раствор перемешивали при 60°C. Через 12 ч реакционный раствор разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный неочищенный материал очищали стандартными способами с получением 2-((2R,4г,6S)-4-(2-(((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этокси)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,048 г, 0,0555 ммоль, выход 43%) в виде зеленого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 826,2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,77 (s, 1H), 9,48-9,39 (s, 1H), 8,33 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,19 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,03-7,91 (m, 1H), 7,06-6,93 (m, 2H), 6,85-6,77 (m, 1H), 6,45-6,32 (m, 1H), 5,87 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,34-4,20 (m, 1H), 3,93-3,72 (m, 1H), 3,51 (s, 4H), 3,15 (s, 2H), 2,89-2,75 (m, 2H), 2,74-2,63 (m, 3H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,13-1,98 (m, 3H), 1,95-1,82 (m, 3H), 1,71 (br d, J=11,2 Гц, 2H), 1,54 (s, 6H), 1,39-1,29 (m, 2H), 1,28-1,18 (m, 2H), 1,18-1,09 (m, 2H), 1,05 (d, J=6,2 Гц, 6H).

Пример 44: 2-(4-(2-(((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид



трет-Бутил-4-(2-(((транс)-4-(дибензиламино)циклогексил)окси)этил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил-3,3-дифтор-4-(2-((метилсульфонил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (1,81 г, 5,27 ммоль) в ксилолах (30 мл) добавляли (транс-4-(дибензиламино)циклогексан-1-ол (3,11 г, 10,54 ммоль), бромид тетрабутиламмония (0,340 г, 1,054 ммоль) и гидроксид калия (1,479 г, 26,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 30°C в течение 24 ч. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой удаляли и водный слой еще дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и фильтровали. Отбирали фильтрат и летучие органические вещества удаляли при пониженном давлении с получением светло-желтого твердого вещества. Твердое вещество поглощали этилацетатом и очищали на колонке с силикагелем с применением 0-75% этилацетата в гексанах в объеме 2000 мл. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и летучие органические вещества удаляли при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-(2-(((транс)-4-(дибензиламино)циклогексил)окси)этил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (1,79 г, 3,30 ммоль, выход 63%) в виде

бесцветного масла. MS (ESI) масса/заряд 543,2 [M+1]⁺.

трет-Бутил-4-(2-(((транс)-4-аминоциклогексил)окси)этил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил-4-(2-(((транс)-4-(дибензиламино)циклогексил)окси)этил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (2,65 г, 4,88 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли палладий на угле (500 мг, 4,70 ммоль). Из колбы выкачивали воздух и заменяли водородом (3×, 15 фунтов/кв. дюйм, баллон). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали большим количеством метанола. Отбирали фильтрат и летучие органические вещества удаляли при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-(2-(((транс)-4-аминоциклогексил)окси)этил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (1,72 г, 4,75 ммоль, выход 97%) в виде светло-желтого масла. MS (ESI) масса/заряд 363,2 [M+1]⁺.

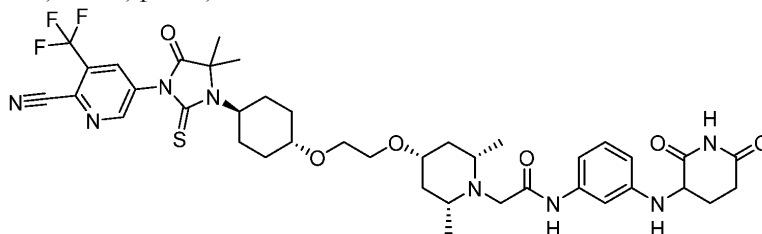
трет-Бутил-3,3-дифтор-4-(2-(((транс)-4-((1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)циклогексил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил-4-(2-(((транс)-4-аминоциклогексил)окси)этил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (1,72 г, 4,75 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли метил-2-бром-2-метилпропаноат (1,718 г, 9,49 ммоль), йодид калия (0,079 г, 0,475 ммоль) и карбонат калия (1,312 г, 9,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 20 ч. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой удаляли и водный слой еще дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и фильтровали. Отбирали фильтрат и летучие органические вещества удаляли при пониженном давлении с получением трет-бутил-3,3-дифтор-4-(2-(((транс)-4-((1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)циклогексил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (2,20 г, 4,76 ммоль) в виде желтого масла, которое переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. MS (ESI) масса/заряд 463,2 [M+1]⁺.

трет-Бутил-4-(2-(((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил-3,3-дифтор-4-(2-(((транс)-4-((1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)циклогексил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (0,730 г, 1,578 ммоль) в этилацетате (7 мл) добавляли 4-изотиоцианато-2-(трифторметил)бензонитрил (0,360 г, 1,578 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,827 мл, 4,73 ммоль). Реакционный флакон герметично закрывали и перемешивали при 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом. Добавляли 5 мл солевого раствора с восстановлением эмульсии. Органический слой удаляли и водный слой еще дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и фильтровали. Отбирали фильтрат и летучие органические вещества удаляли при пониженном давлении с получением пенистого темно-оранжевого полутвердого вещества. Твердое вещество поглощали этилацетатом и очищали на колонке с силикагелем с применением 0-100% этилацетата в гексанах в объеме 1000 мл. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и летучие органические вещества удаляли при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-(2-(((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (396 мг, 0,601 ммоль, выход 38%) в виде пенистого оранжевого полутвердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 559,2 [M-99]⁺. Гидрохлорид 4-(3-((транс)-4-(2-(3,3-дифторпиперидин-4-ил)этоксид)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила. К раствору 4-(3-((транс)-4-(2-(3,3-дифторпиперидин-4-ил)этоксид)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила, HCl (395 мг, 0,664 ммоль, выход 110%) в 1,4-диоксане (3,0 мл) добавляли HCl (2,0 мл, 8,00 ммоль) (4,0 M в диоксане). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 90 мин. Летучие органические вещества удаляли при пониженном давлении с получением гидрохлорида 4-(3-((транс)-4-(2-(3,3-дифторпиперидин-4-ил)этоксид)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (395 мг, 0,664 ммоль) в виде пенистого оранжевого полутвердого вещества, которое переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. MS (ESI) масса/заряд 559,2 [M+1]⁺.

2-(4-(2-(((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид. К раствору 4-(3-((транс)-4-(2-(3,3-дифторпиперидин-4-ил)этоксид)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (100 мг, 0,179 ммоль) и 2-хлор-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (68,8 мг, 0,233 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл, 0,09 M) добавляли диизопропилэтиламин (0,094 мл, 0,537 ммоль) и йодид натрия (0,027 г, 0,180 ммоль, 1 экв.). Реакционный раствор перемешивали при 80°C. Через 22 ч реакционный раствор разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный материал очищали стандартными способами с получением 2-(4-(2-(((транс)-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (55 мг, 0,066 ммоль, выход 37%). MS (ESI) масса/заряд 818,2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ

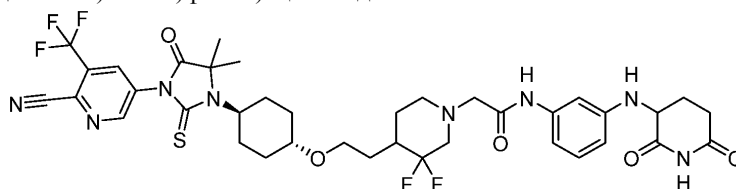
10,7-10,9 (m, 1H), 10,2-10,4 (m, 1H), 8,3-8,4 (m, 1H), 8,2-8,2 (m, 1H), 7,9-8,0 (m, 1H), 7,0-7,1 (m, 1H), 6,9-7,0 (m, 1H), 6,7-6,9 (m, 1H), 6,4-6,5 (m, 1H), 4,2-4,3 (m, 1H), 3,9-4,2 (m, 2H), 3,8-3,9 (m, 2H), 3,2-3,3 (m, 3H), 2,7-2,9 (m, 3H), 2,6-2,7 (m, 1H), 2,2-2,3 (m, 2H), 2,0-2,2 (m, 4H), 1,9-2,0 (m, 2H), 1,6-1,8 (m, 3H), 1,5-1,6 (m, 6H), 1,4-1,5 (m, 1H), 1,3-1,4 (m, 2H), 1,2-1,3 (m, 2H).

Пример 45: 2-((2R,4r,6S)-4-(2-(((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этоксид)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид



2-((2R,4r,6S)-4-(2-(((транс)-4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этоксид)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид. К смеси 2-((2R,4r,6S)-4-(2-(((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этоксид)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)уксусной кислоты (0,100 г, 0,160 ммоль) в пиридине (2 мл) добавляли 3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-дион (0,042 г, 0,190 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид (0,02 мл, 0,640 ммоль) и реакционный раствор нагревали до 50°C. Через 8 ч реакционный раствор разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный материал очищали стандартными способами с получением 2-((2R,4r,6S)-4-(2-(((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этоксид)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (0,070 г, 0,083 ммоль, выход 52%) в виде желтого твердого вещества MS (ESI) масса/заряд 827,6 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,79 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,15 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,75 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,02-6,97 (m, 2H), 6,82 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,40 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,89 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,32-4,26 (m, 1H), 3,84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,52 (s, 4H), 3,32-3,23 (m, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,74-2,65 (m, 3H), 2,63-2,58 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 3H), 1,92-1,85 (m, 3H), 1,74-1,68 (m, 2H), 1,57 (s, 6H), 1,34 (d, J=12,0 Гц, 2H), 1,14 (q, J=11,2 Гц, 2H), 1,05 (d, J=6,4 Гц, 6H).

Пример 46: гидроклорид 2-(4-(2-(((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида



трет-Бутил-4-(2-(((транс)-4-(дибензиламино)циклогексил)окси)этил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил-3,3-дифтор-4-(2-((метилсульфонил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (1,81 г, 5,27 ммоль) в ксилолах (30 мл) добавляли (1г,4г)-4-(дибензиламино)циклогексан-1-ол (3,11 г, 10,54 ммоль), бромид тетрабутиламмония (0,340 г, 1,054 ммоль) и гидроксид калия (1,479 г, 26,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 30°C в течение 24 ч. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой удаляли и водный слой еще дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и фильтровали. Отбирали фильтрат и летучие органические вещества удаляли при пониженном давлении с получением светло-желтого твердого вещества. Твердое вещество поглощали этилацетатом и очищали на колонке с силикагелем с применением 0-75% этилацетата в гексанах в объеме 2000 мл. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и летучие органические вещества удаляли при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-(2-(((транс)-4-(дибензиламино)циклогексил)окси)этил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (1,79 г, 3,30 ммоль, выход 63%) в виде бесцветного масла. MS (ESI) масса/заряд 543,2 [M+1]⁺.

трет-Бутил-4-(2-(((транс)-4-аминоциклогексил)окси)этил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил-4-(2-(((транс)-4-(дибензиламино)циклогексил)окси)этил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (2,65 г, 4,88 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли палладий на угле (500 мг, 4,70 ммоль). Из колбы выкачивали воздух и заменяли водородом (3×, 15 фунтов/кв. дюйм, баллон). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали

через целит. Осадок на фильтре промывали большим количеством метанола. Отбирали фильтрат и летучие органические вещества удаляли при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-(2-(((транс)-4-аминоциклогексил)окси)этил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (1,72 г, 4,75 ммоль, выход 97%) в виде светло-желтого масла. MS (ESI) масса/заряд 363,2 [M+1]⁺.

трет-Бутил-4-(2-(((транс)-4-(1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)циклогексил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил-4-(2-(((транс)-4-аминоциклогексил)окси)этил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (1,72 г, 4,75 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли метил-2-бром-2-метилпропаноат (1,718 г, 9,49 ммоль), йодид калия (0,079 г, 0,475 ммоль) и карбонат калия (1,312 г, 9,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 20 ч. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой удаляли и водный слой еще дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и фильтровали. Отбирали фильтрат и летучие органические вещества удаляли при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-(2-(((транс)-4-(1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)циклогексил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (2,20 г, 4,76 ммоль) в виде желтого масла, которое переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. MS (ESI) масса/заряд 463,2 [M+1]⁺.

трет-Бутил-4-(2-(((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил-4-(2-(((транс)-4-(1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)амино)циклогексил)окси)этил)пиперидин-1-карбоксилата (1,47 г, 3,18 ммоль) в этилацетате (14 мл) добавляли 5-изотиоцианато-3-(трифторметил)пиколинитрил (0,728 г, 3,18 ммоль) и диизопропилэтиламин (1,665 мл, 9,53 ммоль). Реакционный флакон герметично закрывали и перемешивали при 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разделяли между водой и этилацетатом. Добавляли несколько мл солевого раствора с восстановлением эмульсии. Органический слой удаляли и водный слой еще дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и фильтровали. Отбирали фильтрат и летучие органические вещества удаляли при пониженном давлении с получением пенистого темно-оранжевого полутвердого вещества. Твердое вещество поглощали этилацетатом и очищали на колонке с силикагелем с применением 0-100% этилацетата в гексанах в объеме 1800 мл. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и летучие органические вещества удаляли при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-(2-(((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (1,10 г, 1,667 ммоль, выход 52%) в виде пенистого светло-оранжевого полутвердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 560,2 [M-99]⁺.

Гидрохлорид 5-(3-(((транс)-4-(2-(3,3-дифторпиперидин-4-ил)этокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрила. К раствору трет-бутил-4-(2-(((1г,4г)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксилата (1,10 г, 1,667 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) добавляли HCl (5,0 мл, 20,00 ммоль) (4,0 М в диоксане). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 90 мин. Летучие органические вещества удаляли при пониженном давлении с получением гидрохлорида 5-(3-(((транс)-4-(2-(3,3-дифторпиперидин-4-ил)этокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрила (1,08 г, 1,812 ммоль) в виде пенистого оранжевого полутвердого вещества, который переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. MS (ESI) масса/заряд 560,2 [M+1]⁺.

2-(4-(2-(((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетат. К раствору 5-(3-(((транс)-4-(2-(3,3-дифторпиперидин-4-ил)этокси)циклогексил)-4,4-диметил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрила, HCl (1,08 г, 1,812 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) добавляли триэтиламин (0,758 мл, 5,44 ммоль) и трет-бутил-2-бромацетат (1,338 мл, 9,06 ммоль). Реакционный сосуд герметично закрывали и перемешивали при 70°C в течение 18 ч. Летучие органические вещества удаляли при пониженном давлении с получением оранжевого твердого вещества. Твердое вещество поглощали дихлорметаном и очищали на колонке с силикагелем с применением 0-100% этилацетата в гексанах в объеме 2200 мл. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и летучие органические вещества удаляли при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(4-(2-(((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетата (0,997 г, 1,480 ммоль, выход 82%) в виде пенистого оранжевого полутвердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 674,2 [M+1]⁺.

Гидрохлорид 2-(4-(2-(((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)уксусной кислоты. В колбу, содержащую трет-бутил-2-(4-(2-(((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)ацетат (1,0 г, 1,484 ммоль), добавляли HCl (10,0 мл, 40,0 ммоль) (4,0 М в диоксане). Реакционную смесь перемешивали

при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Летучие органические вещества удаляли при пониженном давлении с получением гидрохлорида 2-(4-(2-(((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)уксусной кислоты (1,14 г, 1,743 ммоль) в виде светло-коричневого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. MS (ESI) масса/заряд 618,2 [M+1]⁺.

Гидрохлорид 2-(4-(2-(((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида. К раствору 2-(4-(2-(((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)уксусной кислоты, HCl (100 мг, 0,153 ммоль) в ацетонитриле (1,0 мл) добавляли 3-((3-аминофенил)амино)пиперидин-2,6-дион (40,2 мг, 0,183 ммоль), 1-метил-1H-имидазол (0,049 мл, 0,612 ммоль), гексафторфосфат N-(хлор(диметиламино)метил)ен)-N-метилметанаминия (86 мг, 0,306 ммоль) и 1 мл DMF и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 18 ч реакционный раствор разбавляли с помощью DMSO и очищали стандартными способами с получением гидрохлорида 2-(4-(2-(((транс)-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида (50 мг, 0,058 ммоль, выход 38%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 819,2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 10,79 (s, 1H), 9,14 (d, 1H, J=2,0 Гц), 8,74 (d, 1H, J=2,0 Гц), 7,0-7,1 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,8-6,8 (m, 1H), 6,45 (dd, 1H, J=1,5, 8,1 Гц), 4,26 (dd, 1H, J=4,6, 11,2 Гц), 4,0-4,2 (m, 1H), 3,8-3,9 (m, 1H), 3,7-3,8 (m, 1H), 3,4-3,6 (m, 3H), 3,3-3,4 (m, 1H), 3,2-3,3 (m, 1H), 3,0-3,2 (m, 1H), 2,7-2,9 (m, 3H), 2,6-2,6 (m, 1H), 2,0-2,1 (m, 4H), 1,8-2,0 (m, 2H), 1,6-1,8 (m, 3H), 1,57 (s, 6H), 1,4-1,5 (m, 1H), 1,3-1,4 (m, 2H).

Анализы клеточные анализы

Анализ деградации AR в VCAP. Тестируемые соединения предварительно распределяли в 96-луночном планшете Corning CellBind (№ по кат. 3300) с прозрачным дном с применением акустического дозатора с получением для каждого соединения серии концентраций с 10 точками при разбавлении 1:3. Конечная наибольшая концентрация каждого соединения составляла 5 мкМ. DMSO при конечной концентрации 0,1% использовали в качестве контроля. Клетки VCaP, культивируемые в DMEM с 8% фетальной бычьей сывороткой (FBS), высевали при 50 тыс. клеток на лунку в объеме 200 мкл в планшет с соединениями и инкубировали при 37°C в инкубаторе с CO₂ в течение 24 ч. Среду осторожно удаляли из клеток и планшет помещали на лед. Сто мкл ледяного 1× буфера для лизиса клеток от Cell Signaling Technologies (№ по кат. 9803) добавляли в каждую лунку с клетками и планшет инкубировали при 4°C на встряхивателе в течение 1 ч. Пятьдесят мкл лизата клеток использовали для выявления AR посредством ELISA с применением набора PathScan Total Sandwich AR ELISA (Cell Signaling Technology, № по кат. 12580). Уровни AR в обработанных соединениями лунках подвергали нормализации по таковым для контроля с DMSO и выражали в виде процента от контроля (PoC) (y). Для определения DC₅₀ и EC₅₀ соединения использовали четырехпараметрическую логистическую модель (сигмоидальную модель доза-ответ) с применением следующего уравнения:

$$y = (A + ((B - A)/(1 + ((C / x)^D))))$$

A = Y_{Min} (наименьший уровень AR, нормализованный по контролю с DMSO, в ответ на обработку соединением, определенный посредством аппроксимации кривой),

B = Y_{Max} (максимальный уровень AR, определенный посредством аппроксимации кривой),

C = EC₅₀,

D = угловой коэффициент Хилла,

x = концентрация соединения,

EC₅₀ = концентрация соединения при y = (Y_{Max} - Y_{Min})/2,

DC₅₀ = концентрация соединения при y = 50% от контроля с DMSO (50% деградация AR),

y = уровень белка AR, нормализованный по контролю с DMSO.

Наименьший измеренный уровень AR, нормализованный по контролю с DMSO, в ответ на обработку соединением, обозначенный значением Y, использовали для определения характеристик эффективности опосредованной соединением деградации AR. Каждое из соединений в таблице тестировали в анализе деградации AR в VCAP, и в нем было обнаружено, что соединения обладают активностью. Было показано, что все из соединений в таблице характеризуются DC₅₀ < 1 мкМ и Y < 50% от контроля с DMSO.

Анализ пролиферации клеток рака предстательной железы. Клетки VCAP или ENZR высевали при

10 тыс. клеток на лунку в 96-луночные планшеты CellBind (Costar) с применением среды DMEM + 8% FBS. Клетки инкубировали в течение ночи при 37°C и тестируемое соединение серийно разбавляли и добавляли в лунку. После семидневной инкубации аналитические среды удаляли посредством переворачивания и планшет замораживали в течение ночи при -80°C. Планшеты размораживали при комнатной температуре и в каждую лунку добавляли 100 мкл деионизированной воды (ddH₂O). Планшеты инкубировали при 37°C в инкубаторе без CO₂ в течение 1 ч и затем замораживали при -80°C в течение ночи. Планшеты размораживали до комнатной температуры и в каждую лунку добавляли 100 мкл буфера TNE (NaCl, Tris, EDTA) + краситель Hoescht (1,0 мг/мл, 1:400). Флуоресцентный сигнал измеряли при 460 нм. Все данные подвергали нормализации в виде процента от контроля с DMSO. Для определения значения GI₅₀ соединения использовали четырехпараметрическую логистическую модель (сигмоидальную модель доза-ответ) с применением следующего уравнения:

$$y = (A + ((B - A)/(1 + ((C / x)^D))))$$

A = Y_{Min} (наименьшее значение жизнеспособности клеток в единицах люминесценции, нормализованное по контролю с DMSO, в ответ на обработку соединением, определенное посредством аппроксимации кривой),

B = Y_{Max} (максимальное значение жизнеспособности клеток, измеренное в единицах люминесценции, нормализованное по контролю с DMSO, определенное посредством аппроксимации кривой),

C = EC₅₀,

D = угловой коэффициент Хилла,

GI₅₀ = концентрация соединения при Y = (Y_{Max} + Y_{t0})/2,

EC₅₀ = концентрация соединения при y = (Y_{Max} - Y_{Min})/2,

IC₅₀ = концентрация соединения при Y = 50% от контроля с DMSO,

y = жизнеспособность клеток, измеренная в единицах люминесценции и нормализованная в виде процента от контроля с DMSO,

t₀ = время добавления соединения

Y_{t0} = значение y при t₀

Соединения, предусмотренные в данном документе, были или будут протестированы в анализе пролиферации клеток рака предстательной железы, и в нем было показано или будет показано, что они обладают активностью.

Анализы in vivo

Анализ в отношении разрушения AR. Анализ в отношении разрушения AR in vivo проводили на мышах NSG, несущих ксенотрансплантатные опухоли рака предстательной железы VCaP. Самцам мышей NSG инокулировали клетки VCaP в зону бока выше правой задней лапы. После инокулирования животных перед рандомизацией обеспечивали рост опухолей до примерно 500 мм³. Рандомизированным животным вводили тестируемые соединения, составленные в 20% Labrasol, 80% 25 мМ цитратного буфера, pH 3. Соединения вводили перорально один раз в сутки в течение 3 суток. После введения последней дозы соединения отбирали плазму крови и образцы опухолей и подвергали анализам в отношении разрушения AR. Внутриопухолевые уровни AR измеряли с применением анализа вестерн-блот. Статистический анализ проводили с применением одностороннего анализа отклонения (ANOVA). Соединения, предусмотренные в данном документе, были или будут протестированы в анализе в отношении разрушения AR in vivo, и в нем было показано или будет показано, что они обладают активностью.

Ксенотрансплантатная модель рака предстательной железы VCaP.

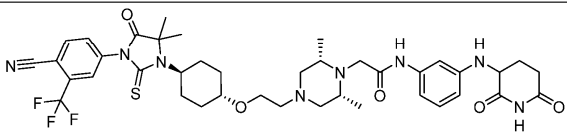
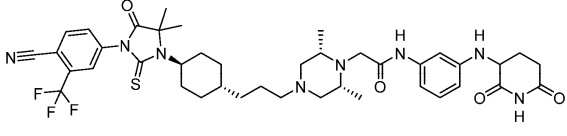
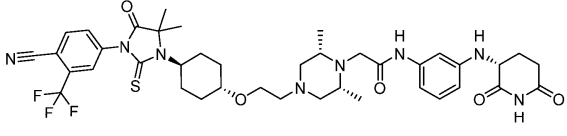
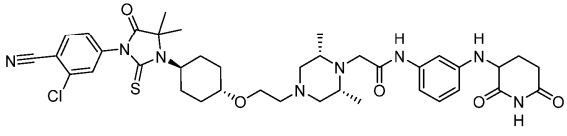
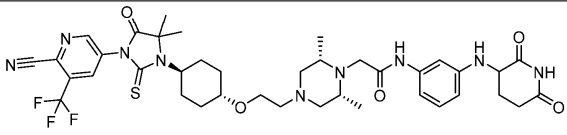
Исследование с использованием ксенотрансплантата проводили на самцах мышей NSG, несущих ксенотрансплантатные опухоли рака предстательной железы VCaP. Самцам мышей NSG подкожно инокулировали клетки VCaP в зону бока выше правой задней конечности. После инокулирования животных перед рандомизацией обеспечивали рост опухолей до примерно 200 мм³. Во время рандомизации мышей, несущих опухоли VCaP размером, находящимся в диапазоне от 75 до 250 мм³, объединяли вместе и рандомизировали на разные группы обработки. Тестируемые соединения, составленные в 20% Labrasol, 80% 25 мМ цитратного буфера, pH 3, вводили в объеме дозы, составляющем 5 мл/кг. Соединения вводили перорально один раз в сутки в течение периода времени исследования. Опухоли измеряли дважды в неделю с применением штангенциркуля и объемы опухолей рассчитывали с применением формулы: W² × L / 2. Статистический анализ проводили с применением одностороннего или двухстороннего анализа отклонения (ANOVA).

Соединения, предусмотренные в данном документе, были или будут протестированы на ксе-нотрансплантатной модели рака предстательной железы VCAP, и на моделях было показано или будет показано, что они эффективны в качестве средства лечения рака предстательной железы.

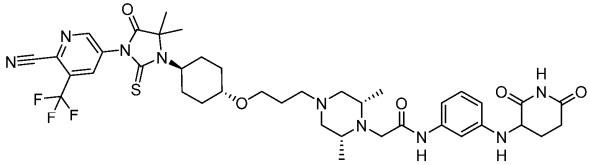
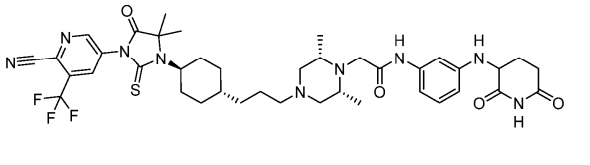
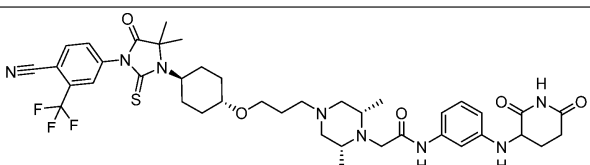
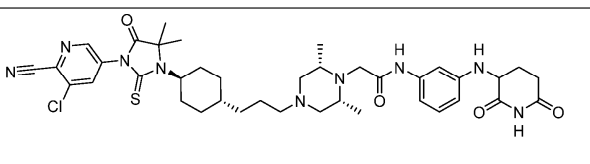
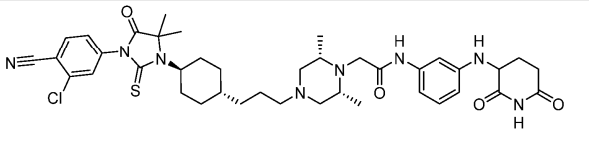
Таблица активности

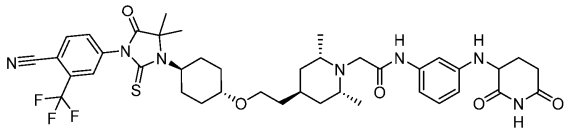
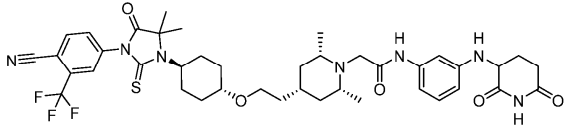
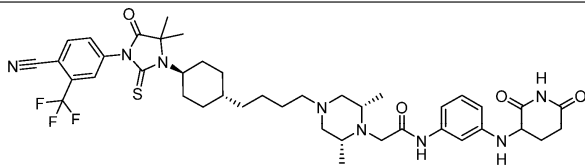
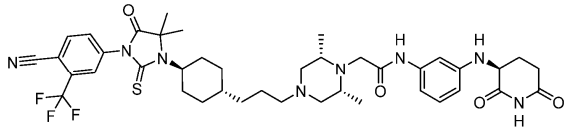
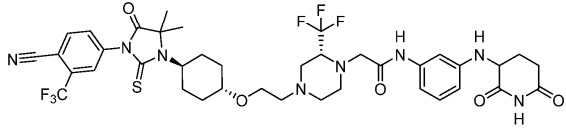
Каждое из соединений в таблице тестировали в одном или нескольких анализах в отношении разрушения AR, показанных выше, например в анализе в отношении разрушения AR в VCAP, и в них обнаружили, что соединения обладают активностью.

Было показано, что все из соединений в таблице характеризуются $DC_{50} \leq 1$ мкМ и $Y < 50\%$ от контроля с DMSO, при этом некоторые соединения характеризовались значением DC_{50} C: $DC_{50} \leq 0,005$ мкМ, некоторые - значением DC_{50} B: $0,005$ мкМ $< DC_{50} \leq 0,010$ мкМ, а другие - значением DC_{50} A: $0,010$ мкМ $< DC_{50} \leq 0,1$ мкМ. Кроме того, было показано, что соединения обладают эффективностью в отношении разрушения AR, представленной значением $Y < 50\%$ от контроля с DMSO, при этом некоторые соединения характеризовались $0 < Y \leq 15\%$ (показано как *), некоторые соединения характеризовались $15\% < Y \leq 20\%$ (показано как **), а другие характеризовались $25\% < Y < 50\%$ (показано как ***).

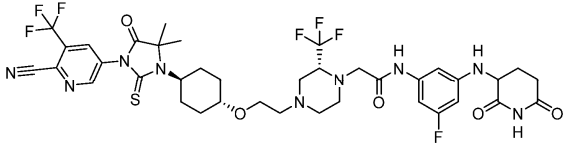
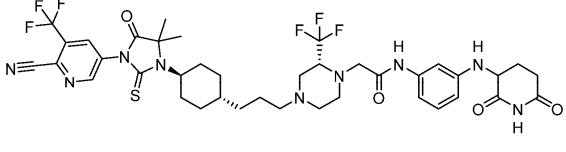
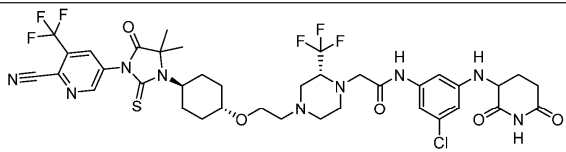
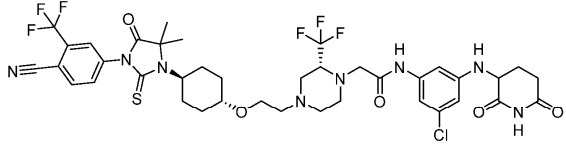
| № соед. | Структура соед. | Название соед. | Набл. МН ⁺ | DC ₅₀ | Y |
|---------|---|---|-----------------------|------------------|-----|
| 1 |  | 2-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-(2-((<i>trans</i> -4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксонимдазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)- <i>N</i> -(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид | 811,3 | B | *** |
| 2 |  | 2-((2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-4-(3-(<i>trans</i> -4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксонимдазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)- <i>N</i> -(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид | 809,4 | A | * |
| 3 |  | 2-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-(2-((<i>trans</i> -4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксонимдазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)- <i>N</i> -(3-(((<i>R</i>)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид | 811,4 | B | *** |
| 4 |  | 2-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-(2-((<i>trans</i> -4-(3-(3-Хлор-4-цианофенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксонимдазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)- <i>N</i> -(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид | 777,4 | C | ** |
| 5 |  | 2-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-(2-((<i>trans</i> -4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2- | 812,0 | C | *** |

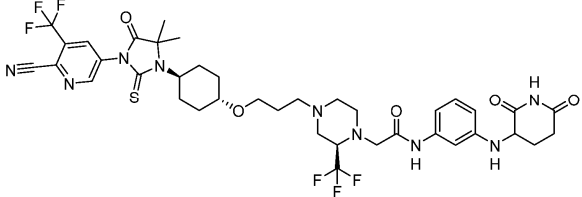
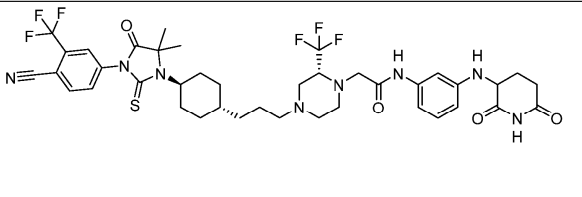
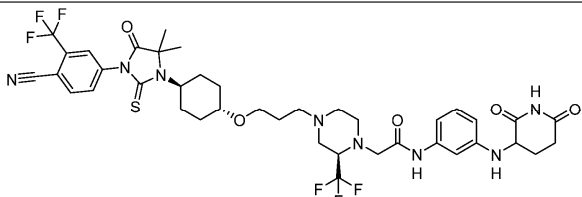
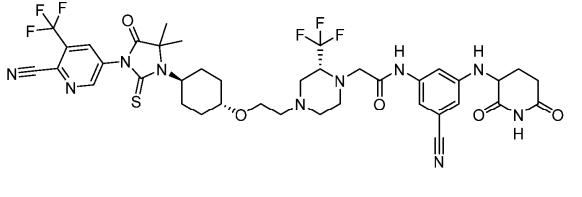
| | | | | | |
|---|--|---|-------|---|-----|
| | | тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид | | | |
| 6 | | 2-((2R,6S)-4-(3-(<i>trans</i> -4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид | 809,4 | В | * |
| 7 | | 2-((2R,6S)-4-(2-(<i>trans</i> -4-(3-(4-Циано-3-(пентафтор- λ^6 -сульфанеил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин- | 869,2 | А | *** |
| | | 3-ил)амино)фенил)ацетамид | | | |
| 8 | | 2-((2R,6S)-4-(3-(<i>trans</i> -4-(3-(5-Хлор-6-циано-3-пиперидин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид | 778,3 | В | *** |
| 9 | | 2-((2R,6S)-4-(3-(<i>trans</i> -4-(3-(3-Хлор-4-цианофенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид | 791,3 | С | *** |

| | | | | | |
|----|---|--|-------|---|-----|
| 10 |  | 2-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-(3-(<i>trans</i> -4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)- <i>N</i> -(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид | 826,4 | C | ** |
| 11 |  | 2-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-(3-(<i>trans</i> -4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)- <i>N</i> -(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид | 810,3 | C | * |
| 12 |  | 2-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-(3-(<i>trans</i> -4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)- <i>N</i> -(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид | 825,3 | B | *** |
| 13 |  | 2-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-(3-(<i>trans</i> -4-(3-(5-Хлор-6-циано-3-пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)- <i>N</i> -(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид | 776,4 | B | *** |
| 14 |  | 2-((2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-4-(3-(<i>trans</i> -4-(3-(3-Хлор-4-цианофенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6- | 775,6 | A | *** |

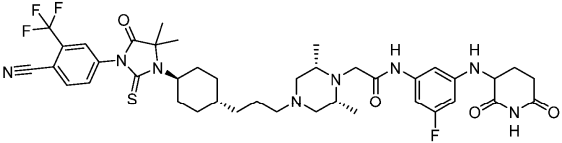
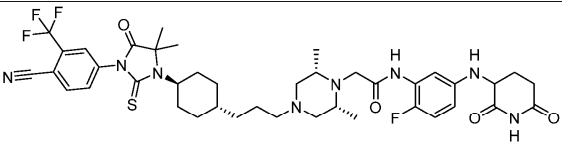
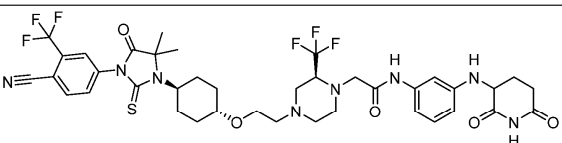
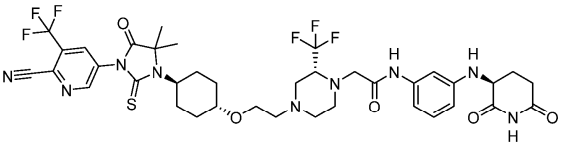
| | | | | | |
|----|---|--|-------|---|-----|
| | | диметилпиперазин-1-ил)- <i>N</i> -(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид | | | |
| 15 |  | 2-((2 <i>R</i> ,4 <i>s</i> ,6 <i>S</i>)-4-(2-((<i>транс</i> -4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)- <i>N</i> -(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид | 810,3 | В | * |
| 16 |  | 2-((2 <i>R</i> ,4 <i>r</i> ,6 <i>S</i>)-4-(2-((<i>транс</i> -4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)- <i>N</i> -(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид | 810,3 | В | * |
| 17 |  | 2-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-(4-(<i>транс</i> -4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)бутил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)- <i>N</i> -(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид | 823,3 | А | *** |
| 18 |  | 2-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)- <i>N</i> -(3-(((<i>S</i>)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид | 809,4 | А | ** |
| 19 |  | 2-((<i>R</i>)-4-(2-((<i>транс</i> -4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2- | 851,2 | В | * |

| | | | | | |
|----|--|--|-------|---|---|
| | | тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид | | | |
| 20 | | 2-((R)-4-(2-((<i>транс</i> -4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид | 852,2 | C | * |
| 21 | | 2-((2 <i>S</i> ,4 <i>r</i> ,6 <i>R</i>)-4-(2-((<i>транс</i> -4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)- | 811,3 | C | * |
| | | 2,6-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид | | | |
| 22 | | 2-((2 <i>S</i> ,4 <i>s</i> ,6 <i>R</i>)-4-(2-((<i>транс</i> -4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид | 811,3 | C | * |
| 23 | | 2-((R)-4-(2-((<i>транс</i> -4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-5- | 869,6 | B | * |

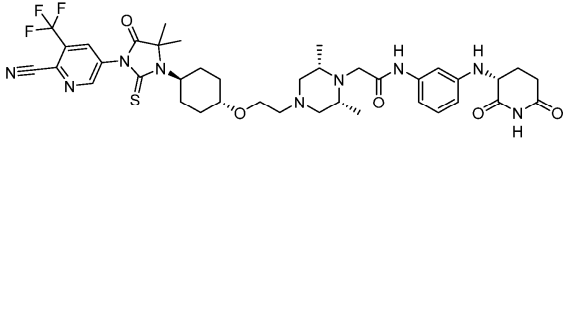
| | | | | | |
|----|---|--|-------|---|---|
| 24 |  | фторфенил)ацетамид 2-((R)-4-(2-((<i>транс</i> -4-(3-(6- Циано-5- (трифторметил)пиридин-3- ил)-5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин-1- ил)циклогексил)окси)этил)-2- (трифторметил)пиперазин-1- ил)- <i>N</i> -(3-((2,6- диокопиперидин-3- ил)амино)-5- фторфенил)ацетамид | 870,6 | C | * |
| 25 |  | 2-((R)-4-(3-(<i>транс</i> -4-(3-(6- Циано-5- (трифторметил)пиридин-3- ил)-5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин-1- ил)циклогексил)пропил)-2- (трифторметил)пиперазин-1- ил)- <i>N</i> -(3-((2,6- диокопиперидин-3- ил)амино)фенил)ацетамид | 850,3 | B | * |
| 26 |  | <i>N</i> -(3-Хлор-5-((2,6- диокопиперидин-3- ил)амино)фенил)-2-((R)-4-(2- (<i>транс</i> -4-(3-(6-циано-5- (трифторметил)пиридин-3- ил)-5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин-1- ил)циклогексил)окси)этил)-2- (трифторметил)пиперазин-1- ил)ацетамид | 886,0 | B | * |
| 27 |  | <i>N</i> -(3-Хлор-5-((2,6- диокопиперидин-3- ил)амино)фенил)-2-((R)-4-(2- (<i>транс</i> -4-(3-(4-циано-3- (трифторметил)фенил)-5,5- диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин-1- ил)циклогексил)окси)этил)-2- (трифторметил)пиперазин-1- ил)ацетамид | 885,0 | A | * |

| | | | | | |
|----|---|---|-------|---|---|
| 28 |  | 2-((R)-4-(3-((<i>trans</i> -4-(3-(6- Циано-5- (трифторметил)пиридин-3- ил)-5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксонмидазолидин-1- ил)циклогексил)окси)пропил)- 2-(трифторметил)пиперазин- 1-ил)- <i>N</i> -(3-((2,6- диоксопиперидин-3- ил)амино)фенил)ацетамид | 866,3 | C | * |
| 29 |  | 2-((R)-4-(3-((<i>trans</i> -4-(3-(4- Циано-3- (трифторметил)фенил)-5,5- диметил-4-оксо-2- тиоксонмидазолидин-1- ил)циклогексил)пропил)-2- (трифторметил)пиперазин-1- ил)- <i>N</i> -(3-((2,6- диоксопиперидин-3- ил)амино)фенил)ацетамид | 849,3 | B | * |
| 30 |  | 2-((R)-4-(3-((<i>trans</i> -4-(3-(4- Циано-3- (трифторметил)фенил)-5,5- диметил-4-оксо-2- тиоксонмидазолидин-1- ил)циклогексил)окси)пропил)- 2-(трифторметил)пиперазин- 1-ил)- <i>N</i> -(3-((2,6- диоксопиперидин-3- ил)амино)фенил)ацетамид | 865,5 | B | * |
| 31 |  | <i>N</i> -(3-Циано-5-((2,6- диоксопиперидин-3- ил)амино)фенил)-2-((R)-4-(2- ((<i>trans</i> -4-(3-(6-циано-5- (трифторметил)пиридин-3- ил)-5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксонмидазолидин-1- ил)циклогексил)окси)этил)-2- (трифторметил)пиперазин-1- ил)ацетамид | 877,5 | C | * |

| | | | | | |
|----|--|---|-------|---|-----|
| 32 | | 2-((2 <i>R</i> ,4 <i>r</i> ,6 <i>S</i>)-4-(3-(<i>транс</i> -4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)прокси)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)- <i>N</i> -(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид | 824,4 | A | ** |
| 33 | | 2-((2 <i>R</i> ,4 <i>r</i> ,6 <i>S</i>)-4-(3-(<i>транс</i> -4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)прокси)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)- <i>N</i> -(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид | 825,3 | B | ** |
| 34 | | 2-((<i>R</i>)-4-(2-((<i>транс</i> -4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)- <i>N</i> -(3-циано-5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид | 876,5 | B | *** |
| 35 | | 2-((2 <i>R</i> ,4 <i>r</i> ,6 <i>S</i>)-4-(2-(<i>транс</i> -4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)этокси)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)- <i>N</i> -(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид | 811,3 | A | * |
| 36 | | 2-((2 <i>R</i> ,4 <i>r</i> ,6 <i>S</i>)-4-(2-(<i>транс</i> -4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)этокси)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)- <i>N</i> -(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид | 810,3 | A | ** |
| 37 | | 2-((2 <i>R</i> ,4 <i>r</i> ,6 <i>S</i>)-4-(2-((<i>транс</i> -4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)этокси)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)- <i>N</i> -(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид | 844,2 | A | * |

| | | | | | |
|----|---|--|-------|---|-----|
| 38 |  | 2-((2R,6S)-4-(3-((транс)-4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-5-фторфенил)ацетамид | 827,4 | B | * |
| 39 |  | 2-((2R,6S)-4-(3-((транс)-4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)ацетамид | 827,4 | A | *** |
| 40 |  | 2-((S)-4-(2-(((транс)-4-(3-(4-Циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид | 851,3 | A | *** |
| 41 |  | 2-((R)-4-(2-(((транс)-4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид | 852,0 | C | * |

| | | | | | |
|----|--|--|-------|---|-----|
| 42 | | 2-((R)-4-(2-(((транс)-4-(3-(6- Циано-5- (трифторметил)пиридин-3- ил)-5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин-1- ил)циклогексил)окси)этил)-2- (трифторметил)пиперазин-1- ил)-N-(3-(((R)-2,6- диоксопиперидин-3- ил)амино)фенил)ацетамид | 852,1 | C | * |
| 43 | | 2-((2R,4r,6S)-4-(2-(((транс)-4- (3-(4-Циано-3- (трифторметил)фенил)-5,5- диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин-1- ил)циклогексил)окси)этокси)- 2,6-диметилпиперидин-1-ил)- N-(3-(((R)-2,6-диоксопиперидин- 3-ил)амино)фенил)ацетамид | 826,2 | B | *** |
| 44 | | 2-(4-(2-(((транс)-4-(3-(4- Циано-3- (трифторметил)фенил)-5,5- диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин-1- ил)циклогексил)окси)этил)- 3,3-дифторпиперидин-1-ил)- N-(3-(((2,6-диоксопиперидин- 3-ил)амино)фенил)ацетамид | 818,2 | B | * |
| 45 | | 2-((2R,4r,6S)-4-(2-(((транс)-4- (3-(6-Циано-5- (трифторметил)пиридин-3- ил)-5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин-1- ил)циклогексил)окси)этокси)- 2,6-диметилпиперидин-1-ил)- N-(3-(((2,6-диоксопиперидин- 3-ил)амино)фенил)ацетамид | 827,6 | C | ** |
| 46 | | Гидрохлорид 2-(4-(2-(((транс)- 4-(3-(6-циано-5- (трифторметил)пиридин-3- ил)-5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин-1- ил)циклогексил)окси)этил)- 3,3-дифторпиперидин-1-ил)- N-(3-(((2,6-диоксопиперидин- 3-ил)амино)фенил)ацетамида | 819,2 | C | * |
| 47 | | 2-((2R,6S)-4-(2-(((транс)-4-(3- (6-Циано-5- (трифторметил)пиридин-3- ил)-5,5-диметил-4-оксо-2- тиоксоимидазолидин-1- ил)циклогексил)окси)этил)- 2,6-диметилпиперазин-1-ил)- N-(3-(((S)-2,6- диоксопиперидин-3- ил)амино)фенил)ацетамид | 812,4 | D | * |

| | | | | | |
|----|---|---|-------|---|---|
| 48 |  | 2-((2R,6S)-4-(2-(((trans)-4-(3-(6-Циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид | 812,2 | D | * |
|----|---|---|-------|---|---|

Было процитировано некоторое количество источников, раскрытия которых включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из:

2-((2R,6S)-4-(2-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид,

2-((2S,6R)-4-(3-(транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид,

гидрохлорид 2-((2R,6S)-4-(2-((транс-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида,

гидрохлорид 2-((2R,6S)-4-(3-(транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида,

гидрохлорид 2-((2R,6S)-4-(3-(транс-4-(3-(5-хлор-6-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида,

гидрохлорид 2-((2R,6S)-4-(3-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида,

2-((2R,6S)-4-(3-(транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид,

2-((R)-4-(3-(транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид,

2-((2R,6S)-4-(3-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)ацетамид, и

гидрохлорид 2-(4-(2-(((транс-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида.

2. Соединение по п.1, представляющее собой 2-((2R,6S)-4-(2-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид.

3. Соединение по п.1, представляющее собой 2-((2S,6R)-4-(3-(транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид.

4. Соединение по п.1, представляющее собой гидрохлорид 2-((2R,6S)-4-(2-((транс-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида.

5. Соединение по п.1, представляющее собой гидрохлорид 2-((2R,6S)-4-(3-(транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-(((R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида.

6. Соединение по п.1, представляющее собой гидрохлорид 2-((2R,6S)-4-(3-(транс-4-(3-(5-хлор-6-циано-3-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида.

7. Соединение по п.1, представляющее собой гидрохлорид 2-((2R,6S)-4-(3-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида.

8. Соединение по п.1, представляющее собой 2-((2R,6S)-4-(3-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(3-((S)-2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид.

9. Соединение по п.1, представляющее собой 2-((R)-4-(3-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамид.

10. Соединение по п.1, представляющее собой 2-((2R,6S)-4-(3-((транс-4-(3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)пропил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)-N-(5-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)-2-фторфенил)ацетамид.

11. Соединение по п.1, представляющее собой гидрохлорид 2-(4-(2-((транс-4-(3-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-5,5-диметил-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)циклогексил)окси)этил)-3,3-дифторпиперидин-1-ил)-N-(3-((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)фенил)ацетамида.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп. 1-11 и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или среду-носитель.

13. Применение соединения по любому из пп.1-11 для лечения заболевания, опосредованного андрогеновым рецептором, где андроген-опосредованное заболевание представляет собой рак предстательной железы.

14. Применение по п.13, где рак предстательной железы представляет собой рак предстательной железы, резистентный к кастрации (CRPC).

