

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202392221 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.01.29(22) Дата подачи заявки  
2022.03.29(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 403/14 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 31/4725 (2006.01)

## (54) СОЕДИНЕНИЕ ТЕТРАГИДРОНАФТАЛИНА, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

(31) 202110332995.1; 202110666964.X;  
202110870938.9; 202111097026.9(32) 2021.03.29; 2021.06.16; 2021.07.30;  
2021.09.18

(33) CN

(86) PCT/CN2022/083597

(87) WO 2022/206737 2022.10.06

(71) Заявитель:

ЦЗЯНСУ ХЭНЖУЙ  
ФАРМАСЬЮТИКАЛС КО.,  
ЛТД.; ШАНХАЙ ХЭНЖУЙ  
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (CN)

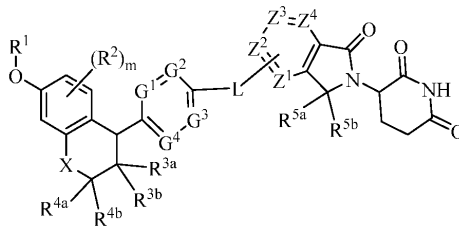
(72) Изобретатель:

Ян Фанлун, Юй Нань, Лю Чживэй, Хэ  
Фэн, Тао Вэйкан (CN)

(74) Представитель:

Харин А.В., Буре Н.Н., Стойко Г.В.,  
Алексеев В.В., Галухина Д.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединению тетрагидронафталлина, способу его получения и его применению в медицине. В частности, настоящее изобретение относится к соединению тетрагидронафталинона, представленному общей формулой (I), способу его получения, фармацевтической композиции, содержащей соединение, и его применению в качестве терапевтического агента, в частности его применению в качестве деструктора рецептора эстрогена, применению для получения лекарственного средства для лечения и/или предотвращения заболеваний или состояний, опосредованных или зависимых от рецептора эстрогена, и применению для получения лекарственного средства для лечения и/или предотвращения заболеваний или состояний путем деструкции целевого белка.



A1

202392221

202392221

A1

## СОЕДИНЕНИЕ ТЕТРАГИДРОНАФТАЛИНА, И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ, И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к области фармацевтики и относится к соединению тетрагидронафталина, способу его получения и его фармацевтическому применению. В частности, настоящее изобретение относится к соединению тетрагидронафталина общей формулы (I), способу его получения, фармацевтической композиции, содержащей соединение, его применению в качестве терапевтического агента, в частности, в качестве деструктора рецептора эстрогена, его применению для получения лекарственного средства для лечения и/или предотвращения опосредованного или зависимого от рецептора эстрогена заболевания или расстройства, и его применению для получения лекарственного средства для лечения и/или предотвращения заболевания или расстройства путем деструкции целевых белков.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Согласно последнему глобальному отчету о бремени рака за 2020 год, опубликованному Международным агентством по изучению рака (IARC) Всемирной организации здравоохранения, число пациенток с раком молочной железы впервые превысило число пациенток с раком легких: рак молочной железы стал самым распространенным раком в мире. Более 2,26 миллиона женщин во всем мире страдают от рака молочной железы, что составляет около 11,7% всех новых диагностированных случаев рака и 24,5% новых диагностированных случаев рака у женщин. Самой распространенной формой рака у женщин является рак молочной железы. Один из каждых восьми с новыми диагностированными случаями страдает от рака молочной железы. Между тем, более 680 тысяч человек умерли от рака молочной железы, что составляет около 6,9% всех случаев смерти от рака и 15,5% случаев смерти от рака во всем мире среди женщин. Рак молочной железы также является ведущей причиной смерти от рака среди женщин во всем мире.

Около 70% пациентов с раком молочной железы имеют эстроген-рецептор (ER)-положительный рак молочной железы. Эндокринная терапия играет важную роль в лечении этих пациентов с раком молочной железы. Эндокринная терапия подразделяется на три основные категории: ингибиторы ароматазы (AI), которые могут ингибировать превращение андрогена в эстроген и снижать уровень эстрогена в организме; селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM), которые могут противодействовать активности рецепторов эстрогена; и селективные деструкторы рецепторов эстрогена (SERD), которые

могут не только противодействовать активности рецепторов эстрогена, но и способствовать деструкции рецепторов (J. Biol. Chem. 2006, 14, 9607-9615).

Фулвестрант является единственным коммерчески доступным лекарственным средством, которое действует путем деструкции рецепторов эстрогена. Лучшая клиническая эффективность может быть достигнута при увеличении его клинической дозы с 250 до 500 мг. В исследовании с использованием изотопно-меченого эстрогена для наблюдения за уровнем деструкции рецепторов эстрогена в опухолях у пациентов было обнаружено, что уровень деструкции рецепторов эстрогена коррелирует с клинической пользой для пациентов, а неполная деструкция рецепторов эстрогена может быть связана с ранним прогрессированием заболевания. Однако фулвестрант имеет плохую растворимость в воде и низкую биодоступность, что затрудняет дальнейшее увеличение дозировок путем внутримышечной инъекции. Поэтому необходимо разработать лекарственное средство, которое разрушает рецепторы эстрогена лучше, чем фулвестрант.

Химеры, нацеленные на протеолиз белка (PROTAC), представляют собой гибридные бифункциональные низкомолекулярные соединения. Их структуры содержат два разных лиганда: лиганд убиквитинлигазы E3 и лиганд, который связывается с целевыми белками. Два лиганда связаны линкерным плечом. PROTAC притягивают белки-мишени и убиквитинлигазу E3 в клетках, близких к образованию троичных комплексов белка-мишени-PROTAC-E3. Затем убиквитинлигаза E3 маркирует белки-мишени убиквитинированной белковой меткой и инициирует мощный процесс гидролиза убиквитинирования в клетках, который специфически разрушает целевые белки посредством пути убиквитин-протеасома. PROTAC имеют уникальные преимущества по сравнению с традиционными низкомолекулярными ингибиторами: 1) PROTAC не нуждаются в длительном и высокопрочном связывании с белками-мишенями, и их деструкция белков-мишеней аналогична катализу, поскольку они циклически связывают и разрушают белки-мишени, поэтому системное воздействие лекарственного средства и, следовательно, токсические и побочные эффекты снижаются; 2) белки-мишени должны быть повторно синтезированы для восстановления их функции после деструкции; поэтому деструкция белков-мишеней демонстрирует более эффективный и длительный противоопухолевый эффект, чем ингибирование их активности, и не приводит к лекарственной устойчивости, вызванной мутацией белков-мишеней; 3) PROTAC также имеют терапевтический потенциал для мишеней, которые в настоящее время считаются не поддающимися лечению, таких как факторы транскрипции, каркасные белки и регуляторные белки.

Открытие лигандов лигазы E3 типа цереблona (CRBN) связано с изучением

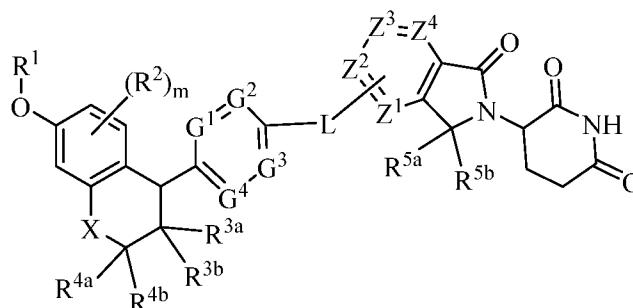
механизма действия талидомида. В 2010 году исследование токсичности талидомида показало, что связывание талидомида с CRBN *in vivo* может быть причиной тератогенности талидомида (Science, 2010, 327, 1345). Последующие исследования показали, что талидомид и его производные могут быть использованы в качестве противовоспалительных препаратов, препаратов против ангиогенеза и противораковых препаратов. Среди них леналидомид и помалидомид намного безопаснее, поскольку они имеют значительно более низкую тератогенность. Дальнейшее исследование показало, что леналидомид действует, разрушая два специальных фактора транскрипции В-клеток - белки 1 и 3 цинковых пальцев семейства Ikaros (IKZF1 и IKZF3). Данное исследование выявило механизм действия талидомида и его производных: они связываются с белковыми комплексами убиквитинлигазы E3 типа CRBN и разрушают белки-мишени (Science, 2014, 343, 301; Science, 2014, 343, 305).

На этой основе лиганды CRBN широко используются для получения деструкторов белков, и был разработан ряд молекул PROTAC на основе лигандов CRBN. Настоящее изобретение раскрывает синтез класс новых соединений тетрагидронафталина и демонстрирует их применение в качестве деструктора рецепторов эстрогена для лечения заболеваний, опосредованных или зависимых от рецепторов эстрогена.

Опубликованные патентные заявки на молекулы PROTAC на основе лигандов CRBN включают WO2015160845A2, WO2016197032A1, WO2016105518A1, WO2017197046A1, WO2017197051A1, WO2018144649A1, US10800770B1, WO2018102725A1, WO2019199816A1 и т.д.

## КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение направлено на обеспечение соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли:



(I)

где:

R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> являются идентичными или различными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, циклоалкила, гетероциклила, 8-10-членного



арила и гетероарила, где каждый из алкила, циклоалкила, гетероциклила, 8-10-членного арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано,  $-NR^9R^{10}$ , нитро, гидроксид, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

или  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероциклил, где каждый циклоалкил или гетероциклил независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано,  $-NR^9R^{10}$ , нитро, гидроксид, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

X представляет собой атом кислорода или  $CH_2$ ;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, галогеналкила, гидроксидалкила и  $-C(O)R^6$ ;

$G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^3$  и  $G^4$  являются идентичными или различными и каждый независимо представляет собой атом азота или  $CR^7$ ;

один из  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$  представляет собой атом углерода, а остальные три являются идентичными или различными и каждый независимо представляет собой атом азота или  $CR^8$ ;

L представляет собой линкерное звено;

$R^{4a}$  и  $R^{4b}$  являются идентичными или различными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси и гидроксидалкила;

$R^{5a}$  и  $R^{5b}$  являются идентичными или различными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси и гидроксидалкила, или  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  вместе образуют оксо;

каждый из  $R^2$ ,  $R^7$  и  $R^8$  является идентичным или различным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, гидроксидалкила, циано,  $-NR^9R^{10a}$ , гидроксид,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-C(O)NR^9R^{10a}$ ,  $-S(O)_tR^9a$ ,  $-S(O)_tNR^9aR^{10a}$ , циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано,  $-NR^9R^{10}$ , нитро, гидроксид, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

$R_6$  выбран из группы, состоящей из алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

$R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{9a}$  и  $R^{10a}$  являются идентичными или различными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, гидроксиалкила, циклоалкила и гетероциклила, где каждый из алкила, циклоалкила и гетероциклила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила и галогеналкокси;

или  $R^9$  и  $R^{10}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, и гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, амино, нитро, гидроксид, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

или  $R^{9a}$  и  $R^{10a}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, и гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, амино, нитро, гидроксид, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

$t$  равно 0, 1 или 2;

$m$  равно 0, 1, 2 или 3.

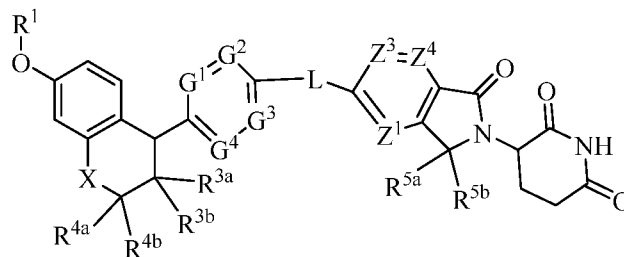
В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^2$  является идентичным или различным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и  $C_{1-6}$  алкила; предпочтительно,  $R^2$  представляет собой атом водорода.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где  $m$  равно 0 или 1; предпочтительно  $m$  равно 0.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Z^2$  представляет собой атом углерода;  $Z^1$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$  являются идентичными или различными и каждый независимо представляет собой атом азота или  $CR^8$ ;  $R^8$  является таким, как определено в общей формуле (I).

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемую

соль:



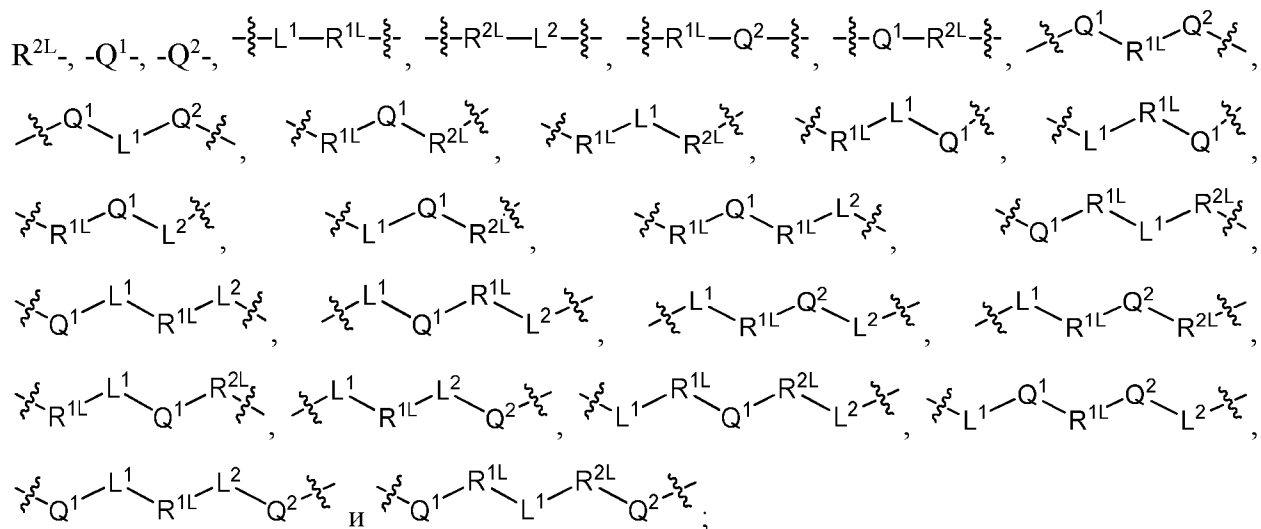
(II)

где:

$Z^1$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$  являются идентичными или различными и каждый независимо представляет собой атом азота или  $CR^8$ ;

$X$ ,  $L$ ,  $G^1$ - $G^4$ ,  $R^1$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  и  $R^8$  являются такими, как определено в общей формуле (I).

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I) или общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где  $L$  выбран из группы, состоящей из  $-L^1$ -,  $-L^2$ -,  $-R^{1L}$ -,  $-R^{2L}$ -,  $-Q^1$ -,  $-Q^2$ -,



$-L^1$ - и  $-L^2$ - являются идентичными или различными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из связи,  $-O$ -,  $-S$ -,  $-NR^{11}$ -,  $-CR^{12a}R^{12b}$ -,  $-C(O)$ -,  $-S(O)$ -,  $-S(O)_2$ -,  $-C(S)$ -,  $-C(O)O$ -,  $-C(O)NR^{11}$ - и  $-NR^{11}C(O)$ -;

$R^{1L}$  и  $R^{2L}$  являются идентичными или различными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из связи, алкилена, гетероалкилена, алкенилена и алкинилена, где каждый из алкилена, гетероалкилена, алкенилена и алкинилена независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, amino, оксо, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

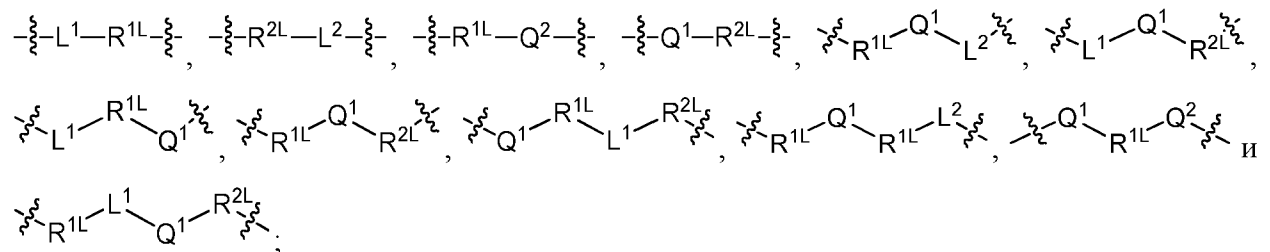
$Q^1$  и  $Q^2$  являются идентичными или различными и каждый независимо выбран из

группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, гидроксид, гидроксиалкила, циано, amino, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

$R^{11}$  выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

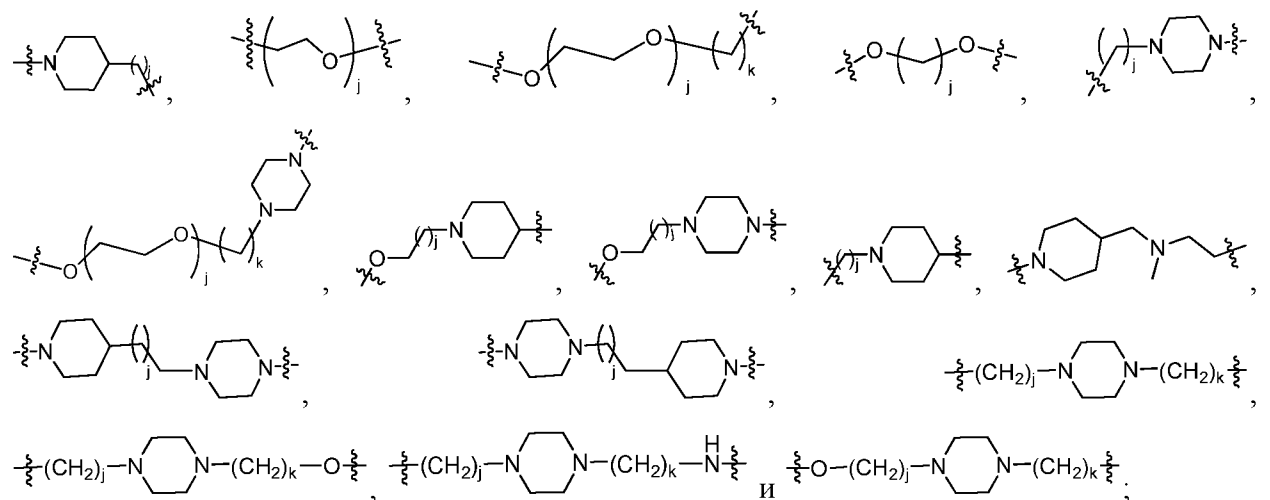
$R^{12a}$  и  $R^{12b}$  являются идентичными или различными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, гидроксид, гидроксиалкила, циано, amino, оксо, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I) или общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где L выбран из группы, состоящей из  $R^{1L}$ -,



$Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $R^{1L}$ ,  $R^{2L}$ ,  $L^1$  и  $L^2$  являются такими, как определено в общей формуле (II).

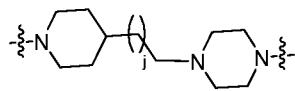
В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I) или общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где L выбран из группы, состоящей из  $-(CH_2)_v-$ ,



v представляет собой целое число от 1 до 10;

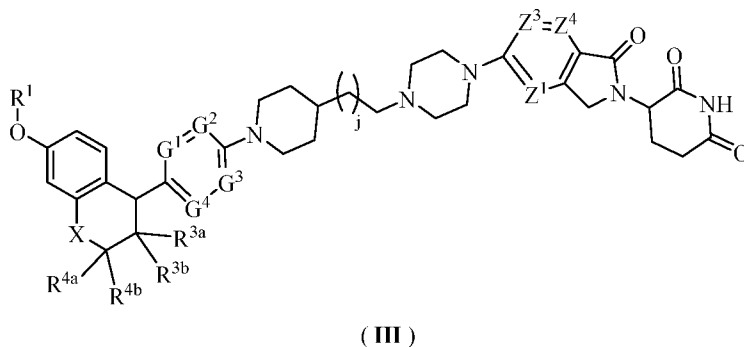
j представляет собой целое число от 0 до 10 и

k представляет собой целое число от 0 до 10;

предпочтительно, L представляет собой , и j представляет собой 0.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I) или общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5a</sup> и R<sup>5b</sup> оба представляют собой атомы водорода, или R<sup>5a</sup> и R<sup>5b</sup> вместе образуют оксо; предпочтительно R<sup>5a</sup> и R<sup>5b</sup> оба представляют собой атомы водорода.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I) или соединение общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение общей формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль:



где:

j представляет собой целое число от 0 до 10;

X, G<sup>1</sup>-G<sup>4</sup>, Z<sup>1</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup> и R<sup>4b</sup> являются такими, как определено в общей формуле (II).

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II) или общей формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> являются идентичными или различными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, C<sub>1-6</sub> алкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, где C<sub>1-6</sub> алкил, 3-8-членный циклоалкил, 3-8-членный гетероциклил, 8-10-членный арил и 5-10-членный гетероарил каждый независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси, циано, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, нитро, гидроксид, C<sub>1-6</sub> гидроксипалкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила; R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> идентичны или различны и каждый независимо представляет собой

атом водорода или  $C_{1-6}$  алкил; или  $R^9$  и  $R^{10}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, и образованный 3-6-членный гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, гидроксид и  $C_{1-6}$  гидроксидалкила; или  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-8-членный циклоалкил или 3-8-членный гетероциклил, где каждый 3-8-членный циклоалкил или 3-8-членный гетероциклил независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, циано,  $-NR^9R^{10}$ , нитро, гидроксид,  $C_{1-6}$  гидроксидалкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила;  $R^9$  и  $R^{10}$  идентичны или различны и каждый независимо представляет собой атом водорода или  $C_{1-6}$  алкил; или  $R^9$  и  $R^{10}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, и образованный 3-6-членный гетероциклил необязательно замещен одним или больше заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, гидроксид и  $C_{1-6}$  гидроксидалкила;

предпочтительно,  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  являются идентичными или различными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода,  $C_{1-6}$  алкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, где  $C_{1-6}$  алкил, 3-8-членный циклоалкил, 3-8-членный гетероциклил, 8-10-членный арил и 5-10-членный гетероарил каждый независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  галогеналкокси,  $C_{1-6}$  гидроксидалкила, 3-8-членного циклоалкила и 6-10-членного арила; или  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-8-членный циклоалкил или 3-8-членный гетероциклил, где 3-8-членный циклоалкил или 3-8-членный гетероциклил каждый независимо замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкилокси,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  галогеналкокси и  $C_{1-6}$  гидроксидалкила;

более предпочтительно,  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  являются идентичными или различными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода,  $C_{1-6}$  алкила, 3-6-членного циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила, где каждый из  $C_{1-6}$  алкила, 3-6-членного циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$

галогеналкила, 3-6-членного циклоалкила и фенила; или  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил, где каждый из 3-6-членного циклоалкила или 3-6-членного гетероциклила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  галогеналкокси и  $C_{1-6}$  гидроксialкила.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II) или общей формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  являются идентичными или различными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода,  $C_{1-6}$  алкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, где каждый из  $C_{1-6}$  алкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, циано,  $-NR^9R^{10}$ , нитро, гидроксид,  $C_{1-6}$  гидроксialкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила;  $R^9$  и  $R^{10}$  идентичны или различны и каждый независимо представляет собой атом водорода или  $C_{1-6}$  алкил; или  $R^9$  и  $R^{10}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, и образованный 3-6-членный гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, гидроксид и  $C_{1-6}$  гидроксialкила;

предпочтительно,  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  являются идентичными или различными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода,  $C_{1-6}$  алкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, где каждый из  $C_{1-6}$  алкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  галогеналкокси,  $C_{1-6}$  гидроксialкила, 3-8-членного циклоалкила и 6-10-членного арила;

более предпочтительно,  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  являются идентичными или различными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода,  $C_{1-6}$  алкила, 3-6-членного циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила, где каждый из  $C_{1-6}$  алкила, 3-6-членного циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила независимо необязательно замещен одним или

более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, 3-6-членного циклоалкила и фенила;

наиболее предпочтительно, R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> различны: один из них представляет собой атом водорода, а другой выбран из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub> алкила, 3-6-членного циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила, где каждый из C<sub>1-6</sub> алкила, 3-6-членного циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, 3-6-членного циклоалкила и фенила.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II) или общей формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> являются идентичными или различными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, C<sub>1-6</sub> алкила, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, где каждый из C<sub>1-6</sub> алкила, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила независимо замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкила и C<sub>1-6</sub> галогеналкокси.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II) или общей формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-8-членный циклоалкил или 3-8-членный гетероциклил, где каждый из 3-8-членного циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси, циано, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, нитро, гидроксид, C<sub>1-6</sub> гидроксидалкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила; R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> идентичны или различны и каждый независимо представляет собой атом водорода или C<sub>1-6</sub> алкила; или R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, и образованный 3-6-членный гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси, гидроксид и C<sub>1-6</sub> гидроксидалкила;

предпочтительно, R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-8-членный циклоалкил или 3-8-членный гетероциклил, где каждый из 3-8-



членного циклоалкила или 3-8-членного гетероцикла независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси и C<sub>1-6</sub> гидроксилалкила;

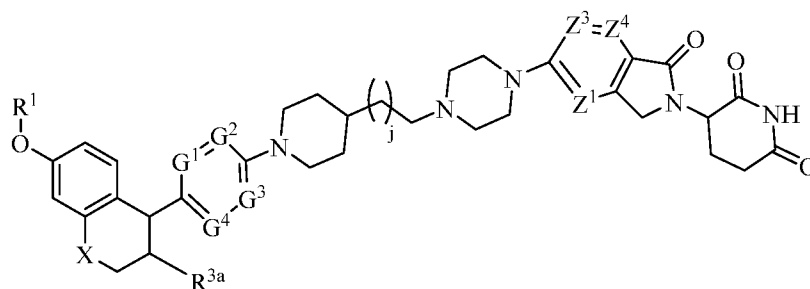
более предпочтительно, R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл, где каждый 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси и C<sub>1-6</sub> гидроксилалкила;

наиболее предпочтительно, R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II) или общей формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл, где каждый из 3-6-членного циклоалкила или 3-6-членного гетероцикла независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкила и C<sub>1-6</sub> галогеналкокси.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II) или общей формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4a</sup> и R<sup>4b</sup> оба представляют собой атомы водорода.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), соединение общей формулы (II) или соединение общей формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение общей формулы (IV) или его фармацевтически приемлемую соль:



(IV)

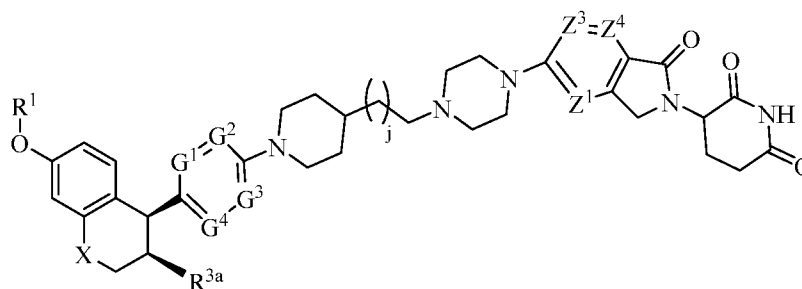
где:

j представляет собой целое число от 0 до 10;

$R^{3a}$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, где каждый из  $C_{1-6}$  алкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, циано,  $-NR^9R^{10}$ , нитро, гидроксид,  $C_{1-6}$  гидроксидалкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила;  $R^9$  и  $R^{10}$  являются идентичными или различными и каждый независимо представляет собой атом водорода или  $C_{1-6}$  алкил; или  $R^9$  и  $R^{10}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, и образованный 3-6-членный гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, гидроксид и  $C_{1-6}$  гидроксидалкила; предпочтительно,  $R^{3a}$  представляет собой выбранную из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкила, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, где каждый из  $C_{1-6}$  алкила, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкила и  $C_{1-6}$  галогеналкокси;

$X$ ,  $G^1$ - $G^4$ ,  $Z^1$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$  и  $R^1$  являются такими, как определено в общей формуле (I).

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), соединение общей формулы (II), соединение общей формулы (III) или соединение общей формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение общей формулы (IV-1) или его фармацевтически приемлемую соль:



(IV-1)

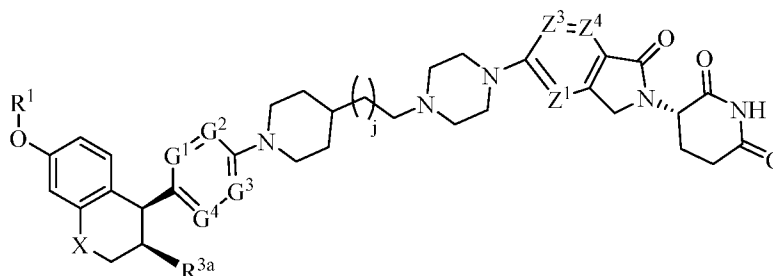
где:

$j$  представляет собой целое число от 0 до 10;

$R^{3a}$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, где каждый из  $C_{1-6}$  алкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, циано,  $-NR^9R^{10}$ , нитро, гидроксид,  $C_{1-6}$  гидроксидалкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила;  $R^9$  и  $R^{10}$  идентичны или различны и каждый независимо представляет собой атом водорода или  $C_{1-6}$  алкил; или  $R^9$  и  $R^{10}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл, и образованный 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, гидроксид и  $C_{1-6}$  гидроксидалкила;

$X$ ,  $G^1$ - $G^4$ ,  $Z^1$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$  и  $R^1$  являются такими, как определено в общей формуле (I).

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), соединение общей формулы (II), соединение общей формулы (III), соединение общей формулы (IV) или соединение общей формулы (IV-1) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение общей формулы (V) или его фармацевтически приемлемую соль:



(V)

где:

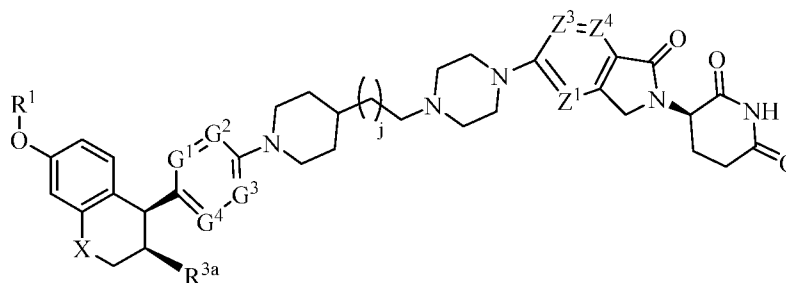
$j$  представляет собой целое число от 0 до 10;

$R^{3a}$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, где каждый из  $C_{1-6}$  алкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, циано,  $-NR^9R^{10}$ , нитро, гидроксид,  $C_{1-6}$  гидроксидалкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 6-10-членного

арила и 5-10-членного гетероарила;  $R^9$  и  $R^{10}$  являются идентичными или различными и каждый независимо представляет собой атом водорода или  $C_{1-6}$  алкил; или  $R^9$  и  $R^{10}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл, и образованный 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, гидроксид и  $C_{1-6}$  гидроксидалкила; предпочтительно,  $R^{3a}$  представляет собой выбранную из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкила, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероцикла, 8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, где каждый из  $C_{1-6}$  алкила, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероцикла, 8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила независимо замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкила и  $C_{1-6}$  галогеналкокси;

$X$ ,  $G^1$ - $G^4$ ,  $Z^1$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$  и  $R^1$  являются такими, как определено в общей формуле (I).

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), соединение общей формулы (II), соединение общей формулы (III), соединение общей формулы (IV) или соединение общей формулы (IV-1) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение общей формулы (VB) или его фармацевтически приемлемую соль:



(VB)

где:

$j$  представляет собой целое число от 0 до 10;

$R^{3a}$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероцикла, 8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, где каждый из  $C_{1-6}$  алкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероцикла, 8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, циано,  $-NR^9R^{10}$ , нитро, гидроксид,  $C_{1-6}$  гидроксидалкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероцикла, 6-10-членного

арила и 5-10-членного гетероарила;  $R^9$  и  $R^{10}$  являются идентичными или различными и каждый независимо представляет собой атом водорода или  $C_{1-6}$  алкил; или  $R^9$  и  $R^{10}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, и образованный 3-6-членный гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, гидрокси и  $C_{1-6}$  гидроксиалкила; предпочтительно,  $R^{3a}$  представляет собой выбранную из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкила, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, где каждый из  $C_{1-6}$  алкила, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила независимо замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкила и  $C_{1-6}$  галогеналкокси;

$X$ ,  $G^1$ - $G^4$ ,  $Z^1$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$  и  $R^1$  являются такими, как определено в общей формуле (I).

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (IV-1), общей формулы (V) или общей формулы (VB) или его фармацевтически приемлемая соль, где  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^3$  и  $G^4$  все представляют собой  $CR^7$ ;  $R^7$  идентичны или различны и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  галогеналкокси и  $C_{1-6}$  гидроксиалкила; предпочтительно,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^3$  и  $G^4$  все представляют собой  $CR^7$ ;  $R^7$  идентичны или различны и каждый независимо представляет собой атом водорода или галоген; более предпочтительно,  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^3$  и  $G^4$  все представляют собой  $CR^7$ ;  $R^7$  идентичны или различны и каждый независимо представляет собой атом водорода или атом фтора.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (IV-1), общей формулы (V) или общей формулы (VB) или его фармацевтически приемлемая соль, где все  $Z^1$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$  представляют собой  $CR^8$ ; или  $Z^1$  представляет собой атом азота, и  $Z^3$  и  $Z^4$  представляют собой  $CR^8$ ;  $R^8$  являются идентичными или различными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  галогеналкокси и  $C_{1-6}$  гидроксиалкила; предпочтительно, все  $Z^1$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$  представляют собой  $CH$ , или  $Z^1$  представляет собой атом азота, и  $Z^3$  и  $Z^4$  представляют собой  $CH$ ; более предпочтительно,  $Z^1$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$  представляют собой  $CH$ .

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения

предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (IV-1), общей формулы (V) или общей формулы (VB) или его фармацевтически приемлемая соль, где все  $Z^1$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$  представляют собой  $CR^8$ ;  $R^8$  являются идентичными или различными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  галогеналкокси и  $C_{1-6}$  гидроксипалкила; предпочтительно все  $Z^1$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$  представляют собой СН.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (IV-1), общей формулы (V) или общей формулы (VB) или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Z^1$  представляет собой атом азота, и  $Z^3$  и  $Z^4$  представляют собой  $CR^8$ ;  $R^8$  являются идентичными или различными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  галогеналкокси и  $C_{1-6}$  гидроксипалкила; предпочтительно  $Z^1$  представляет собой атом азота и  $Z^3$  с  $Z^4$  представляют собой СН.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (IV-1), общей формулы (V) или общей формулы (VB) или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой  $CH_2$ .

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (IV-1), общей формулы (V) или общей формулы (VB) или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой атом кислорода.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (IV-1), общей формулы (V) или общей формулы (VB) или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой атом водорода.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (IV-1), общей формулы (V) или общей формулы (VB) или его фармацевтически приемлемая соль, где j представляет собой 0.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (IV), общей формулы (IV-1), общей формулы (V) или общей формулы (VB) или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{3a}$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероцикла,

8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, где каждый из  $C_{1-6}$  алкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  галогеналкокси,  $C_{1-6}$  гидроксипалкила, 3-8-членного циклоалкила и 6-10-членного арила;

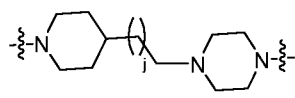
более предпочтительно,  $R^{3a}$  выбран из группы, состоящей из атома водорода,  $C_{1-6}$  алкила, 3-6-членного циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила, где каждый из  $C_{1-6}$  алкила, 3-6-членного циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, 3-6-членного циклоалкила и фенила;

более предпочтительно,  $R^{3a}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил или 3-6-членный гетероциклил, где 3-6-членный гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

более предпочтительно,  $R^{3a}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой атом кислорода или  $CH_2$ ;  $R^1$  представляет собой атом водорода;  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  являются идентичными или различными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода,  $C_{1-6}$  алкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, где каждый из  $C_{1-6}$  алкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  галогеналкокси,  $C_{1-6}$  гидроксипалкила, 3-8-членного циклоалкила и 6-10-членного арила; или  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-8-членный циклоалкил или 3-8-членный гетероциклил, где каждый из 3-8-членного циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила независимо необязательно замещен с одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  галогеналкокси и  $C_{1-6}$  гидроксипалкила;  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  оба представляют собой атомы водорода;  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  оба представляют собой атомы водорода, или  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  вместе образуют оксо;  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^3$  и  $G^4$  все представляют собой  $CR^7$ ;  $R^7$  идентичны или различны и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$

галогеналкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси и C<sub>1-6</sub> гидроксильного алкила; все Z<sup>1</sup>, Z<sup>3</sup> и Z<sup>4</sup> представляют собой СН или Z<sup>1</sup> представляет собой атом азота и Z<sup>3</sup> с Z<sup>4</sup> представляют собой СН; L

представляет собой , и j равен 0.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой атом кислорода или СН<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> представляет собой атом водорода; R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> являются идентичными или различными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, C<sub>1-6</sub> алкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероцикла, 8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, где каждый из C<sub>1-6</sub> алкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероцикла, 8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси, C<sub>1-6</sub> гидроксильного алкила, 3-8-членного циклоалкила и 6-10-членного арила; или R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-8-членный циклоалкил или 3-8-членный гетероцикл, где каждый из 3-8-членного циклоалкила или 3-8-членного гетероцикла независимо необязательно замещен с одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси и C<sub>1-6</sub> гидроксильного алкила; R<sup>4a</sup> и R<sup>4b</sup> оба представляют собой атомы водорода; G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>3</sup> и G<sup>4</sup> все представляют собой CR<sup>7</sup>; R<sup>7</sup> являются идентичными или различными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси и C<sub>1-6</sub> гидроксильного алкила; Z<sup>1</sup>, Z<sup>3</sup> и Z<sup>4</sup> все представляют собой СН или Z<sup>1</sup> представляет собой атом азота и Z<sup>3</sup> с Z<sup>4</sup> представляют собой СН; j равен 0.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой СН<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> представляет собой атом водорода; R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> являются идентичными или различными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, C<sub>1-6</sub> алкила, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероцикла, 8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, где каждый из C<sub>1-6</sub> алкила, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероцикла, 8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкила и C<sub>1-6</sub> галогеналкокси; или R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> вместе с атомом углерода, к которому они



присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил, где каждый из 3-6-членного циклоалкила или 3-6-членного гетероциклила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкила и C<sub>1-6</sub> галогеналкокси; R<sup>4a</sup> и R<sup>4b</sup> оба представляют собой атомы водорода; G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>3</sup> и G<sup>4</sup> все представляют собой CR<sup>7</sup>; R<sup>7</sup> являются идентичными или различными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси и C<sub>1-6</sub> гидроксипалкила; Z<sup>1</sup>, Z<sup>3</sup> и Z<sup>4</sup> все представляют собой СН; j равен 0.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой атом кислорода или СН<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> представляет собой атом водорода; R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> являются идентичными или различными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, C<sub>1-6</sub> алкила, 3-6-членного циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила, где каждый из C<sub>1-6</sub> алкила, 3-6-членного циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, 3-6-членного циклоалкила и фенила; или R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил, где каждый 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси и C<sub>1-6</sub> гидроксипалкила; R<sup>4a</sup> и R<sup>4b</sup> оба представляют собой атомы водорода; G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>3</sup> и G<sup>4</sup> все представляют собой CR<sup>7</sup>; R<sup>7</sup> идентичны или различны и каждый независимо представляет собой атом водорода или галоген; Z<sup>1</sup>, Z<sup>3</sup> и Z<sup>4</sup> все представляют собой СН или Z<sup>1</sup> представляет собой атом азота и Z<sup>3</sup> с Z<sup>4</sup> представляют собой СН; j равен 0.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (IV), общей формулы (IV-1), общей формулы (V) или общей формулы (VB) или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой атом кислорода или СН<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> представляет собой атом водорода; R<sup>3a</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub> алкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, где каждый из C<sub>1-6</sub> алкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub>

галогеналкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси, C<sub>1-6</sub> гидроксialкила, 3-8-членного циклоалкила и 6-10-членного арила; G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>3</sup> и G<sup>4</sup> все представляют собой CR<sup>7</sup>; R<sup>7</sup> являются идентичными или различными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси и C<sub>1-6</sub> гидроксialкила; Z<sup>1</sup>, Z<sup>3</sup> и Z<sup>4</sup> все представляют собой СН или Z<sup>1</sup> представляет собой атом азота и Z<sup>3</sup> с Z<sup>4</sup> представляют собой СН; j равен 0.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (IV) или общей формулы (V) или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой CH<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> представляет собой атом водорода; R<sup>3a</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub> алкила, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, где каждый из C<sub>1-6</sub> алкила, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкила и C<sub>1-6</sub> галогеналкокси; G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>3</sup> и G<sup>4</sup> все являются CR<sup>7</sup>; R<sup>7</sup> идентичны или различны и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила и C<sub>1-6</sub> гидроксialкила; Z<sup>1</sup>, Z<sup>3</sup> и Z<sup>4</sup> все представляют собой СН; j равен 0.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (IV) или общей формулы (V) или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой CH<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> представляет собой атом водорода; R<sup>3a</sup> выбран из группы, состоящей из 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, где каждый из 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкила и C<sub>1-6</sub> галогеналкокси; G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>3</sup> и G<sup>4</sup> все представляют собой CR<sup>7</sup>; R<sup>7</sup> идентичны или различны и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси и C<sub>1-6</sub> гидроксialкила; Z<sup>1</sup>, Z<sup>3</sup> и Z<sup>4</sup> все представляют собой; СН; j равен 0.

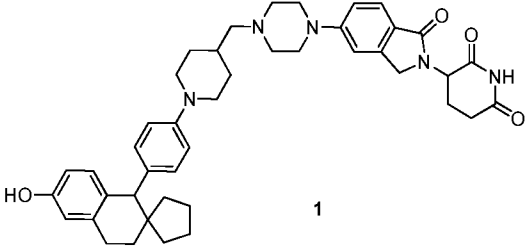
В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (IV), общей формулы (IV-1), общей формулы (V) или общей формулы (VB) или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой атом кислорода или CH<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> представляет собой атом водорода; R<sup>3a</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub> алкила, 3-6-членного циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила, где

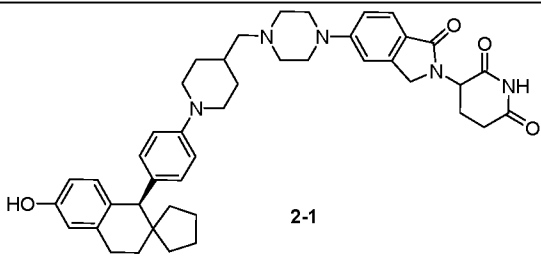
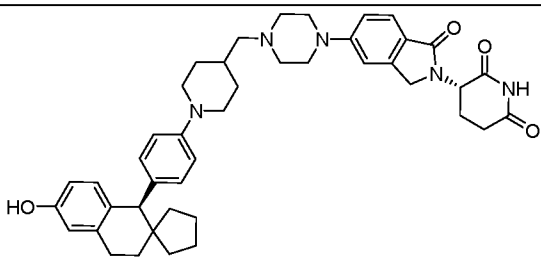
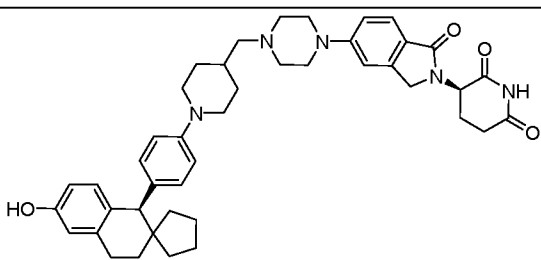
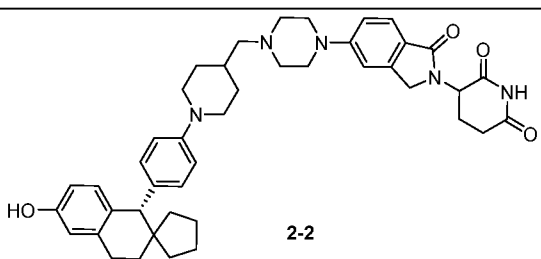
каждый из  $C_{1-6}$  алкила, 3-6-членного циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, 3-6-членного циклоалкила и фенила;  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^3$  и  $G^4$  все представляют собой  $CR^7$ ;  $R^7$  идентичны или различны и каждый независимо представляет собой атом водорода или галогена;  $Z^1$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$  все представляют собой  $CH$  или  $Z^1$  представляет собой атом азота и  $Z^3$  и  $Z^4$  представляют собой  $CH$ ;  $j$  равен 0.

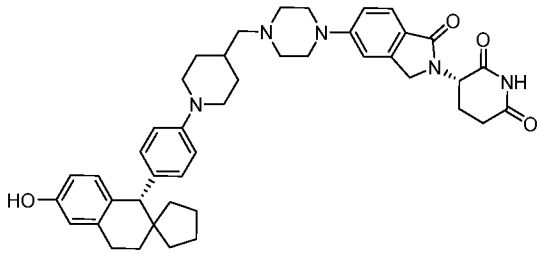
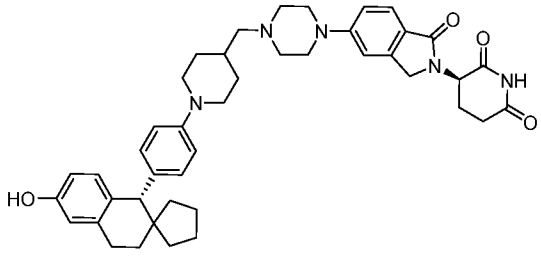
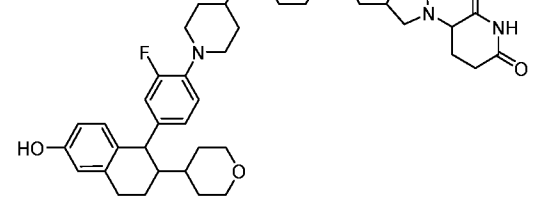
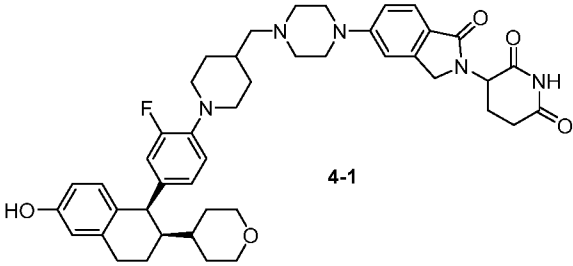
В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (IV), общей формулы (IV-1), общей формулы (V) или общей формулы (VB) или его фармацевтически приемлемая соль, где  $X$  представляет собой  $CH_2$ ;  $R^1$  представляет собой атом водорода;  $R^{3a}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил или 3-6-членный гетероциклил, где 3-6-членный гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  галогеналкила;  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^3$  и  $G^4$  все представляют собой  $CR^7$ ;  $R^7$  идентичны или различны и каждый независимо представляет собой атом водорода или атом фтора;  $Z^1$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$  все представляют собой  $CH$ ;  $j$  равен 0.

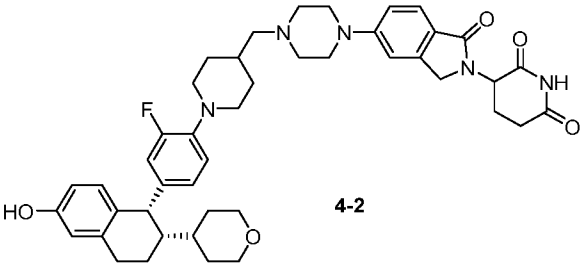
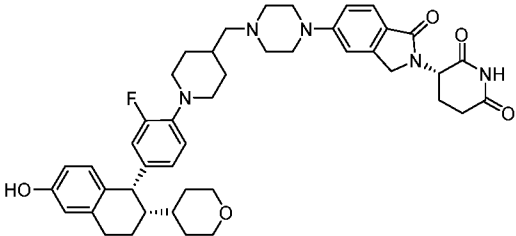
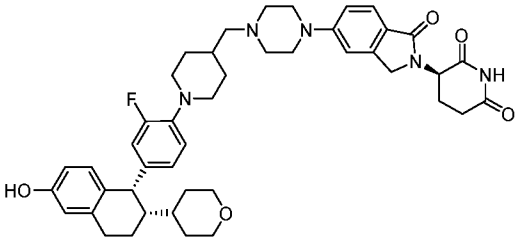
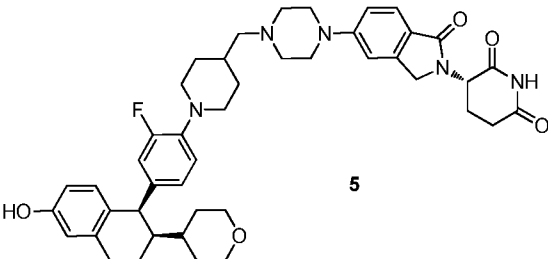
В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (IV), общей формулы (IV-1), общей формулы (V) или общей формулы (VB) или его фармацевтически приемлемая соль, где  $X$  представляет собой  $CH_2$ ;  $R^1$  представляет собой атом водорода;  $R^{3a}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил;  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^3$  и  $G^4$  все представляют собой  $CR^7$ ;  $R^7$  идентичны или различны и каждый независимо представляет собой атом водорода или атом фтора;  $Z^1$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$  представляют собой  $CH$ ;  $j$  равен 0.

Таблица А. Типичные соединения по настоящему изобретению включают, но не ограничиваясь:

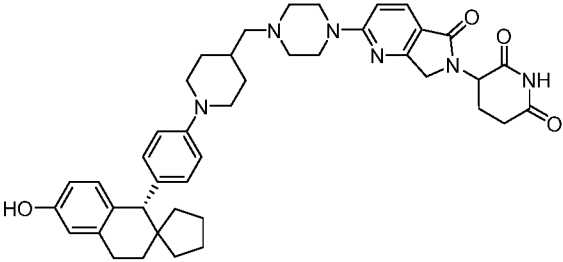
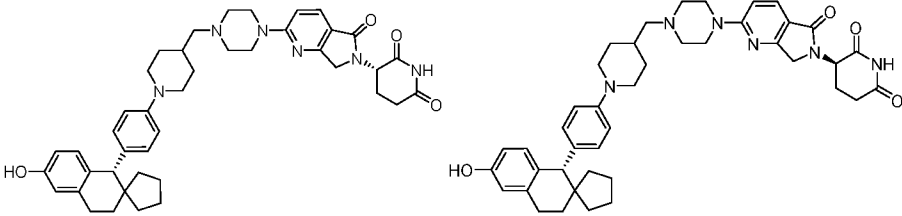
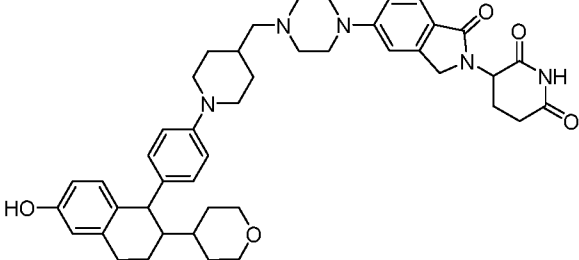
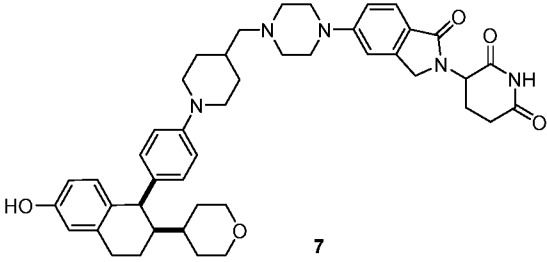
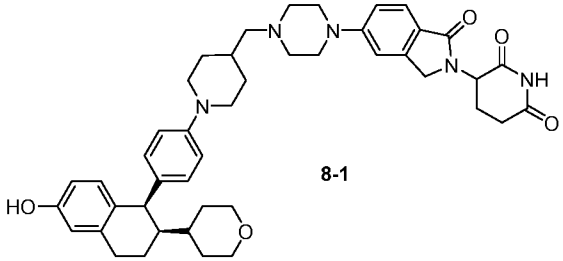
Пример №	Структуры и названия соединений
1	
	<p>3-(5-(4-((1-(4-(6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-</p>

	оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 1
2-1	 <p style="text-align: center;">2-1</p>
	3-(5-(4-((1-(4-((R)-6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 2-1 (смесь диастереомеров 1:1)
	
	(S)-3-(5-(4-((1-(4-((R)-6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
	
	(R)-3-(5-(4-((1-(4-((R)-6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
2-2	 <p style="text-align: center;">2-2</p>
	3-(5-(4-((1-(4-((S)-6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 2-2 (смесь диастереомеров 1:1)

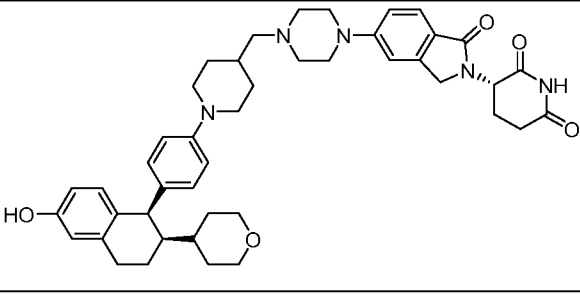
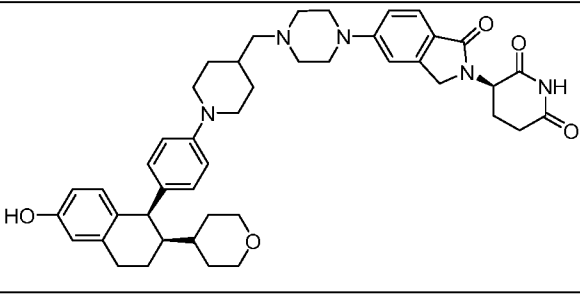
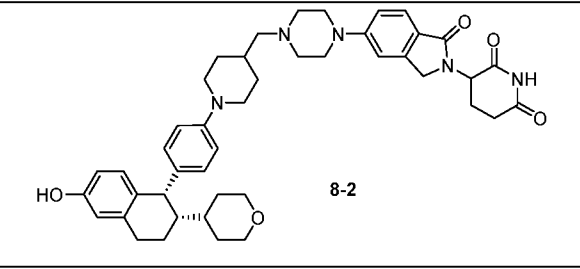
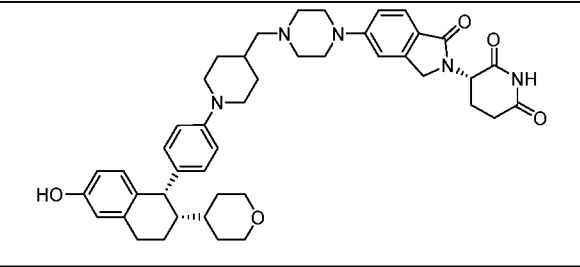
	
	<p>(S)-3-(5-(4-((1-(4-((S)-6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
	
	<p>(R)-3-(5-(4-((1-(4-((S)-6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
	
3	<p>3-(5-(4-((1-(2-фтор-4-((1,2)-цис-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 3</p>
4-1	

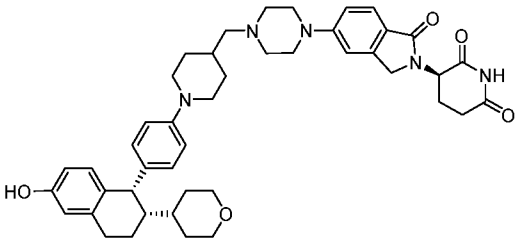
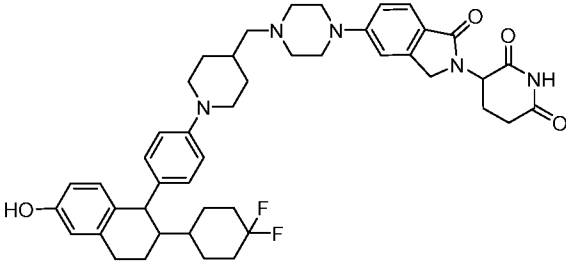
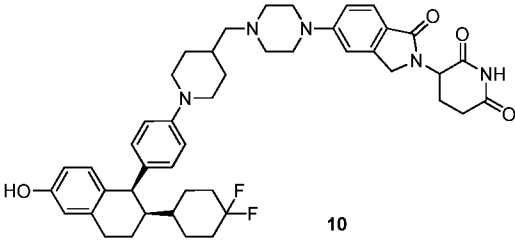
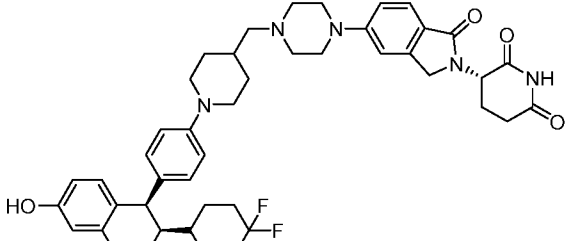
	3-(5-(4-((1-(2-фтор-4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 4-1 (смесь диастереомеров 1:1)
4-2	 <p style="text-align: center;">4-2</p>
	3-(5-(4-((1-(2-фтор-4-((1S,2S)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 4-2 (смесь диастереомеров 1:1)
	
	(S)-3-(5-(4-((1-(2-фтор-4-((1S,2S)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
	
	(R)-3-(5-(4-((1-(2-фтор-4-((1S,2S)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
5	 <p style="text-align: center;">5</p>

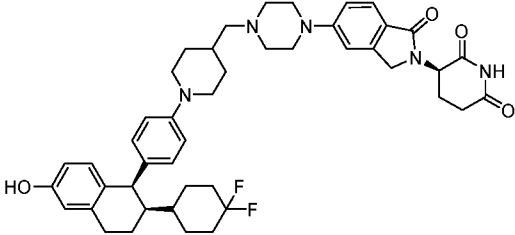
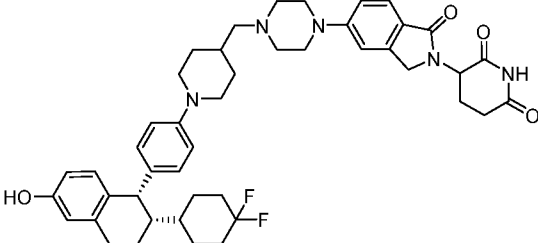
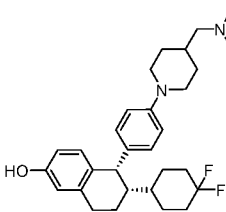
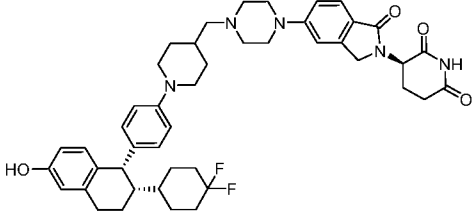
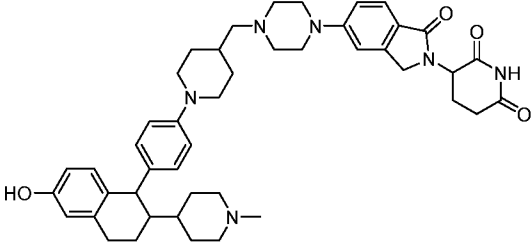
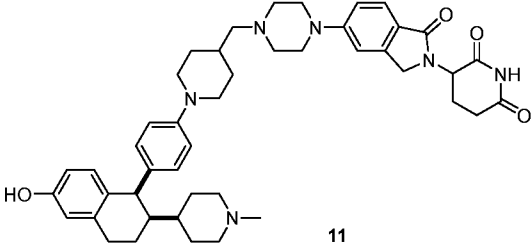
	(S)-3-(5-(4-((1-(2-фтор-4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 5
6	
	3-(2-(4-((1-(4-((R)-6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-5-оксо-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)пиперидин-2,6-дион 6 (смесь диастереомеров 1:1)
	(S)-3-(2-(4-((1-(4-((R)-6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-5-оксо-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)пиперидин-2,6-дион
	(R)-3-(2-(4-((1-(4-((R)-6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-5-оксо-

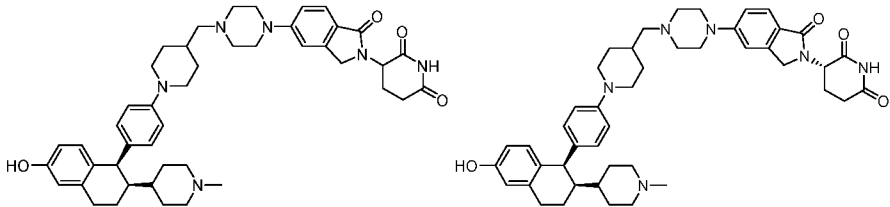
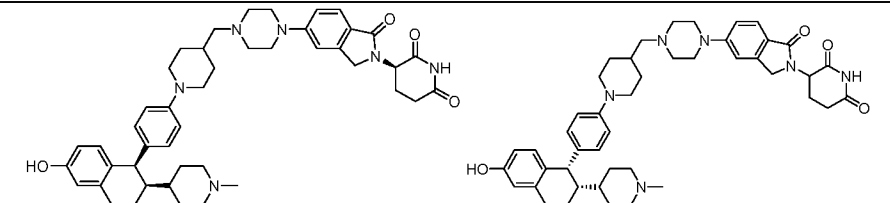
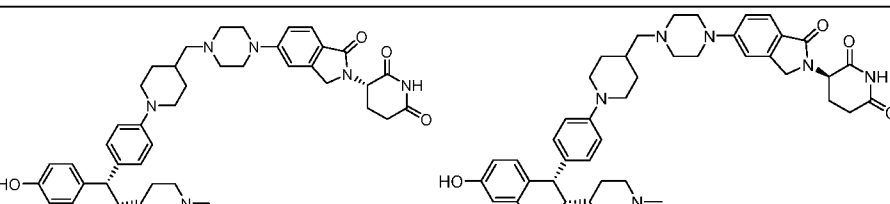
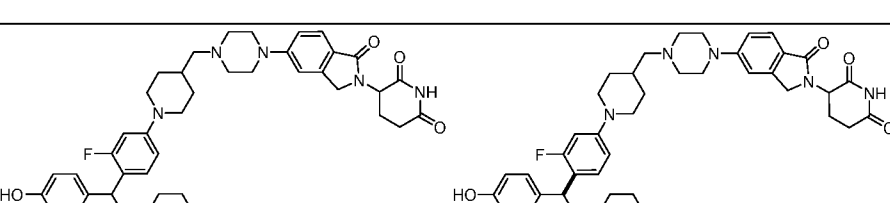
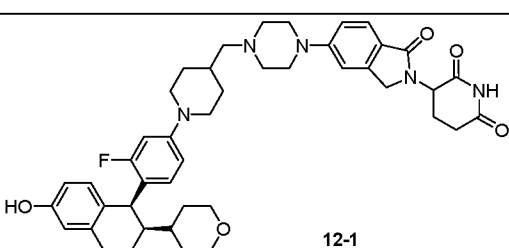
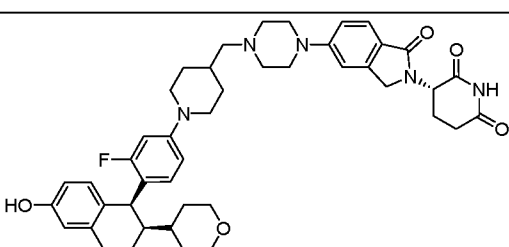
	5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4- <i>b</i> ]пиридин-6-ил)пиперидин-2,6-дион
	
	
	
7	 7
	3-(5-(4-((1-(4-((1,2)-цис-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 7
8-1	 8-1
	3-(5-(4-((1-(4-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 8-1 (смесь диастереомеров 1:1)

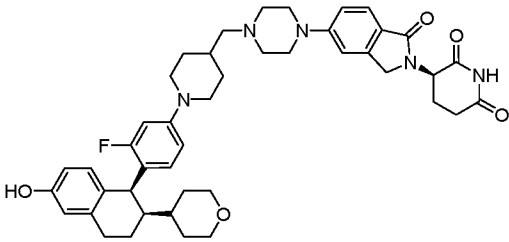
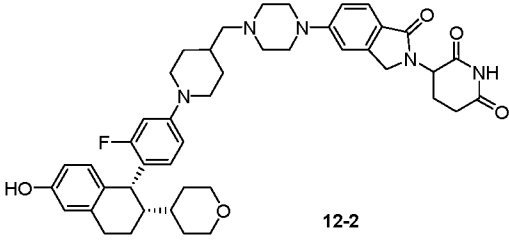
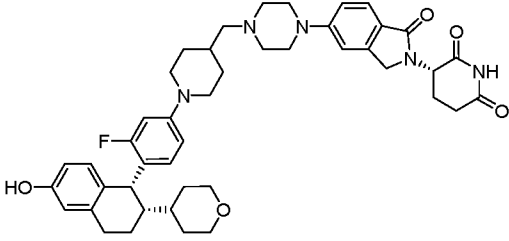
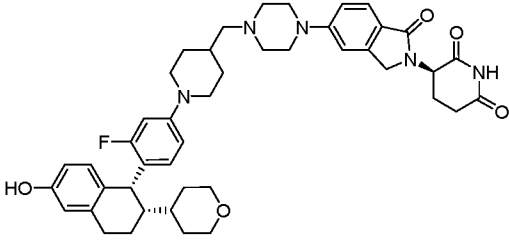


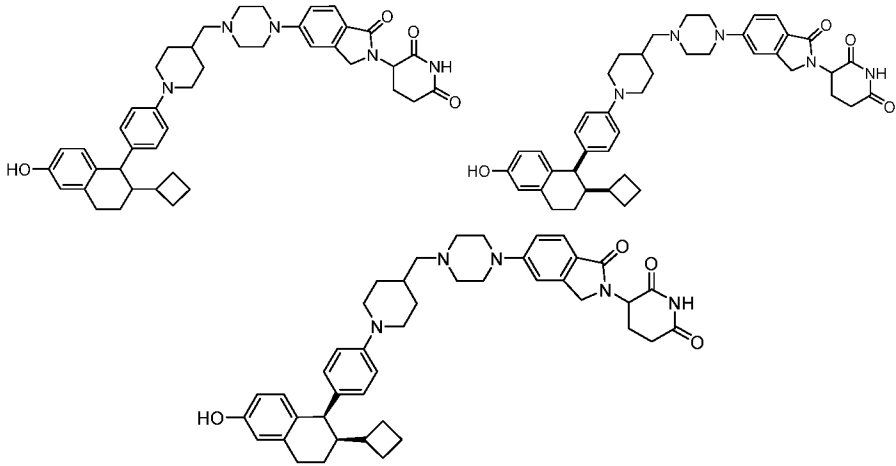
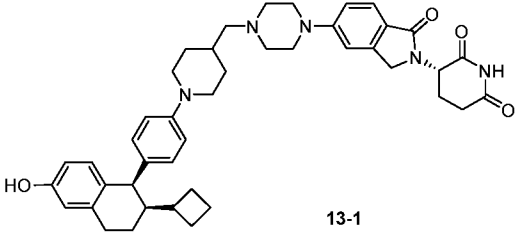
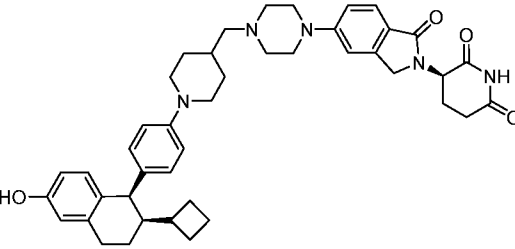
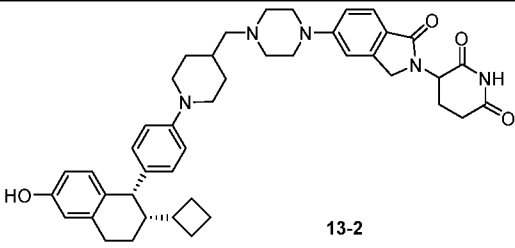
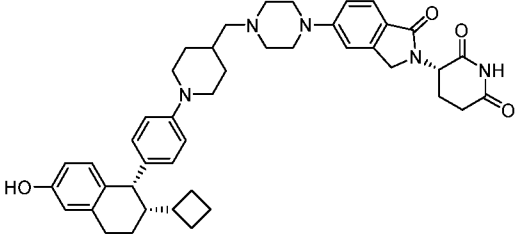
	
	<p>(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
	
	<p>(R)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
8-2	 <p>8-2</p> <p>3-(5-(4-((1-(4-((1S,2S)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 8-2 (смесь диастереомеров 1:1)</p>
	 <p>(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1S,2S)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>

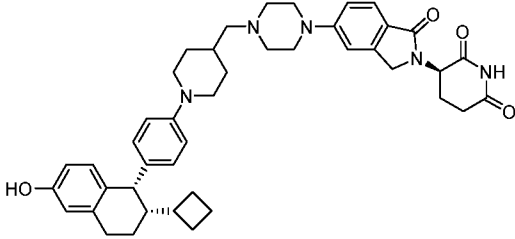
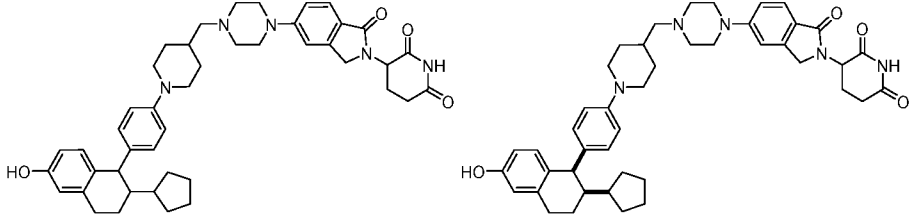
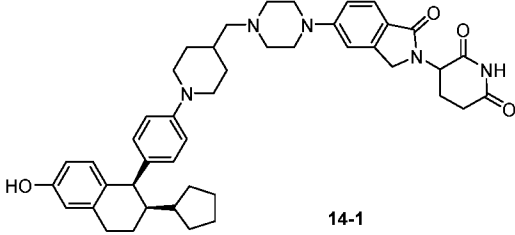
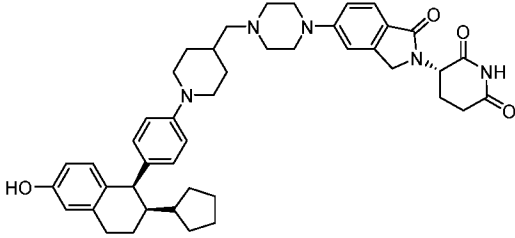
	
	(R)-3-(5-(4-((1-(4-((1S,2S)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
	
9	3-(5-(4-((1-(4-((1,2)-цис-2-(4,4-дифторциклогексил)-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 9
	
10	3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-2-(4,4-дифторциклогексил)-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 10 (смесь диастереомеров 1:1)
	

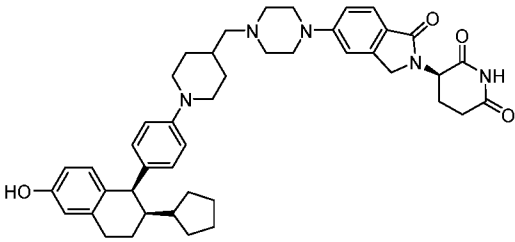
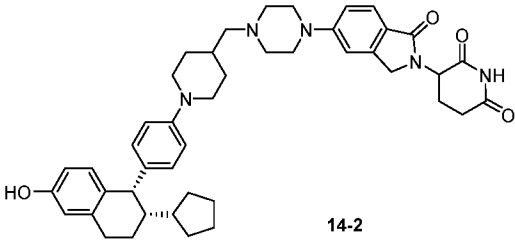
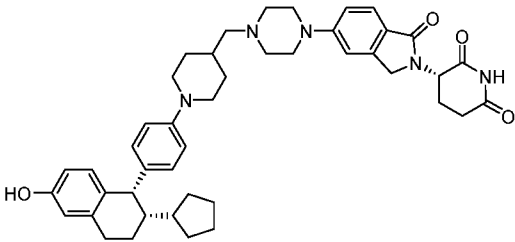
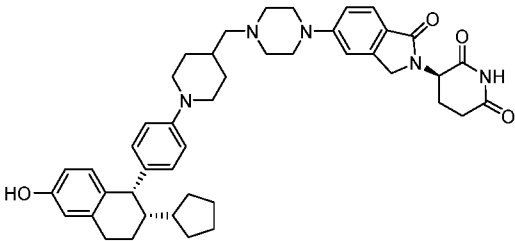
	(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-2-(4,4-дифторциклогексил)-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
	
	(R)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-2-(4,4-дифторциклогексил)-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
	
	 
	
11	
	3-(5-(4-((1-(4-((1,2)-цис-6-гидрокси-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 11

	
	
	
	
12-1	 <p style="text-align: center;">12-1</p>
	<p>3-(5-(4-((1-(3-фтор-4-((1S,2R)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 12-1 (смесь диастереомеров 1:1)</p>
	
	<p>(S)-3-(5-(4-((1-(3-фтор-4-((1S,2R)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>

	
	(R)-3-(5-(4-((1-(3-фтор-4-((1S,2R)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
12-2	
	3-(5-(4-((1-(3-фтор-4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 12-2 (смесь диастереомеров 1:1)
	
	(S)-3-(5-(4-((1-(3-фтор-4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
	
	(R)-3-(5-(4-((1-(3-фтор-4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

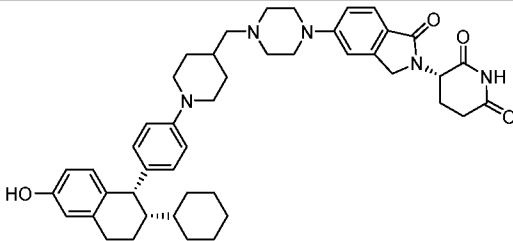
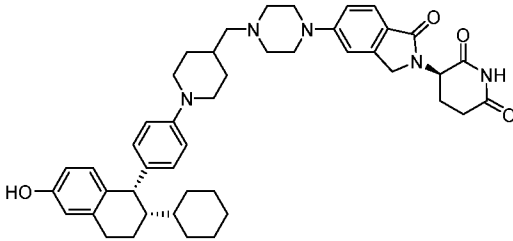
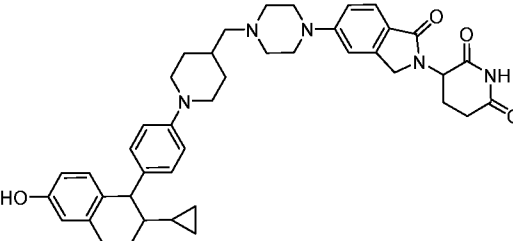
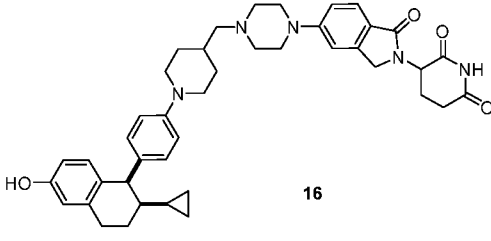
	
13-1	 <p style="text-align: center;">13-1</p> <p style="text-align: center;">(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-2-циклобутил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 13-1</p>
	
13-2	 <p style="text-align: center;">13-2</p> <p style="text-align: center;">3-(5-(4-((1-(4-((1S,2S)-2-циклобутил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 13-2 (смесь диастереомеров 1:1)</p>
	

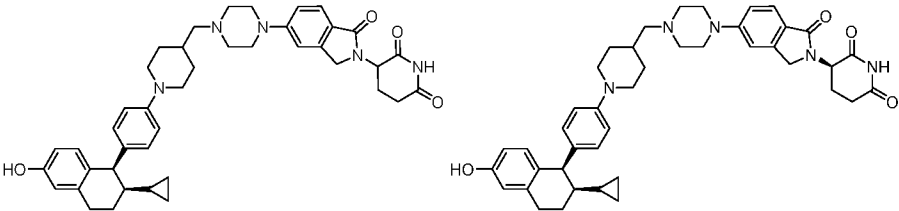
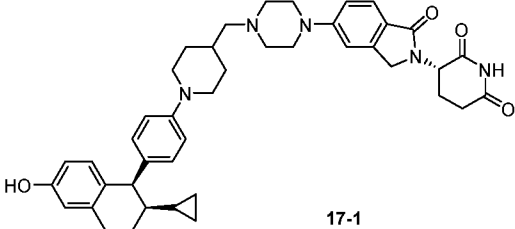
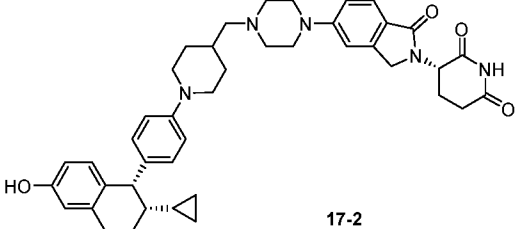
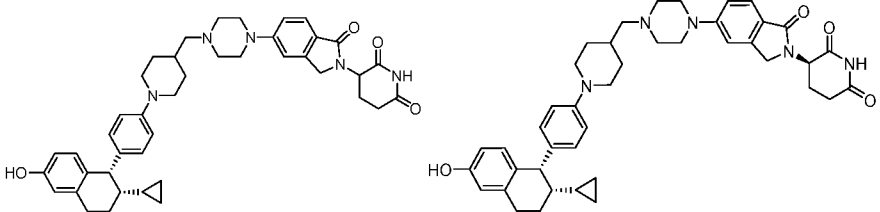
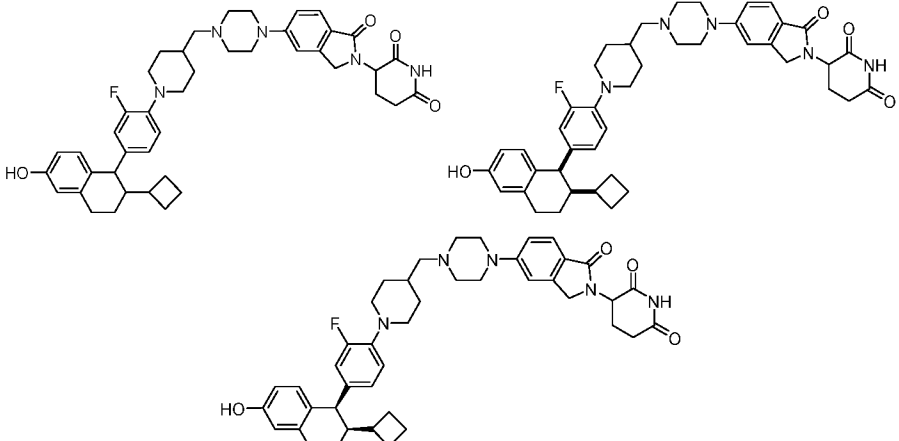
	(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1S,2S)-2-циклобутил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
	
	(R)-3-(5-(4-((1-(4-((1S,2S)-2-циклобутил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
	
14-1	
	3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-2-циклопентил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 14-1 (смесь диастереомеров 1:1)
	
	(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-2-циклопентил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

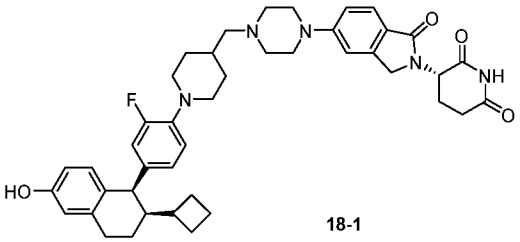
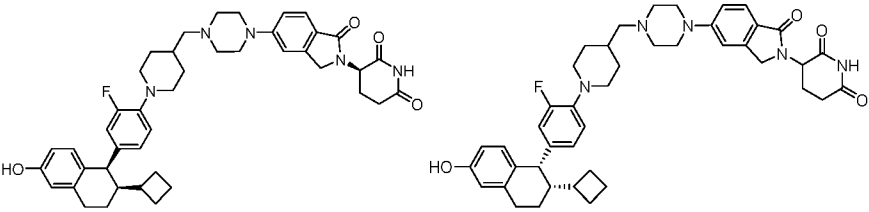
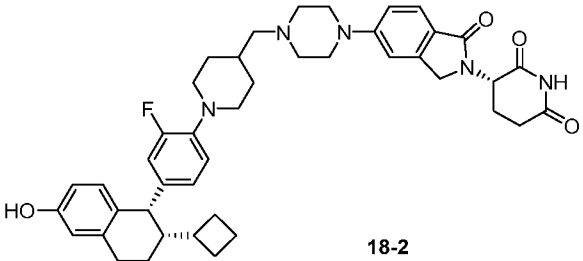
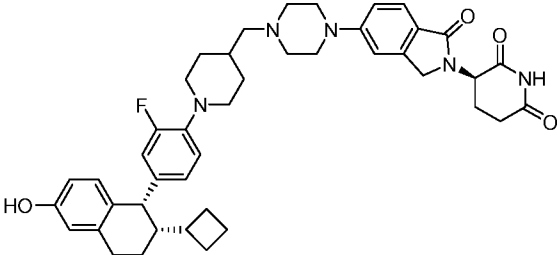
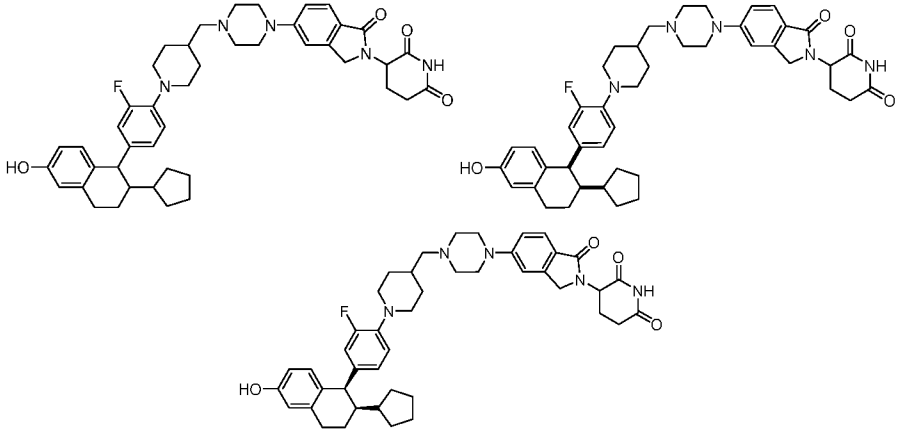
	
	<p>(R)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-2-циклопентил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
14-2	 <p style="text-align: center;">14-2</p>
	<p>3-(5-(4-((1-(4-((1S,2S)-2-циклопентил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 14-2 (смесь диастереомеров 1:1)</p>
	
	<p>(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1S,2S)-2-циклопентил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
	
	<p>(R)-3-(5-(4-((1-(4-((1S,2S)-2-циклопентил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>

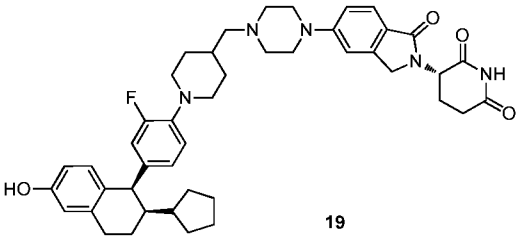
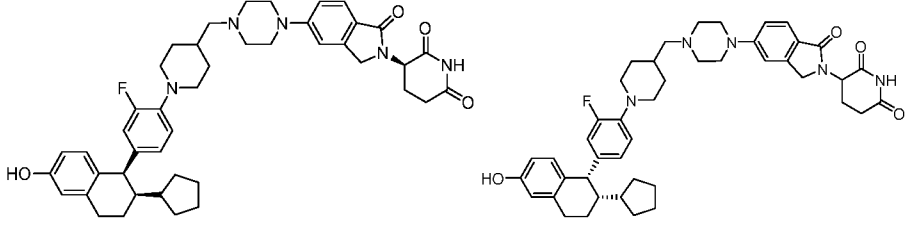
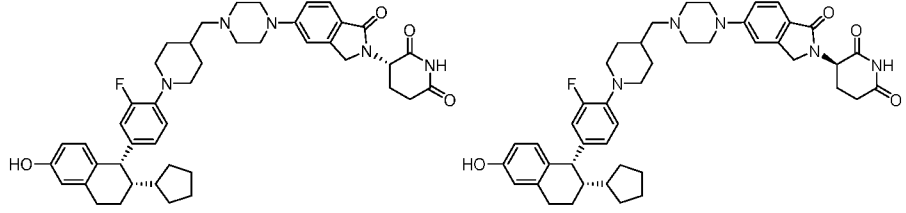
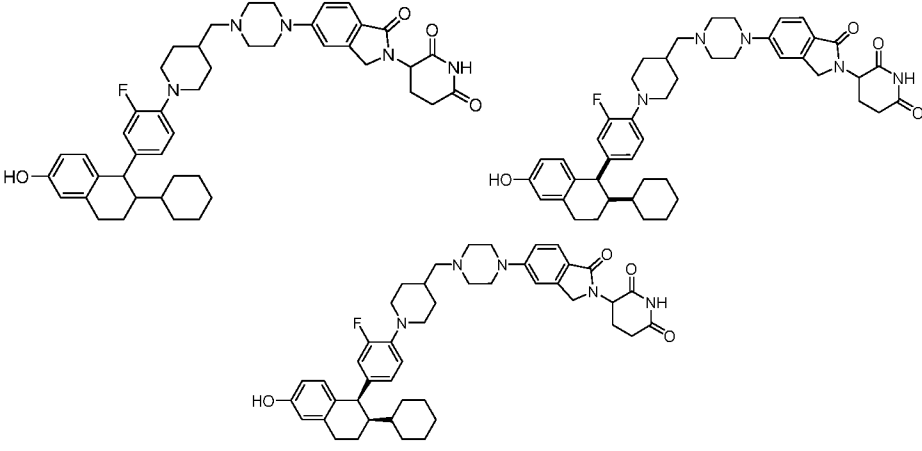
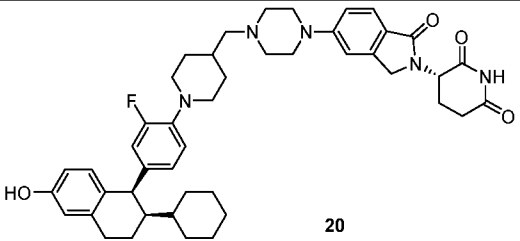


15-1	<p style="text-align: center;">15-1</p> <p style="text-align: center;">3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-2-циклогексил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 15-1 (смесь диастереомеров 1:1)</p>
	<p style="text-align: center;">(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-2-циклопентил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
	<p style="text-align: center;">(R)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-2-циклопентил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
15-2	<p style="text-align: center;">15-2</p> <p style="text-align: center;">3-(5-(4-((1-(4-((1S,2S)-2-циклогексил-6-гидрокси-1,2,3,4-</p>

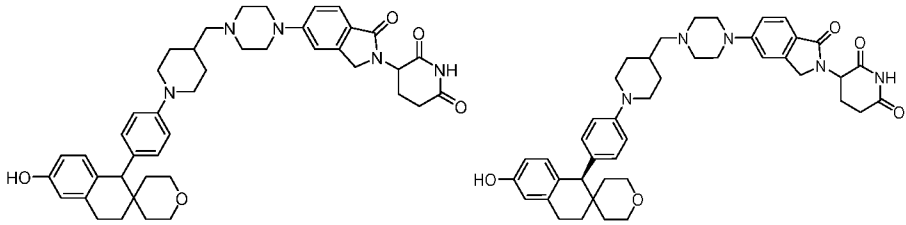
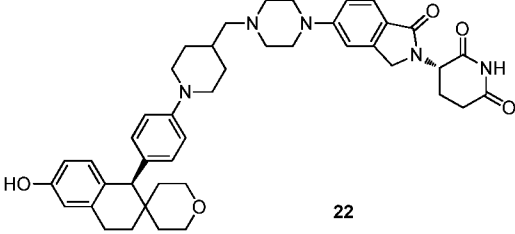
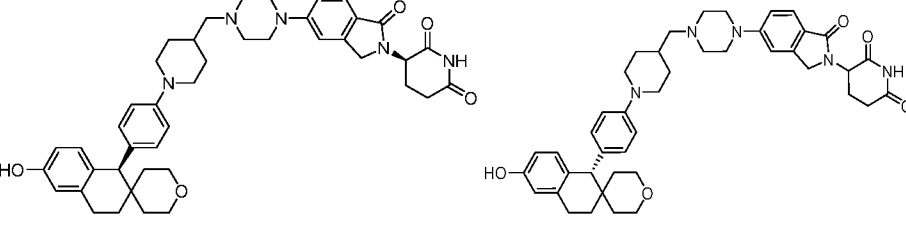
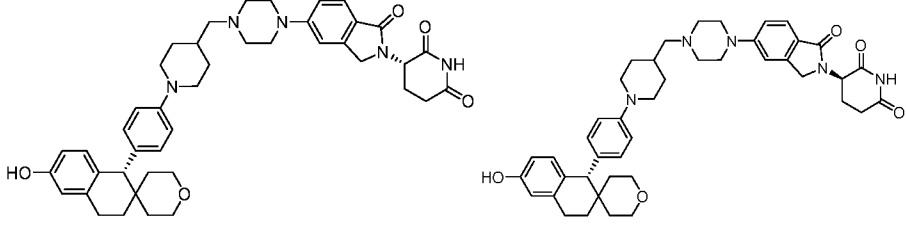
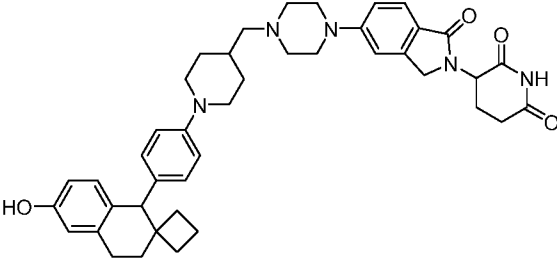
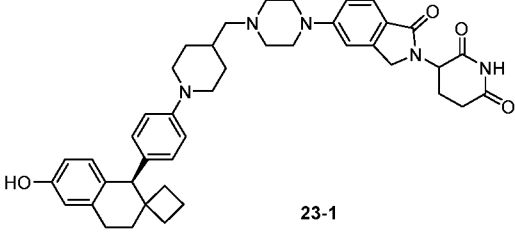
	тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 15-2 (смесь диастереомеров 1:1)
	 <p>(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1S,2S)-2-циклогексил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
	 <p>(R)-3-(5-(4-((1-(4-((1S,2S)-2-циклогексил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
	
16	 <p>16</p> <p>3-(5-(4-((1-(4-((1,2)-цис-2-циклопропил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 16</p>

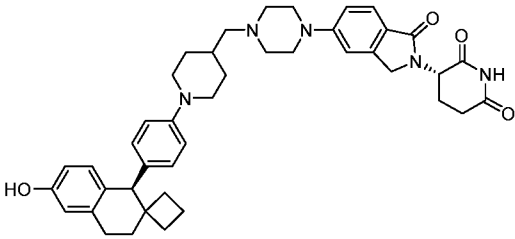
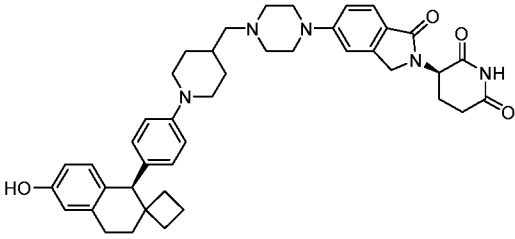
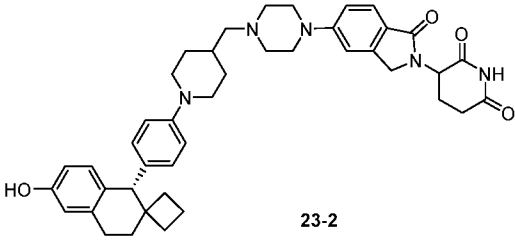
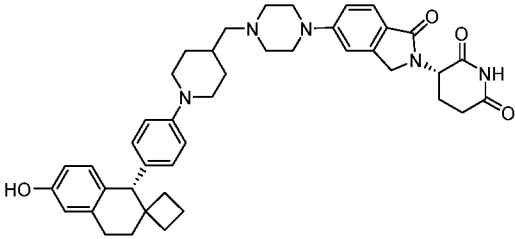
	
17-1	 <p style="text-align: center;">17-1</p> <p style="text-align: center;">(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-2-циклопропил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 17-1</p>
17-2	 <p style="text-align: center;">17-2</p> <p style="text-align: center;">(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1S,2S)-2-циклопропил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 17-2</p>
	
	

18-1	 <p style="text-align: center;"><b>18-1</b></p>
	<p style="text-align: center;">(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-2-циклобутил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 18-1</p>
	
18-2	 <p style="text-align: center;"><b>18-2</b></p>
	<p style="text-align: center;">(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1S,2S)-2-циклобутил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 18-2</p>
	
	

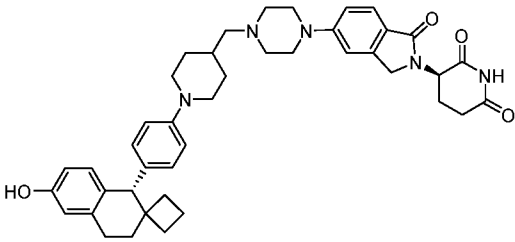
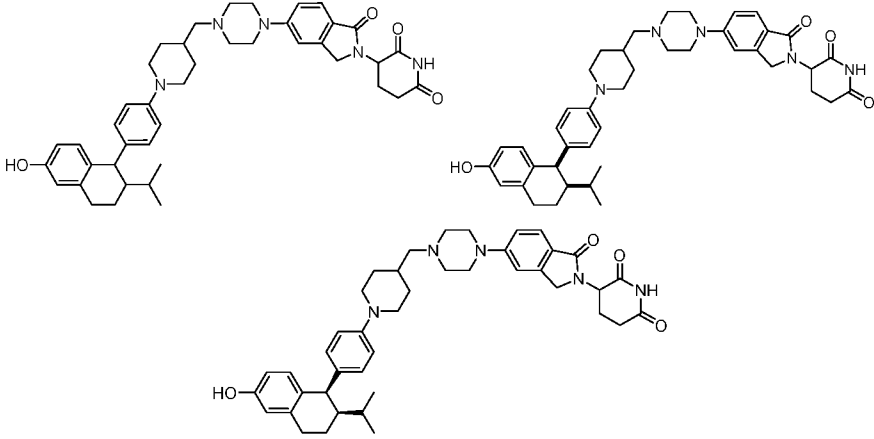
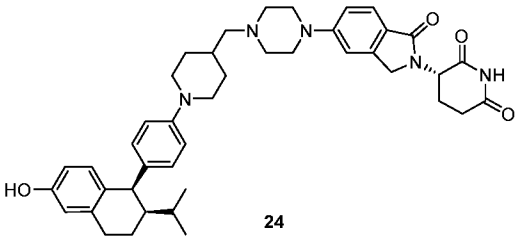
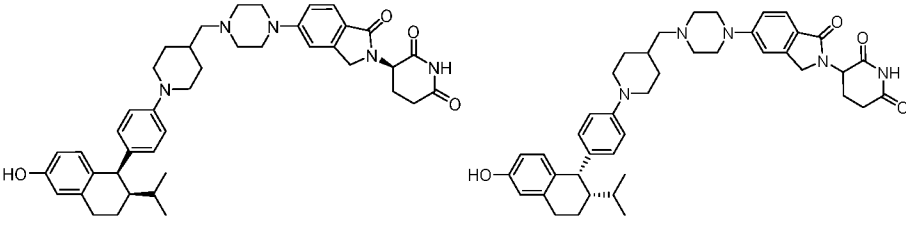
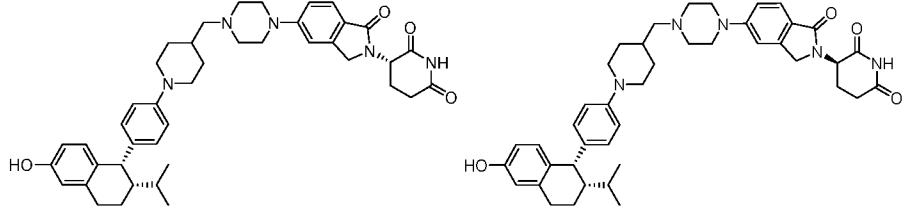
19	 <p style="text-align: center;">19</p>
	<p style="text-align: center;">(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-2-циклопентил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 19</p>
	
	
	
20	 <p style="text-align: center;">20</p>
	<p style="text-align: center;">(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-2-циклогексил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 20</p>

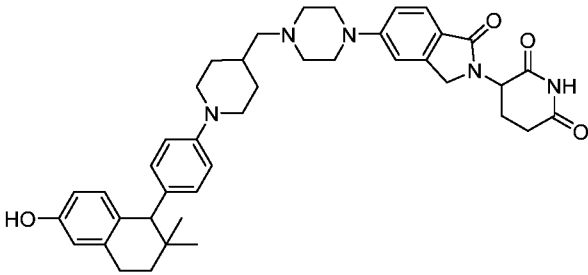
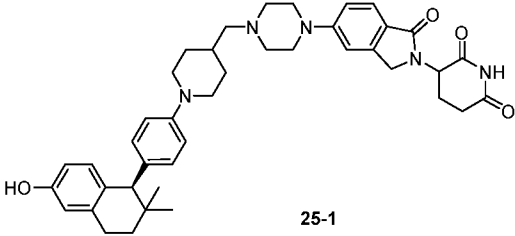
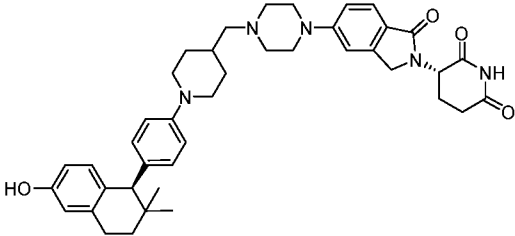
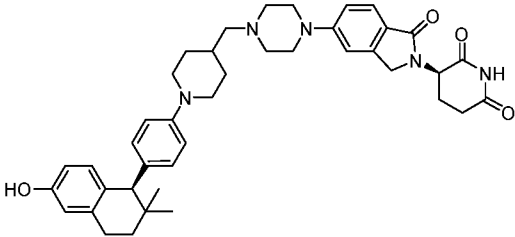
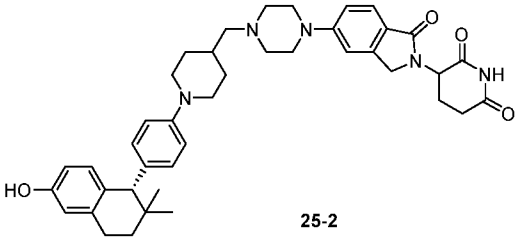
21	
	<p>(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-2-циклопропил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 21</p>

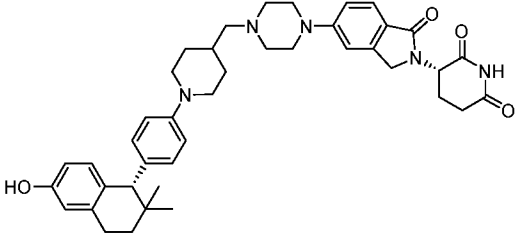
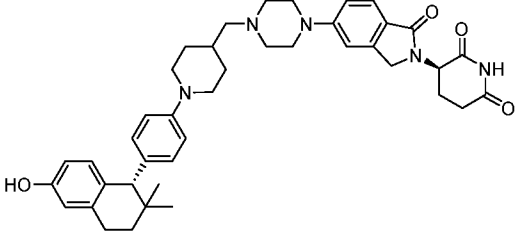
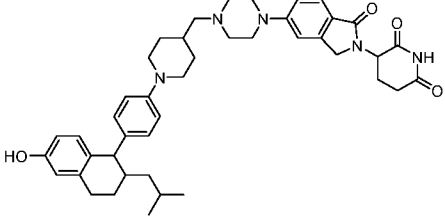
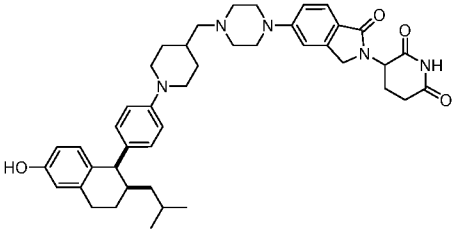
	
22	 <p style="text-align: center;">22</p> <p style="text-align: center;">(S)-3-(5-(4-((1-(4-((R)-6-гидрокси-2',3,3',4,5',6'-гексагидро-1H-спиро[нафталин-2,4'-пиран]-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 22</p>
	
	
	
23-1	 <p style="text-align: center;">23-1</p> <p style="text-align: center;">3-(5-(4-((1-(4-((R)-6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклобутан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 23-1 (смесь диастереомеров 1:1)</p>

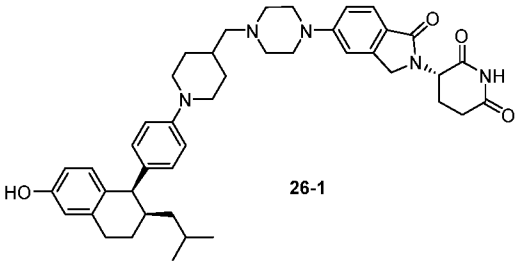
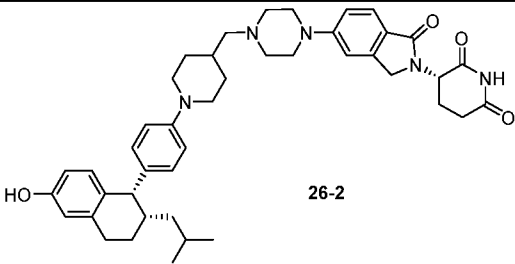
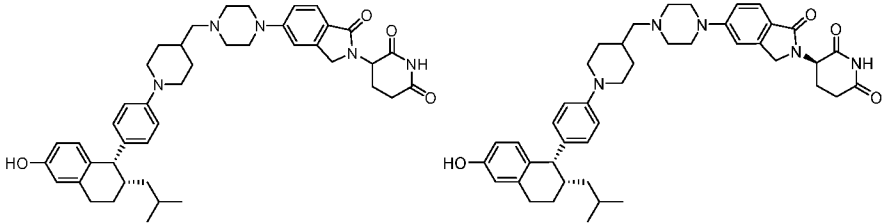
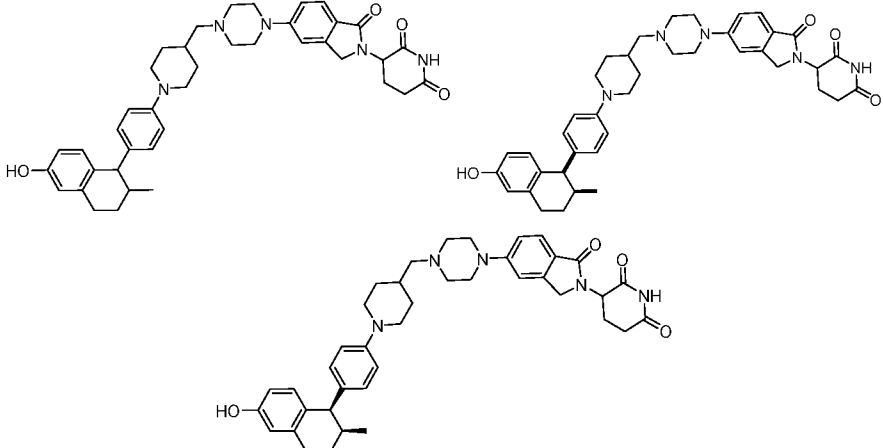
	
	<p>(S)-3-(5-(4-((1-(4-(R)-6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[циклобутан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
	
	<p>(R)-3-(5-(4-((1-(4-(R)-6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[циклобутан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
23-2	 <p style="text-align: center;">23-2</p>
	<p>3-(5-(4-((1-(4-(S)-6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[циклобутан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 23-2 (смесь диастереомеров 1:1)</p>
	
	<p>(S)-3-(5-(4-((1-(4-(S)-6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[циклобутан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>

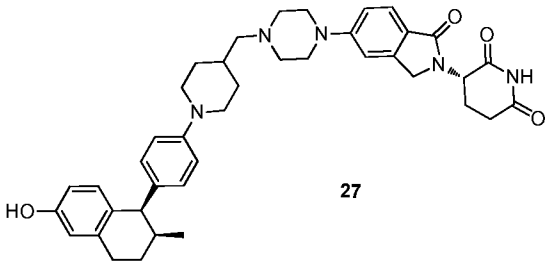
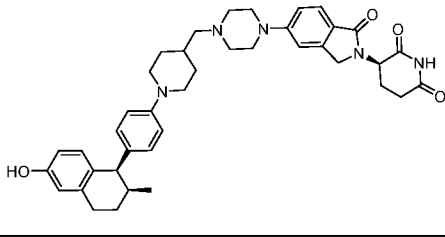
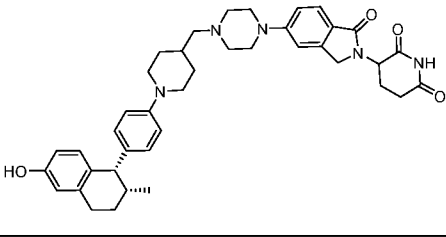
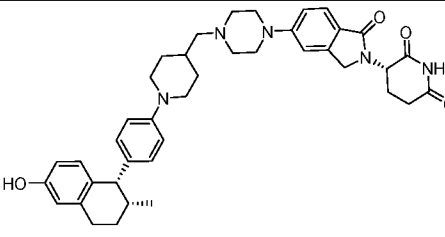
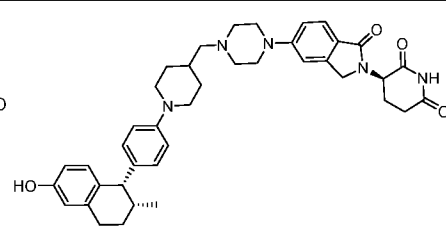
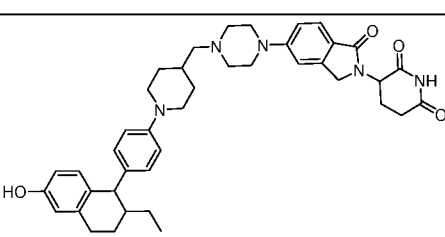
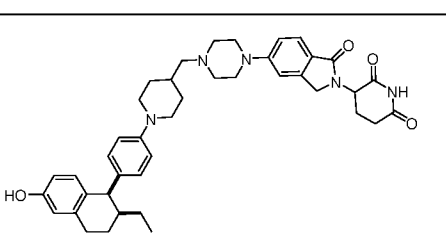
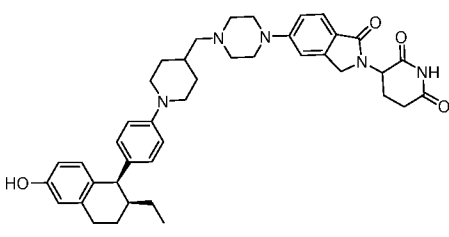
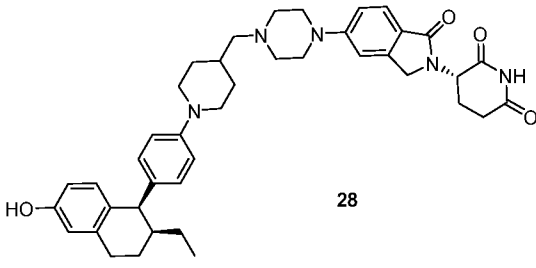


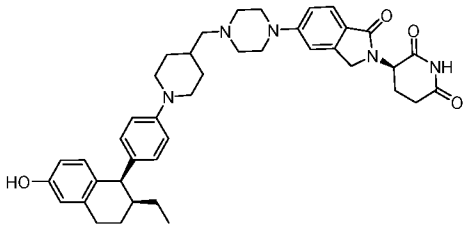
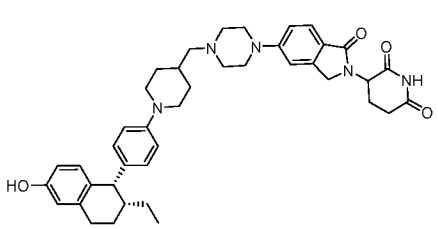
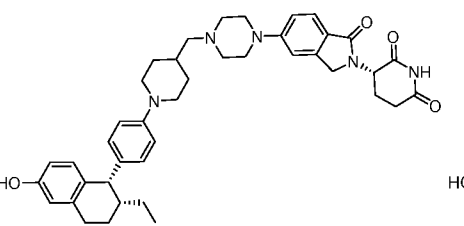
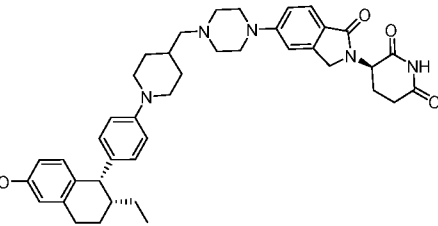
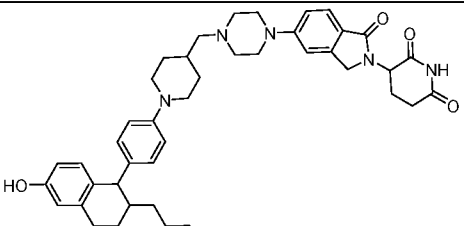
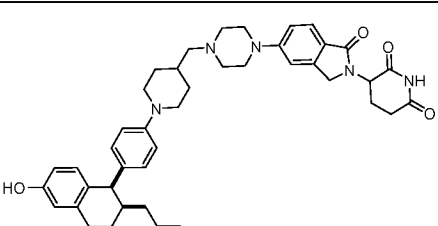
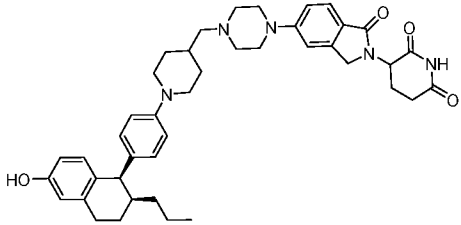
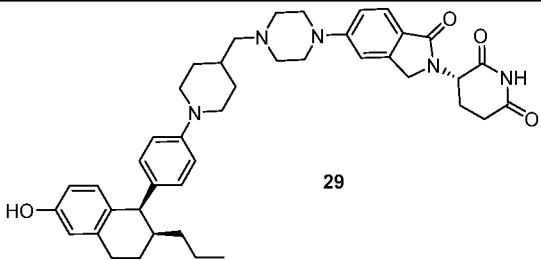
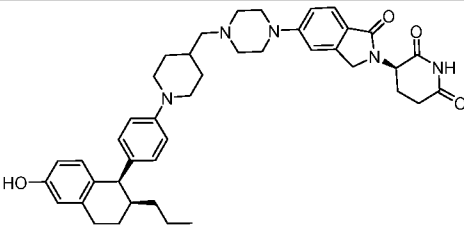
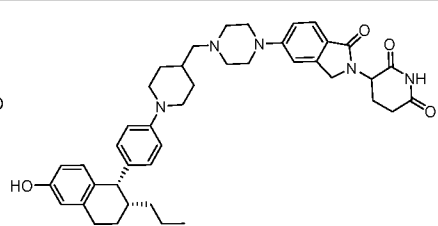
	
	<p>(R)-3-(5-(4-((1-(4-((S)-6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклобутан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
	
24	 <p style="text-align: center;">24</p>
	<p>(S)-3-(5-(4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-изопропил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 24</p>
	
	

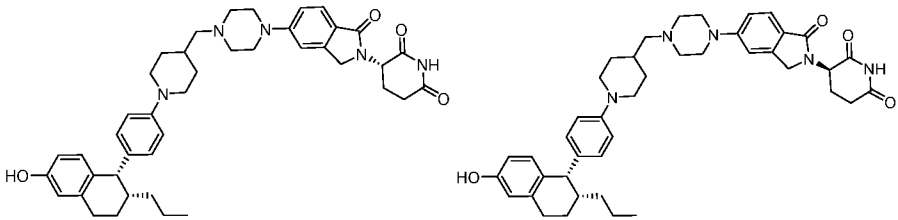
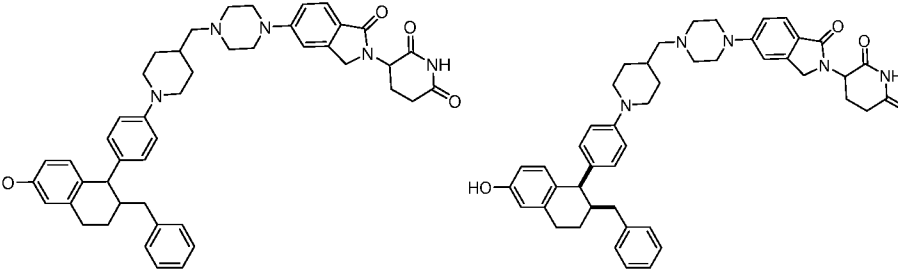
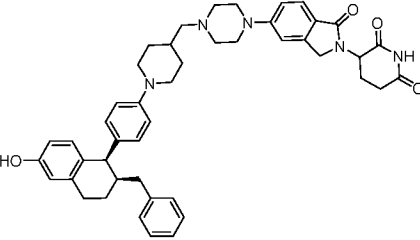
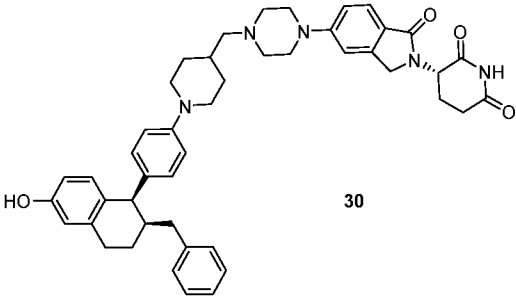
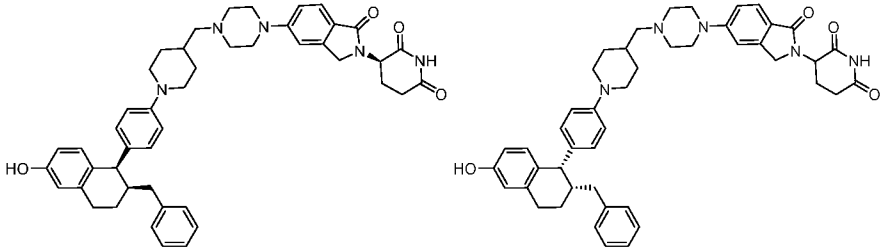
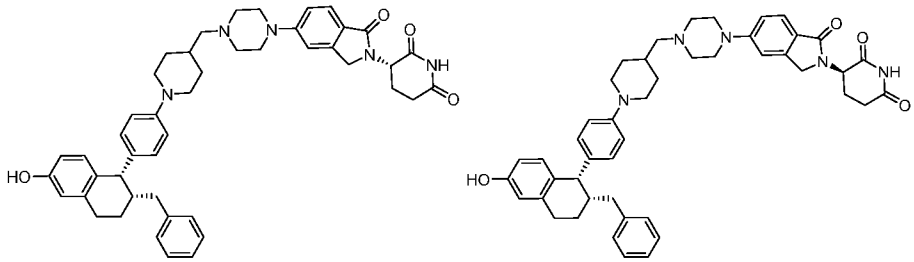
	
25-1	 <p style="text-align: center;">25-1</p> <p>3-(5-(4-((1-(4-((R)-6-гидрокси-2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 25 (смесь диастереомеров 1:1)</p>
	 <p>(S)-3-(5-(4-((1-(4-((R)-6-гидрокси-2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
	 <p>(R)-3-(5-(4-((1-(4-((R)-6-гидрокси-2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион</p>
25-2	 <p style="text-align: center;">25-2</p>

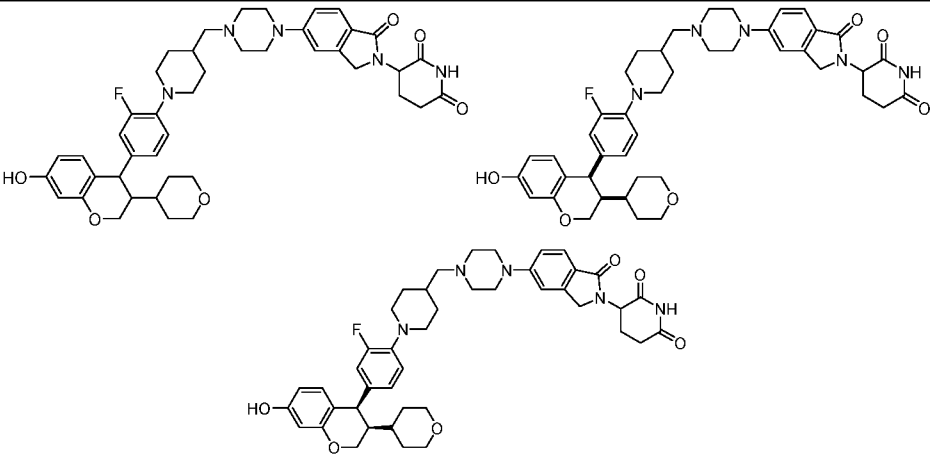
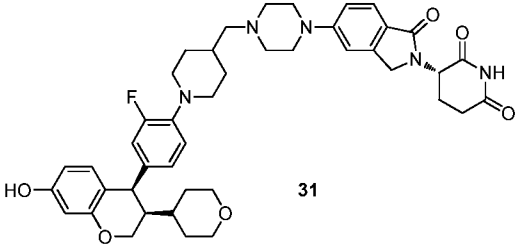
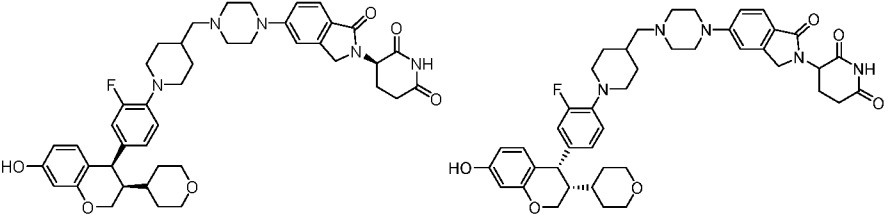
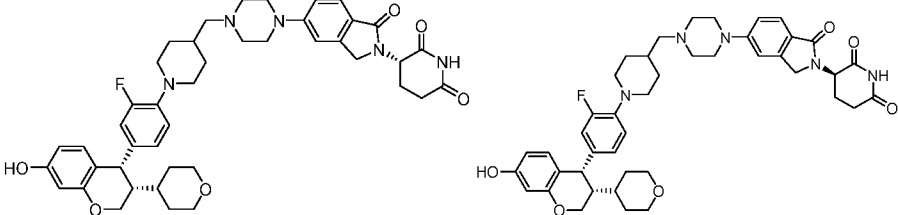
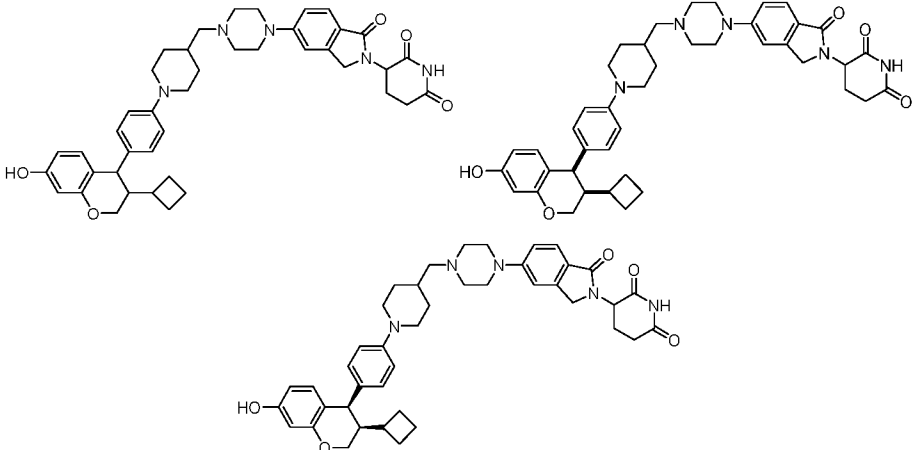
	3-(5-(4-((1-(4-((S)-6-гидрокси-2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 25-2 (смесь диастереомеров 1:1)
	
	(S)-3-(5-(4-((1-(4-((S)-6-гидрокси-2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
	
	(R)-3-(5-(4-((1-(4-((S)-6-гидрокси-2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион
	
	
	3-(5-(4-((1-(4-((1,2)-цис-6-гидрокси-2-изобутил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

26-1	 <p style="text-align: center;">26-1</p>
	<p style="text-align: center;">(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-изобутил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 26-1</p>
26-2	 <p style="text-align: center;">26-2</p>
	<p style="text-align: center;">(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1S,2S)-6-гидрокси-2-изобутил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 26-2</p>
	
	

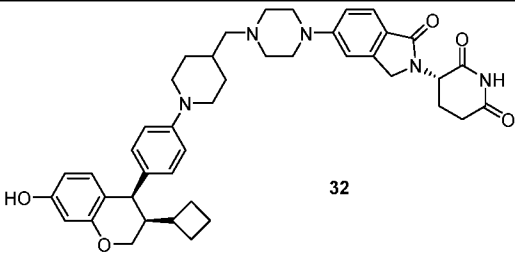
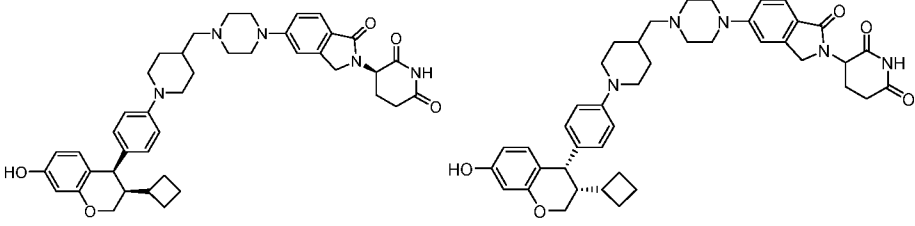
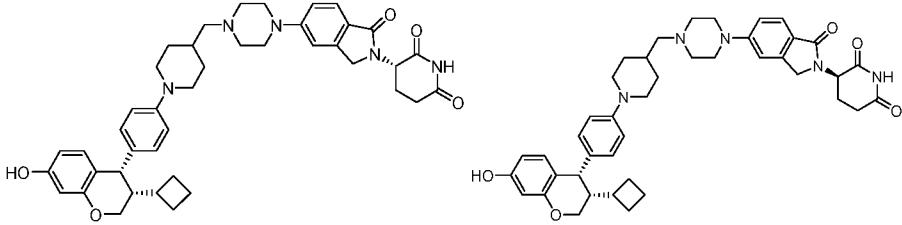
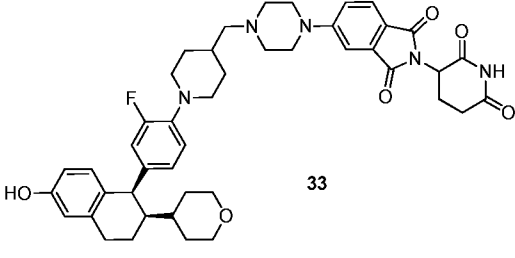
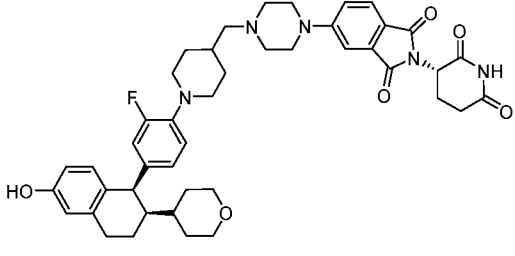
27	 <p style="text-align: center;">27</p>
	<p style="text-align: center;">(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 27</p>
	 
	 
	  
28	 <p style="text-align: center;">28</p>
	<p style="text-align: center;">(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-этил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 28</p>

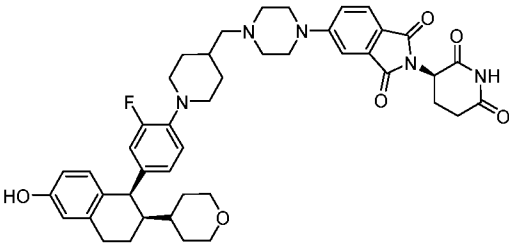
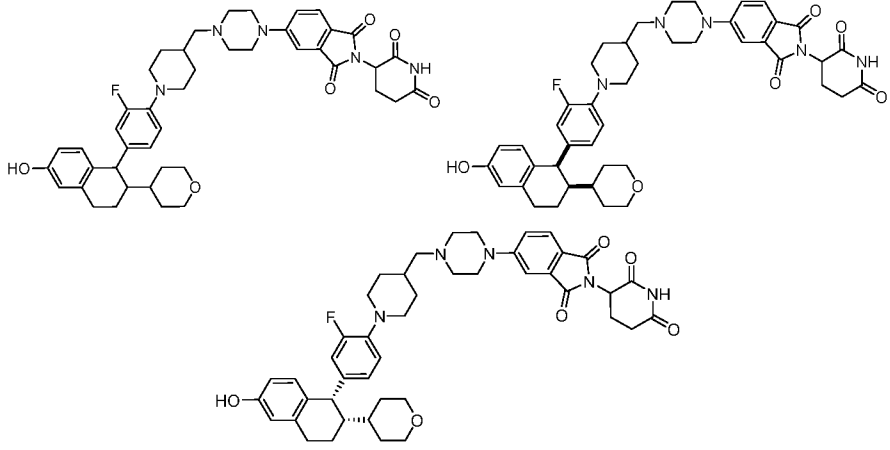
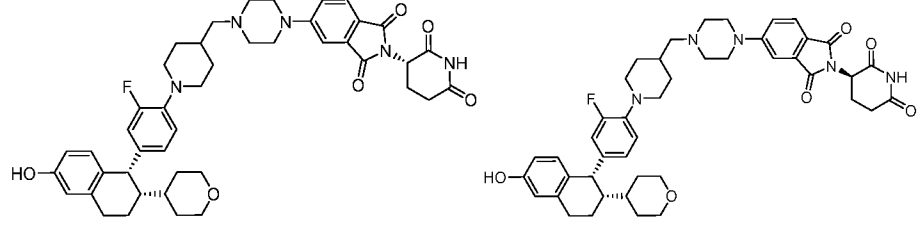
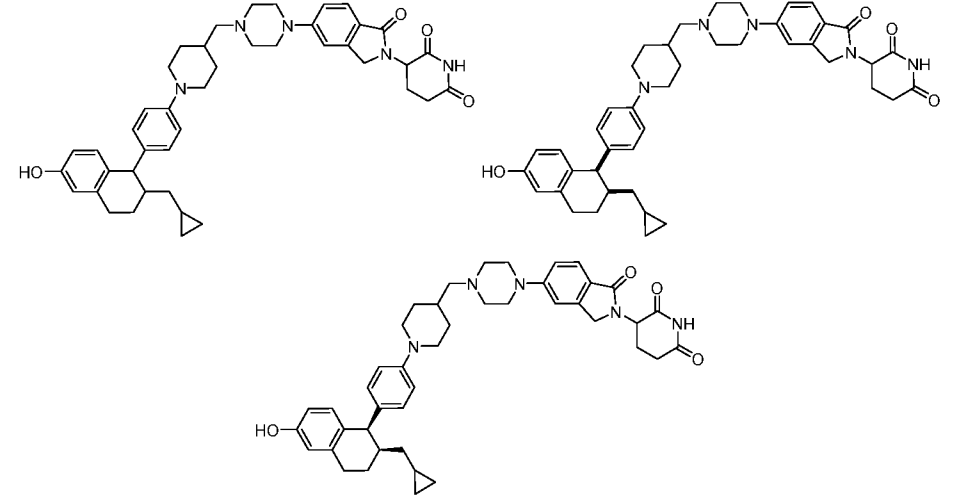
	 
	 
	  
29	 <p style="text-align: center;">29</p>
	<p style="text-align: center;">(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-пропил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 29</p>
	 

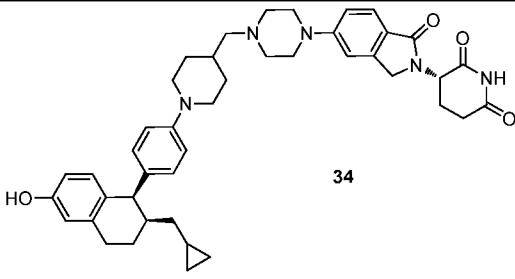
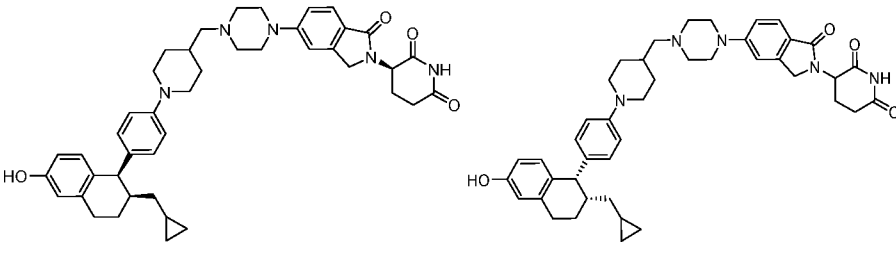
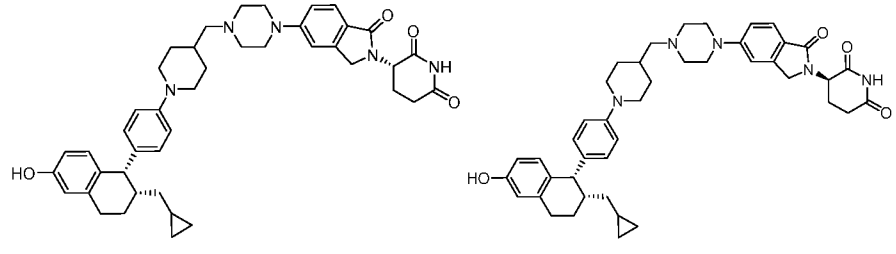
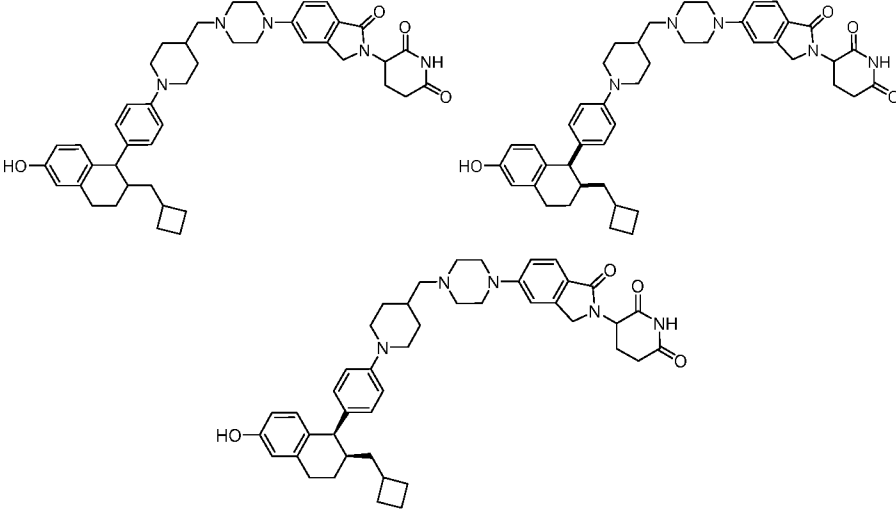
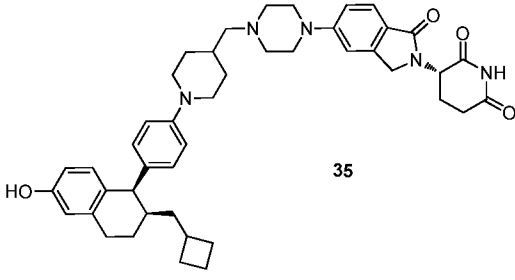
	
	 
30	 <p style="text-align: center;">30</p>
	<p style="text-align: center;">(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-2-бензил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 30</p>
	
	

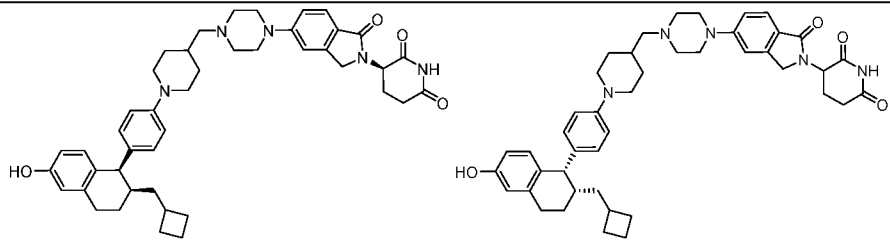
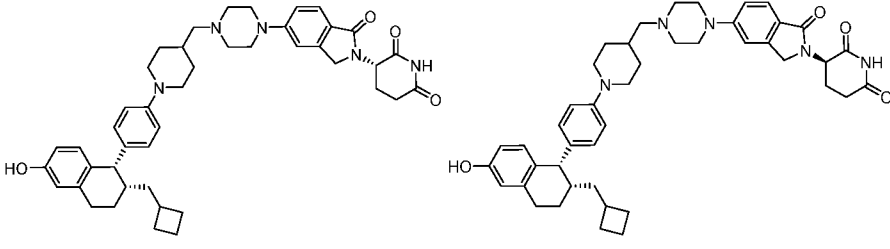
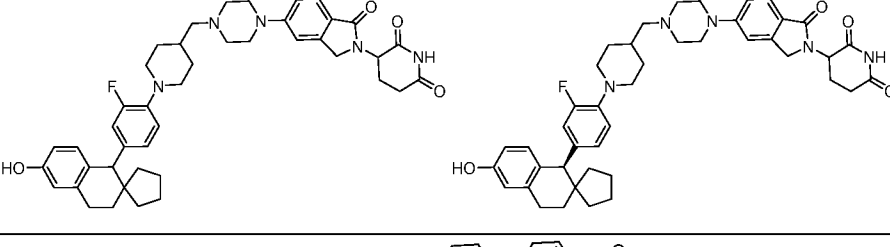
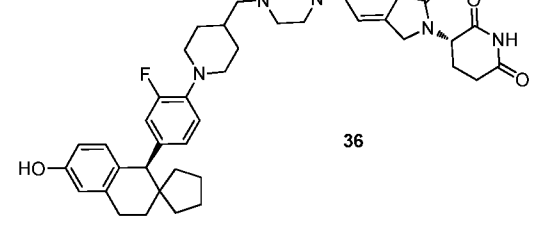
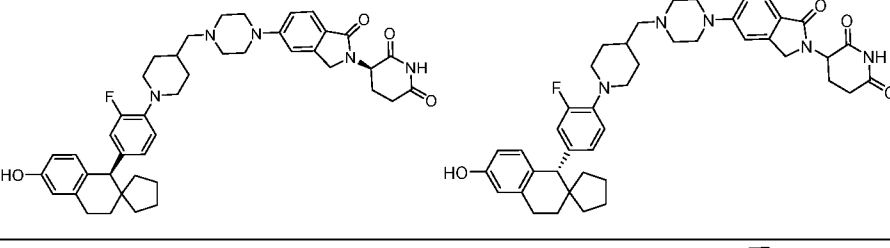
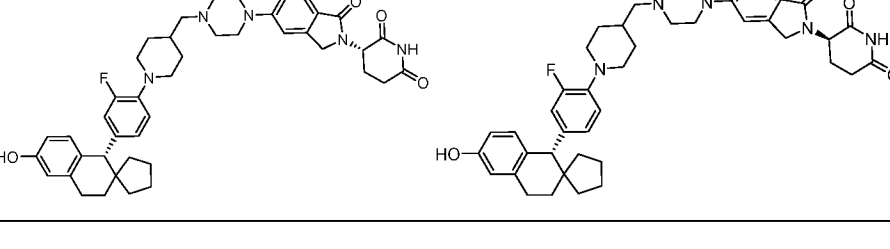
	
31	 <p style="text-align: center;">31</p> <p style="text-align: center;">(S)-3-(5-(4-((1-(2-фтор-4-((3R,4R)-7-гидрокси-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)хроман-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 31</p>
	
	
	

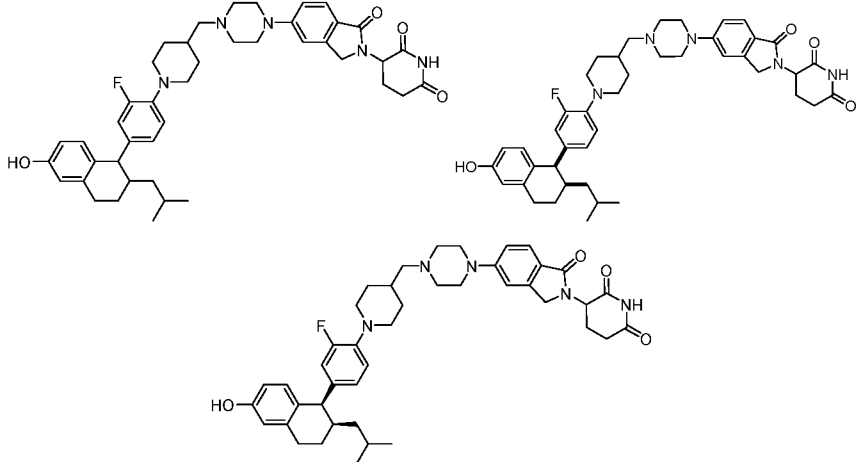
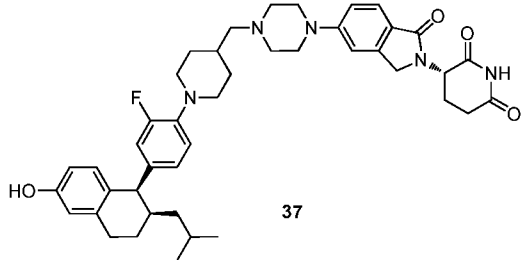
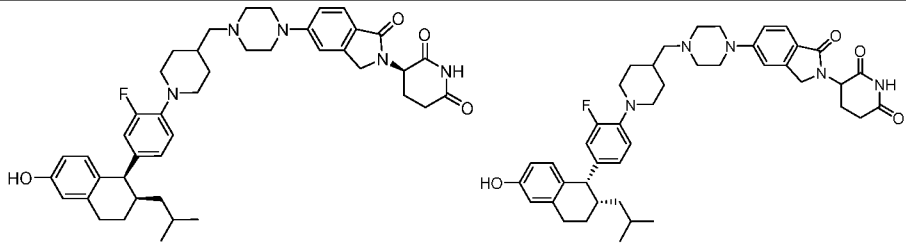
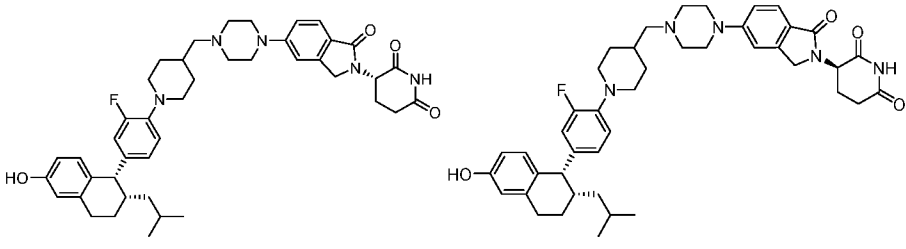
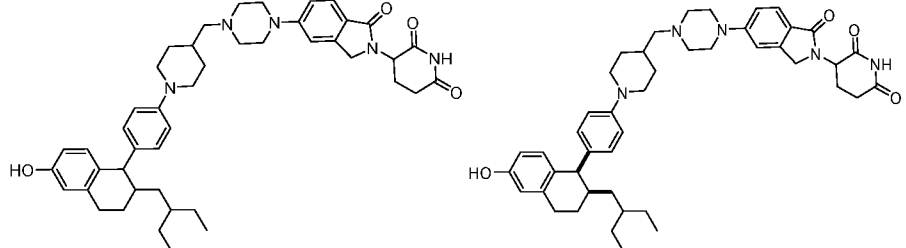


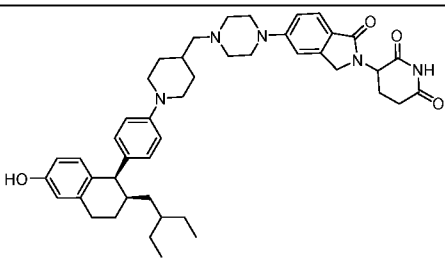
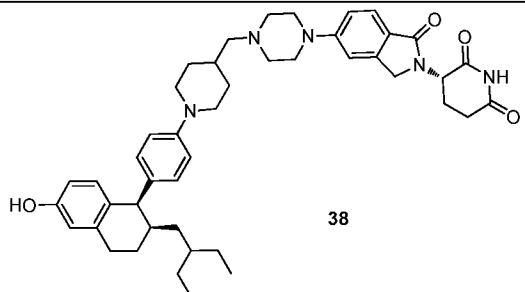
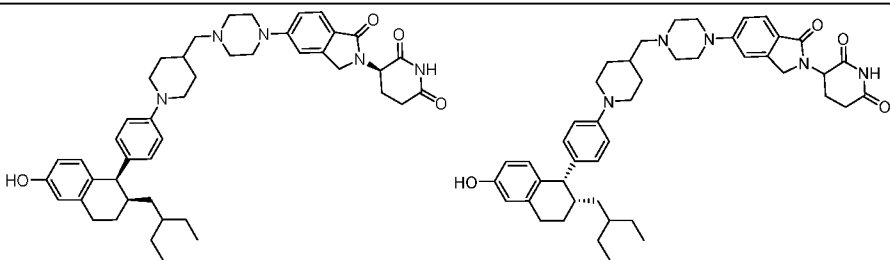
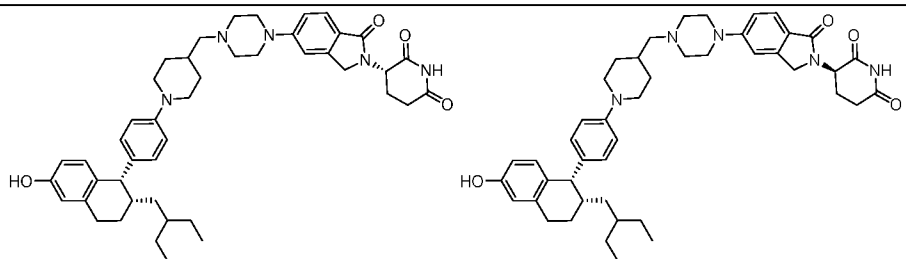
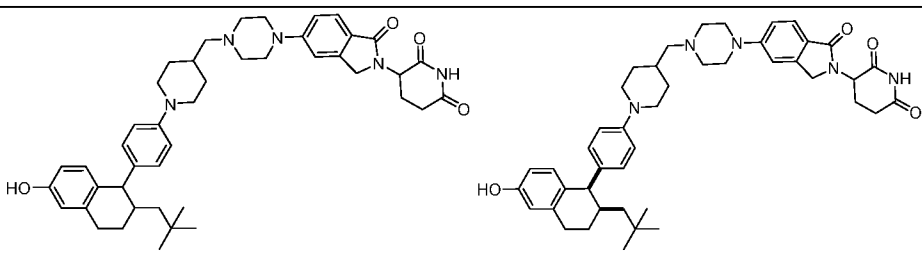
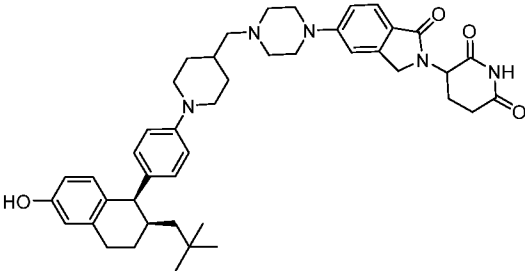
32	
	<p>(S)-3-(5-(4-((1-4-((3R,4R)-3-циклобутил-7-гидроксихроман-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 32</p>
	
	
33	
	<p>2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((1-(2-фтор-4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион 33 (смесь диастереомеров 1:1)</p>
	
	<p>(S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((1-(2-фтор-4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>

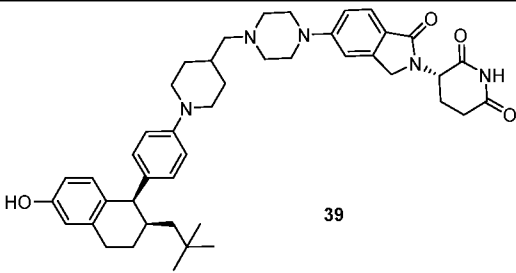
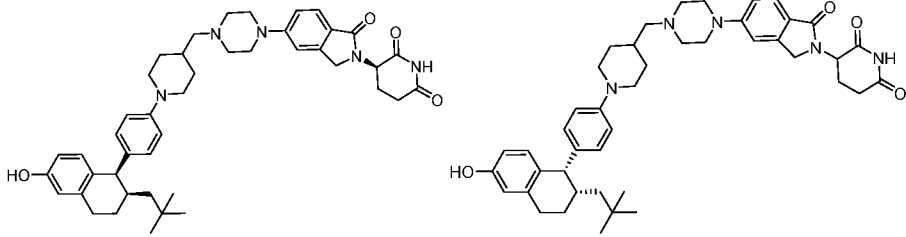
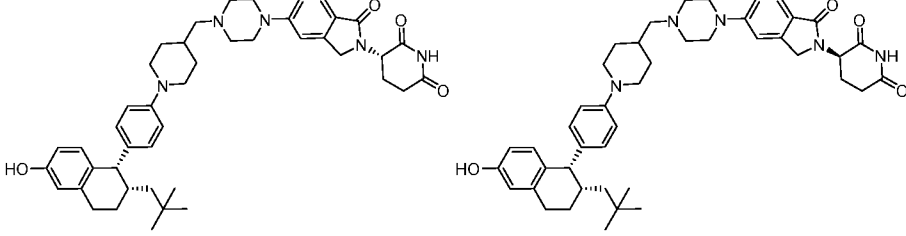
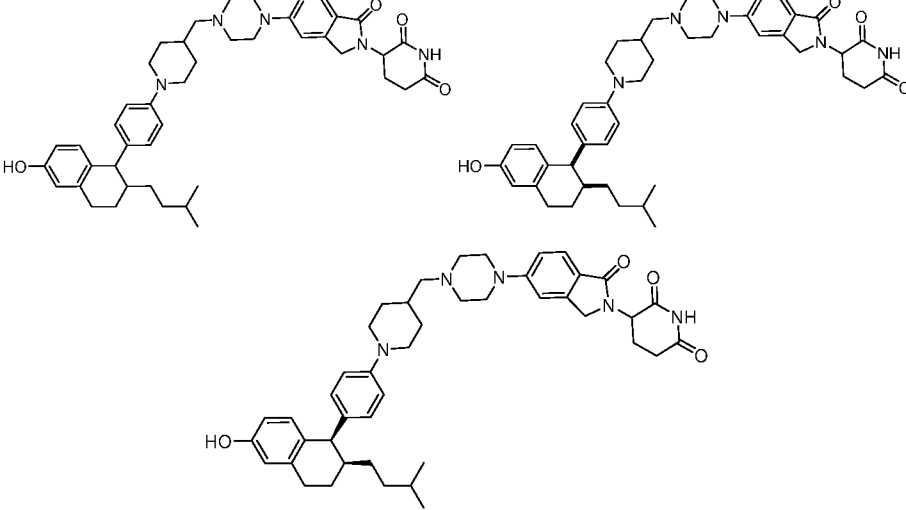
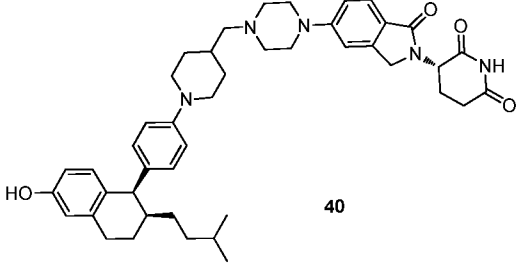
	
	<p>(R)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((1-(2-фтор-4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион</p>
	
	
	

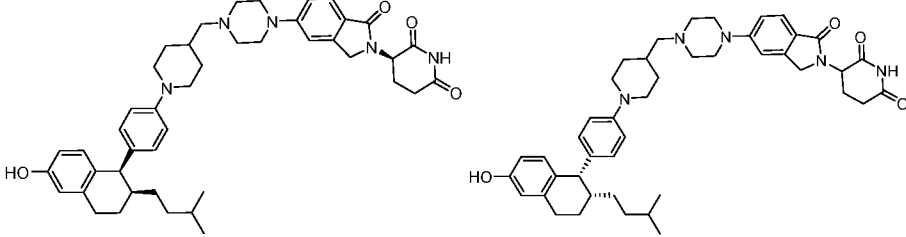
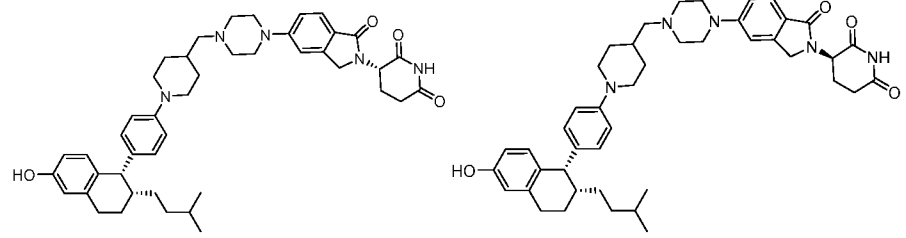
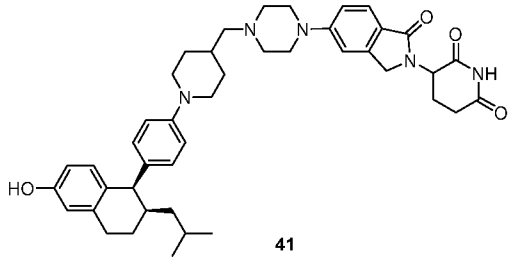
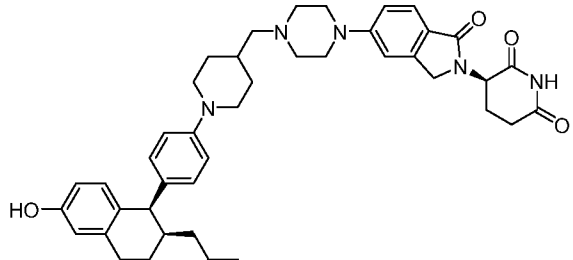
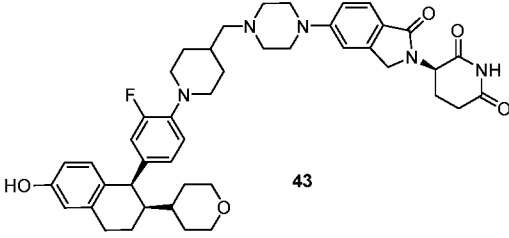
34	 <p style="text-align: center;">34</p> <p style="text-align: center;">(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-2-(циклопропилметил)-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 34</p>
	
	
	
35	 <p style="text-align: center;">35</p> <p style="text-align: center;">(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-2-(циклобутилметил)-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 35</p>

	тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 35
	
	
	
36	 <p style="text-align: center;">36</p>
	(S)-3-(5-(4-((1-(2-фтор-4-((R)-(6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 36
	
	

	
37	 <p style="text-align: center;">37</p> <p style="text-align: center;">(S)-3-(5-(4-((1-(2-фтор-4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-изобутил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 37</p>
	
	
	

	
38	 <p style="text-align: center;"><b>38</b></p> <p style="text-align: center;">(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-(2-этилбутил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион <b>38</b></p>
	
	
	 

39	 <p style="text-align: center;">39</p> <p style="text-align: center;">(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-неопентил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 39</p>
	
	
	
40	 <p style="text-align: center;">40</p> <p style="text-align: center;">(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-изопентил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 40</p>

	тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 40
	
	
41	 <p style="text-align: center;">41</p> <p>3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-изобутил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 41 (смесь диастереомеров 1:1)</p>
42	 <p style="text-align: center;">42</p> <p>(R)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-изобутил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 42</p>
43	 <p style="text-align: center;">43</p>

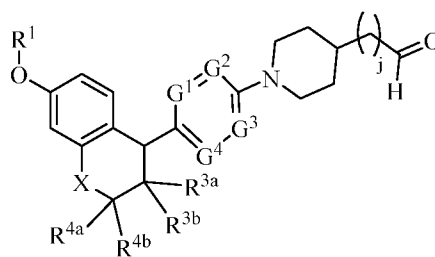


	(R)-3-(5-(4-((1-(2-фтор-4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 43
--	---

Таблица С. Типичные соединения по настоящему изобретению включают, но не ограничиваясь:

Пример №	Названия соединений
3	3-(5-(4-((1-(2-фтор-4-((1,2)-цис-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 3
7	3-(5-(4-((1-(4-((1,2)-цис-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 7
9	3-(5-(4-((1-(4-((1,2)-цис-2-(4,4-дифторциклогексил)-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 9
11	3-(5-(4-((1-(4-((1,2)-цис-6-гидрокси-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 11
16	3-(5-(4-((1-(4-((1,2)-цис-2-циклопропил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 16
	3-(5-(4-((1-(4-((1,2)-цис-6-гидрокси-2-изобутил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению общей формулы (Ша) или его соли,

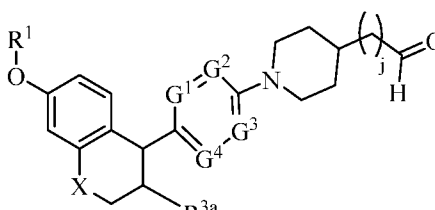


(IIIa)

где:

X, G<sup>1</sup>-G<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> и j являются такими, как определено в общей формуле (III).

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению общей формулы (IVa) или его соли:

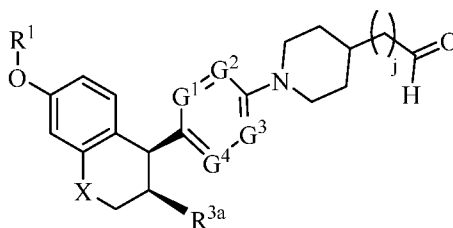


(IVa)

где:

X, G<sup>1</sup>-G<sup>4</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>1</sup> и j являются такими, как определено в общей формуле (IV).

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению общей формулы (Va) или его соли:



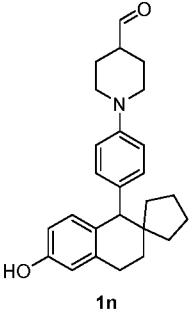
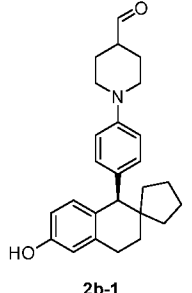
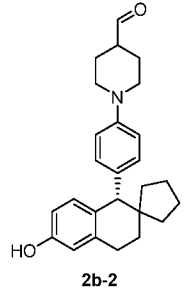
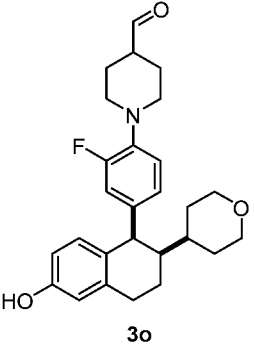
(Va)

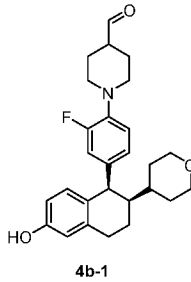
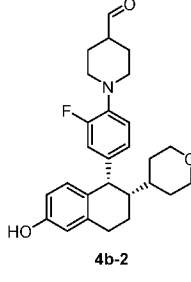
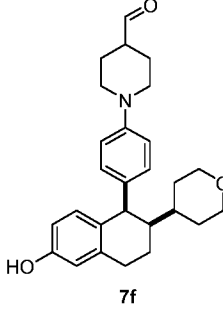
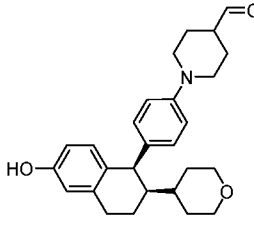
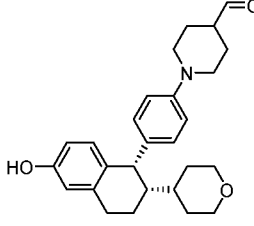
где:

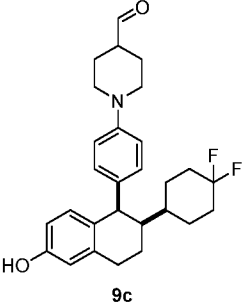
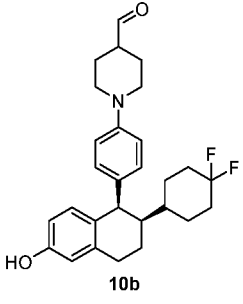
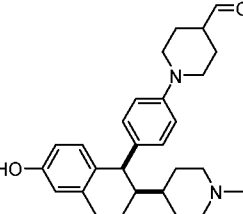
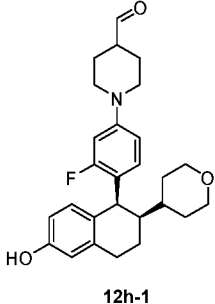
X, G<sup>1</sup>-G<sup>4</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>1</sup> и j являются такими, как определено в общей формуле (V).

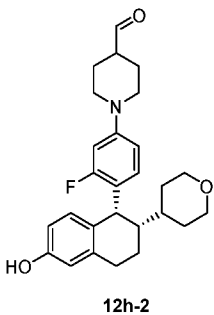
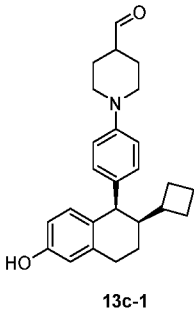
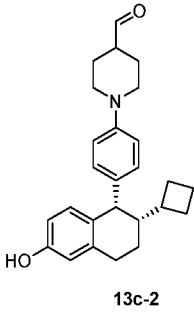
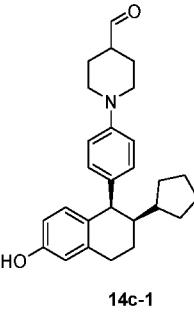
Таблица В. Типичные промежуточные соединения по настоящему изобретению включают, но не ограничиваясь:

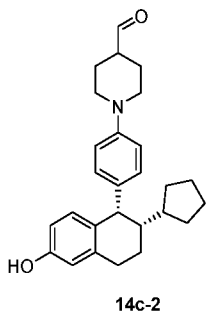
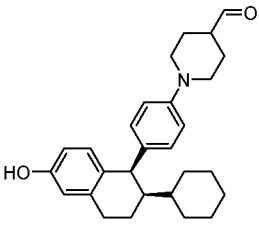
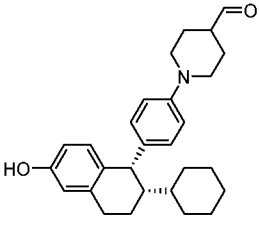
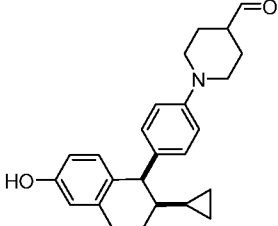
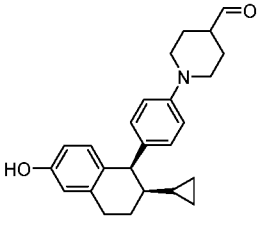
Пример №	Структуры и названия соединений
----------	---------------------------------

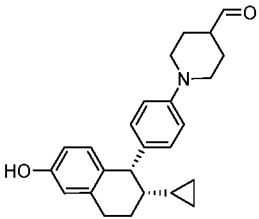
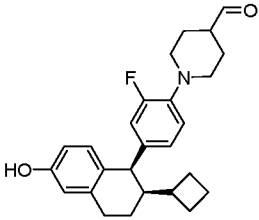
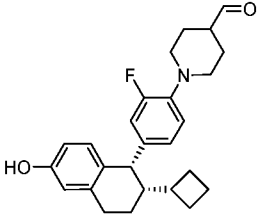
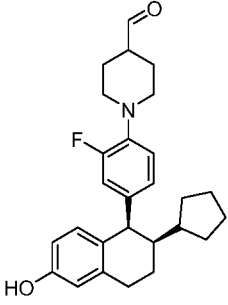
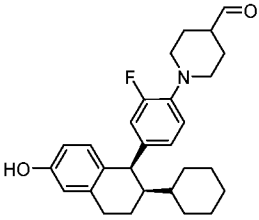
1n	 <p style="text-align: center;"><b>1n</b></p>
	<p style="text-align: center;">1'-(4-(6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 1n</p>
2b-1	 <p style="text-align: center;"><b>2b-1</b></p>
	<p style="text-align: center;">(R)-1'-(4-(6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 2b-1</p>
2b-2	 <p style="text-align: center;"><b>2b-2</b></p>
	<p style="text-align: center;">(S)-1'-(4-(6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 2b-2</p>
3o	 <p style="text-align: center;"><b>3o</b></p>
	<p style="text-align: center;">1-(2-фтор-4-((1,2)-цис-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,2,3,4-дигидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 3o</p>

4b-1	 <p style="text-align: center;">4b-1</p>
	1-(2-фтор-4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 4b-1
4b-2	 <p style="text-align: center;">4b-2</p>
	1-(2-фтор-4-((1S,2S)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 4b-2
7f	 <p style="text-align: center;">7f</p>
	1-(4-((1,2)-цис-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 7f
	 <p style="text-align: center;">7f</p>
	1-(4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид
	 <p style="text-align: center;">7f</p>

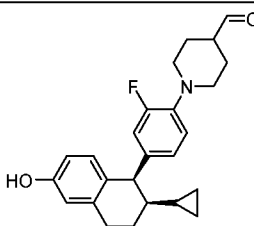
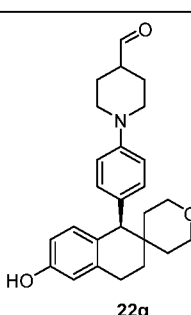
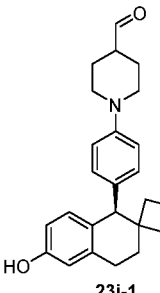
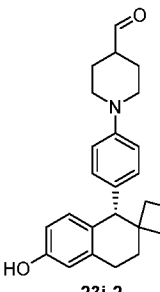
	1-(4-((1S,2S)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид
9c	 <p style="text-align: center;">9c</p>
	1-(4-((1,2)-цис-2-(4,4-дифторциклогексил)-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 9c
10b	 <p style="text-align: center;">10b</p>
	1-(4-((1R,2R)-2-(4,4-дифторциклогексил)-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 10b
	
	1-(4-((1,2)-цис-6-гидрокси-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид
12h-1	 <p style="text-align: center;">12h-1</p>
	1-(3-фтор-4-((1S,2R)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 12h-1

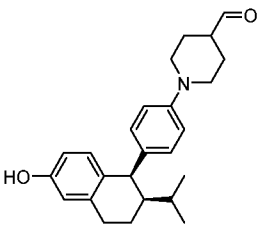
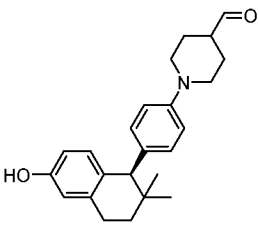
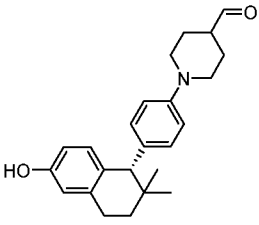
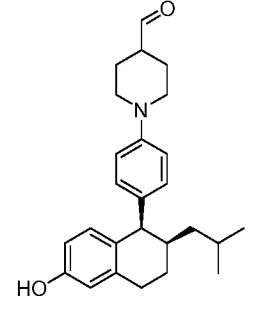
12h-2	 <p style="text-align: center;"><b>12h-2</b></p>
	1-(3-фтор-4-((1S,2S)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 12h-2
13c-1	 <p style="text-align: center;"><b>13c-1</b></p>
	1-(4-((1R,2R)-2-циклобутил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 13c-1
13c-2	 <p style="text-align: center;"><b>13c-2</b></p>
	1-(4-((1S,2S)-2-циклобутил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 13c-2
14c-1	 <p style="text-align: center;"><b>14c-1</b></p>
	1-(4-((1R,2R)-2-циклопентил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 14c-1

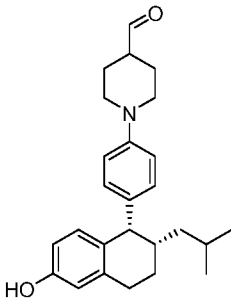
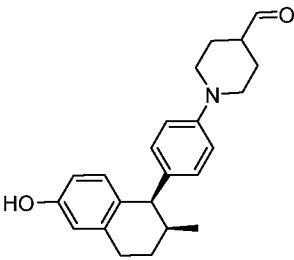
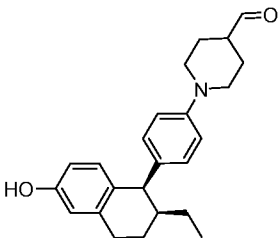
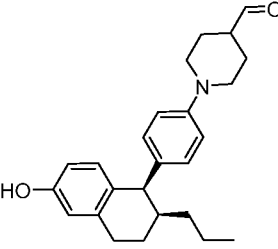
14c-2	 <p style="text-align: center;">14c-2</p>
	1-(4-((1S,2S)-2-циклопентил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 14c-2
	
	1-(4-((1R,2R)-2-циклогексил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид
	
	1-(4-((1S,2S)-2-циклогексил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид
	
	1-(4-((1,2)-цис-2-циклопропил)-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид
	
	1-(4-((1R,2R)-2-циклопропил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид

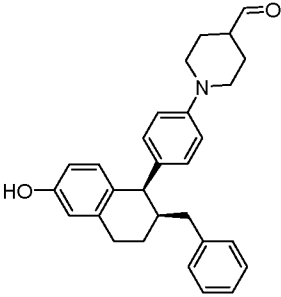
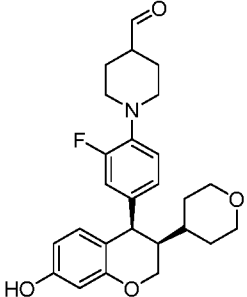
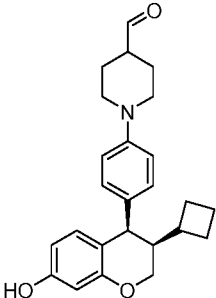
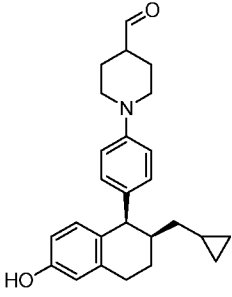
	1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид
	
	1-(4-((1S,2S)-2-циклопропил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид
	
	1-(4-((1R,2R)-2-циклобутил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-карбальдегид
	
	1-(4-((1S,2S)-2-циклобутил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-карбальдегид
19d	 <p style="text-align: center;"><b>19d</b></p>
	1-(4-((1R,2R)-2-циклопентил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-карбальдегид 19d
	

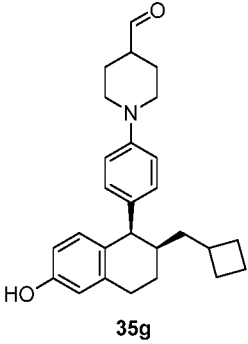
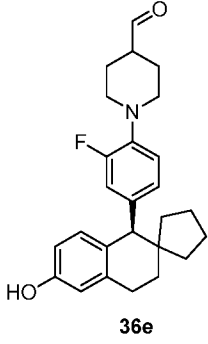
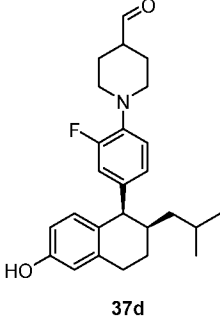
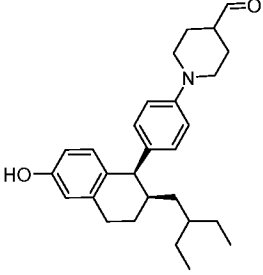


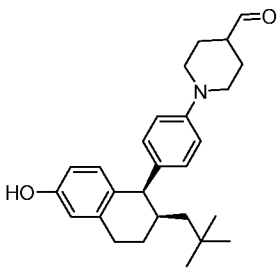
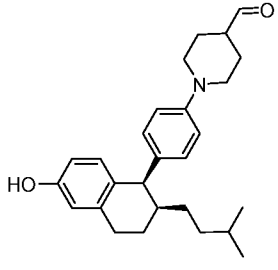
	1-(4-((1R,2R)-2-циклогексил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-карбальдегид
	
	1-(4-((1R,2R)-2-циклопропил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-карбальдегид
22g	 <p style="text-align: center;">22g</p>
	(R)-1-(4-(6-гидрокси-2',3,3',4,5',6'-гексагидро-1H-спиро[нафталин-2,4'-пиран]-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 22g
23j-1	 <p style="text-align: center;">23j-1</p>
	(R)-1-(4-(6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклобутан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 23j-1
23j-2	 <p style="text-align: center;">23j-2</p>
	(S)-1-(4-(6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклобутан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 23j-2

	
	<p>1-(4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-изопропил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид</p>
	
	<p>(R)-1-(4-(6-гидрокси-2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид</p>
	
	<p>(S)-1-(4-(6-гидрокси-2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид</p>
<p>26с-1</p>	 <p style="text-align: center;"><b>26с-1</b></p>
	<p>1-(4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-изобутил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 26с-1</p>

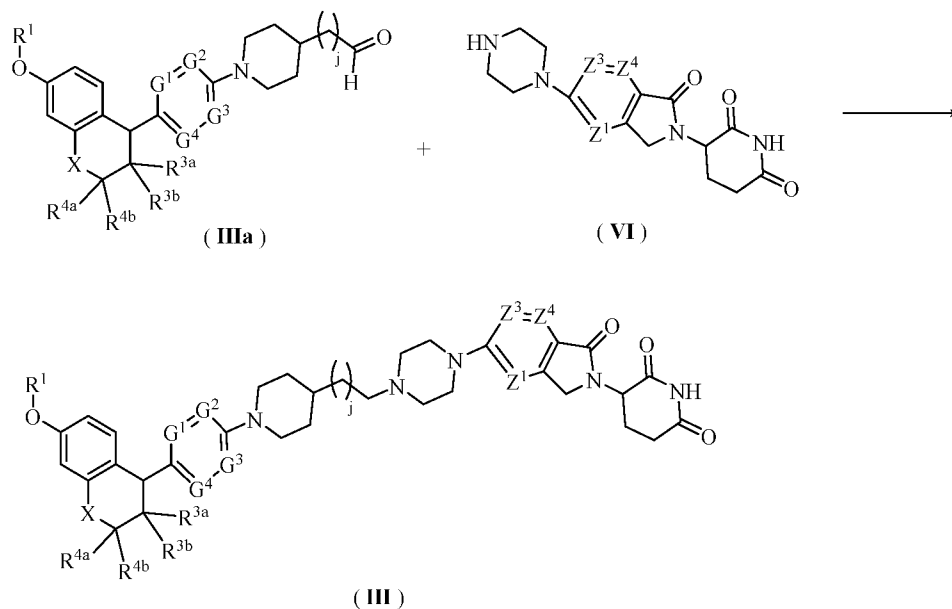
26с-2	 <p style="text-align: center;"><b>26с-2</b></p>
	1-(4-((1S,2S)-6-гидрокси-2-изобутил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 26с-2
	
	1-(4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид
	
	1-(4-((1R,2S)-2-этил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид
	
	1-(4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-пропил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид

	
	<p>1-(4-((1R,2R)-2-бензил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид</p>
31i	 <p style="text-align: center;"><b>31i</b></p>
	<p>1-(2-фтор-4-((3R,4R)-7-гидрокси-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)хроман-4-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 31i</p>
32i	 <p style="text-align: center;"><b>32i</b></p>
	<p>1-(4-((3R,4R)-3-циклобутил-7-гидроксихроман-4-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 32i</p>
34e	 <p style="text-align: center;"><b>34e</b></p>
	<p>1-(4-((1R,2R)-2-(циклопропилметил)-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 34e</p>

35g	 <p style="text-align: center;"><b>35g</b></p>
	<p style="text-align: center;">1-(4-((1R,2R)-2-(циклобутилметил)-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 35g</p>
36e	 <p style="text-align: center;"><b>36e</b></p>
	<p style="text-align: center;">(R)-1-(2-фтор-4-(6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 36e</p>
37d	 <p style="text-align: center;"><b>37d</b></p>
	<p style="text-align: center;">1-(2-фтор-4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-изобутил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 37d</p>
	 <p style="text-align: center;"><b>37d</b></p>
	<p style="text-align: center;">1-(4-((1R,2R)-2-(2-этил-трет-бутил)-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид</p>

	
	<p>1-(4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-неопентил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид</p>
	
	<p>1-(4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-изопентил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид</p>

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения общей формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, который включает:

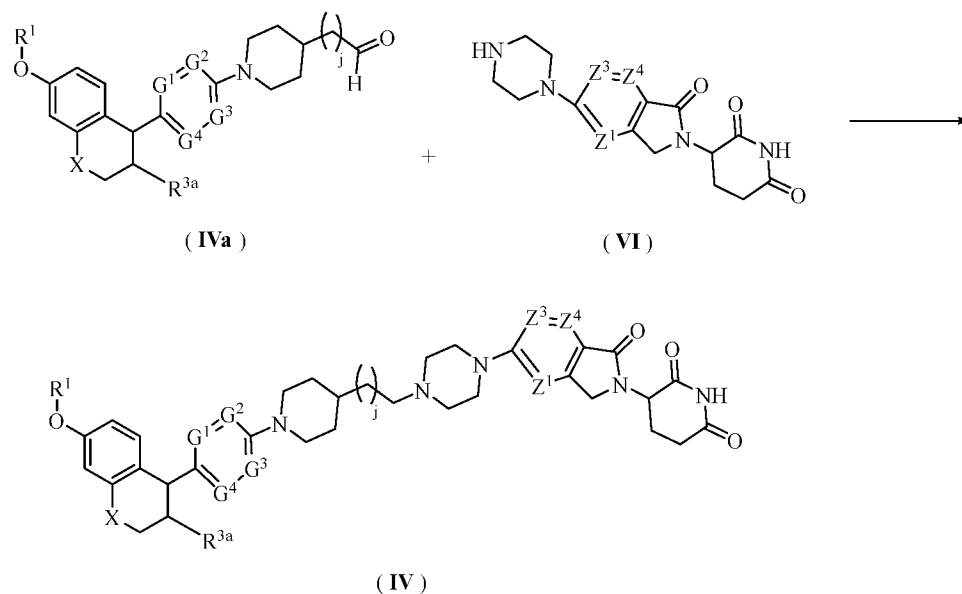


проведение реакции восстановительного аминирования соединения общей формулы (IIIa) с соединением общей формулы (VI) или его солью с получением соединения общей формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли;

где:

X, G<sup>1</sup>-G<sup>4</sup>, Z<sup>1</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> и j являются такими, как определено в общей формуле (III).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения общей формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, который включает:

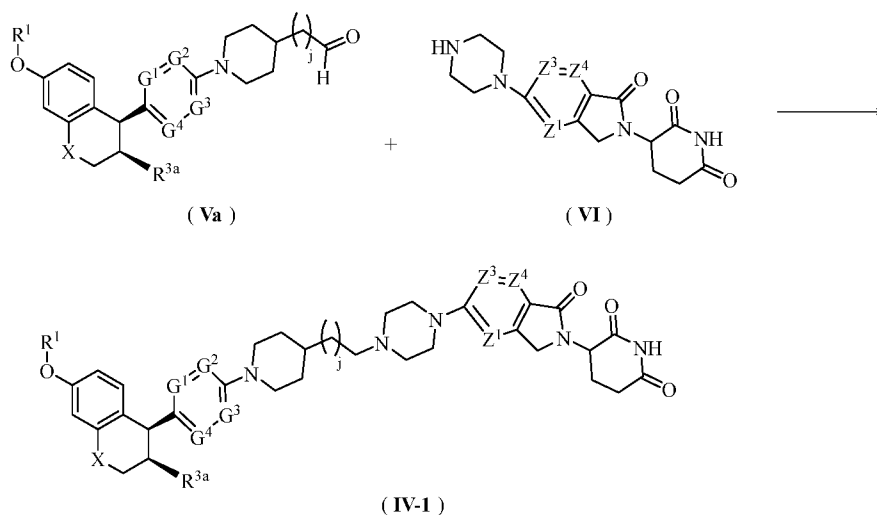


проведение реакции восстановительного аминирования соединения общей формулы (IVa) с соединением общей формулы (VI) или его солью с получением соединения общей формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли;

где:

X, G<sup>1</sup>-G<sup>4</sup>, Z<sup>1</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup> и j являются такими, как определено в общей формуле (IV).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения общей формулы (IV-1) или его фармацевтически приемлемой соли, который включает:

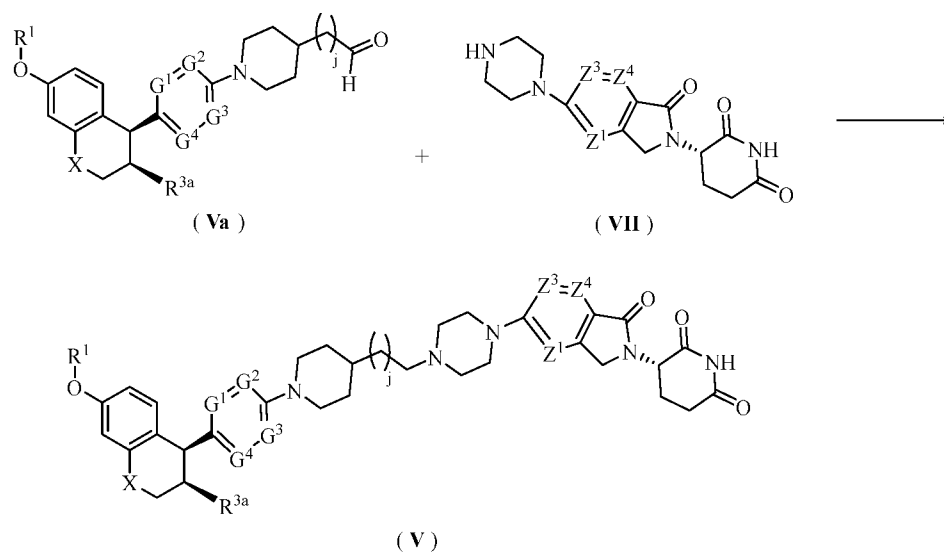


проведение реакции восстановительного аминирования соединения общей формулы (Va) с соединением общей формулы (VI) или его солью с получением соединения общей формулы (IV-1) или его фармацевтически приемлемой соли;

где:

X, G<sup>1</sup>-G<sup>4</sup>, Z<sup>1</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup> и j являются такими, как определено в общей формуле (IV-1).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения общей формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли, который включает:

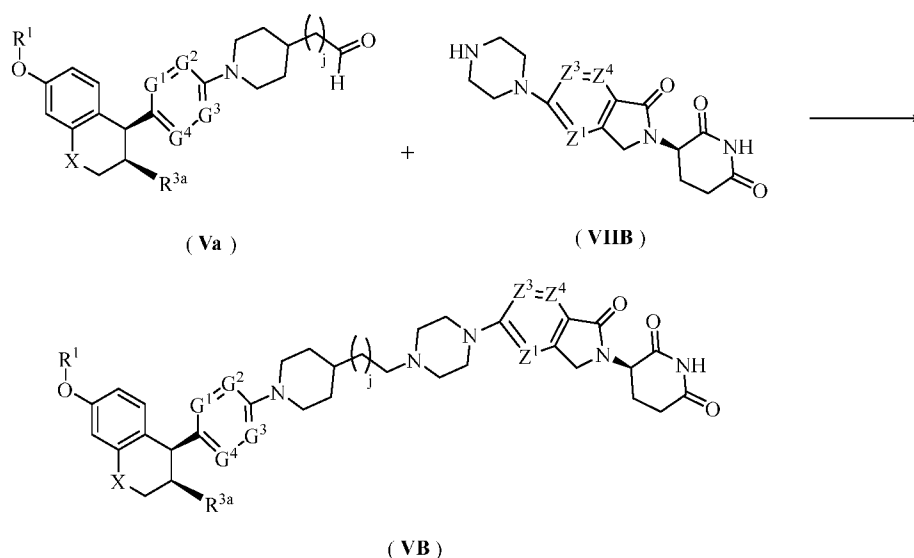


проведение реакции восстановительного аминирования соединения общей формулы (Va) с соединением общей формулы (VII) или его солью с получением соединения общей формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли;

где:

X, G<sup>1</sup>-G<sup>4</sup>, Z<sup>1</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup> и j являются такими, как определено в общей формуле (V).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения общей формулы (VB) или его фармацевтически приемлемой соли, который включает:



проведение реакции восстановительного аминирования соединения общей формулы (Va) с соединением общей формулы (VIIB) или его солью с получением соединения общей



формулы (VB) или его фармацевтически приемлемой соли;

где:

X, G<sup>1</sup>-G<sup>4</sup>, Z<sup>1</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup> и j являются такими, как определено в общей формуле (VB).

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (IV-1), общей формулы (V) или общей формулы (VB) по настоящему изобретению и соединение, представленное в Таблице А, или его фармацевтически приемлемую соль, и один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или эксципиентов.

Настоящее изобретение дополнительно относится к применению соединения общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (IV-1), общей формулы (V) или общей формулы (VB) и соединения, представленного в Таблице А, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей их, для получения лекарственного средства для лечения и/или предотвращения заболевания или расстройства путем деградации целевого белка.

Настоящее изобретение дополнительно относится к применению соединения общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (IV-1), общей формулы (V) или общей формулы (VB) и соединения, представленного в Таблице А, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей их, для получения лекарственного средства для лечения и/или предотвращения заболевания или расстройства, опосредованного или зависящего от рецептора эстрогена путем деградации целевого белка.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или предотвращения заболевания или расстройства путем деградации целевого белка, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (IV-1), общей формулы (V) или общей формулы (VB) и соединения, представленного в Таблице А, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей их.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или предотвращения заболевания или расстройства, опосредованного или зависящего от рецептора эстрогена, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения общей формулы (I), общей формулы (II), общей

формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (IV-1), общей формулы (V) или общей формулы (VB) и соединения, представленного в Таблице А, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей их.

Настоящее изобретение дополнительно относится к соединению общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (IV-1), общей формулы (V) или общей формулы (VB) и соединению, представленному в Таблице А, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей их, для применения в качестве лекарственного средства.

Настоящее изобретение дополнительно относится к соединению общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (IV-1), общей формулы (V) или общей формулы (VB) и соединения, представленного в Таблице А, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей их, для применения для лечения и/или предотвращения заболевания или расстройства путем деградации целевого белка.

Настоящее изобретение дополнительно относится к соединению общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (IV-1), общей формулы (V) или общей формулы (VB) и соединению, представленному в Таблице А, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей их, для применения для лечения и/или предотвращения заболевания или расстройства, опосредованного или зависящего от рецептора эстрогена путем деградации целевого белка.

Заболевание или расстройство, описанное выше в настоящем изобретении, которое лечили и/или предотвращали путем деградации целевого белка, предпочтительно выбрано из группы, состоящей из аномальной пролиферации клеток, опухоли, иммунного заболевания, диабета, сердечно-сосудистого заболевания, инфекционного заболевания и воспалительного заболевания; и более предпочтительно опухоли и инфекционного заболевания; где опухоль представляет собой рак, предпочтительно выбранный из группы, состоящей из рака молочной железы, рака эндометрия, рака яичка, рака шейки матки, рака предстательной железы, рака яичников, опухолей фаллопиевых труб, лейкемии, рака кожи, плоскоклеточной карциномы, базально-клеточной карциномы, рака мочевого пузыря, колоректального рака (такого как рак толстой кишки и рак прямой кишки), рака пищевода, рака головы и шеи, рака почки, рака печени, рака легкого, рака поджелудочной железы, рака желудка, лимфомы (такой как неходжкинской лимфомы и лимфомы Ходжкина), меланомы, саркомы (такой как ангиосаркомы и менингеальной саркомы), периферической нейроэпителиомы, нейроглиомы (такой как олигодендроглиомы и ганглиоглиомы),

астроцитомы, эпендимомы, глиобластомы, нейробластомы, ганглиоцитомы, медуллобластомы, пинеоцитомы, менингиомы, нейрофибромы, невриномы, рака щитовидной железы, опухоли Вильмса и тератокарциномы; и более предпочтительно выбрано из группы, состоящей из рака молочной железы, рака эндометрия, рака яичка, рака шейки матки, рака предстательной железы, рака яичников и опухолей фаллопиевых труб; где инфекционное заболевание выбрано из группы, состоящей из вирусной пневмонии, гриппа, птичьего гриппа, менингита, гонореи и заболеваний, вызванных инфекцией ВИЧ (вирус иммунодефицита человека), HBV (вирус гепатита В), HCV (вирус гепатита С), HSV (вирус простого герпеса), HPV (вирус папилломы человека), RSV (респираторно-синцитиальный вирус), CMV (цитомегаловирус), эболавирусами, флавивирусами, пестивирусами, ротавирусами, коронавирусами, EBV (вирус Эпштейна-Барр), лекарственно-устойчивыми вирусами, РНК-вирусами, ДНК-вирусами, аденовирусами, поксвирусами, пикорнавирусами, тогавирусами, ортомиксовирусами, ретровирусами, гепаднавирусами, грамотрицательными бактериями, грамположительными бактериями, атипичными бактериями, стафилококками, стрептококками, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Helicobacter pylori*, *Chlamydiaceae*, *Mycoplasmataceae*, грибами, простейшими, гельминтами, червями, прионами и паразитами.

Опосредованное или зависимое от рецептора эстрогена заболевание или расстройство, описанное выше в настоящем описании, представляет собой опухоль; предпочтительно, заболевание или расстройство представляет собой рак; более предпочтительно, заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из рака молочной железы, рака эндометрия, рака яичка, рака шейки матки, рака предстательной железы, рака яичников и опухолей фаллопиевых труб; наиболее предпочтительно, заболевание или расстройство представляет собой рак молочной железы.

Активное соединение может быть составлено в форме, подходящей для введения любым подходящим способом, предпочтительно в форме стандартной дозы или в форме однократной дозы, которую может самостоятельно вводить пациент. Стандартная доза соединения или композиции по настоящему изобретению может быть в таблетке, капсуле, облатке, флаконе, порошке, грануле, пастилке, суппозитории, регенерирующем порошке или жидком составе.

Как правило, подходящая однократная доза может составлять от 0,1 до 1000 мг.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать, в дополнение к активному соединению, одно или более вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из наполнителя (разбавителя), связующего вещества, смачивающего агента, разрыхлителя, эксципиента и тому подобного. В зависимости от

способа введения композиция может содержать от 0,1 до 99 мас.% активного соединения.

Фармацевтическая композиция, содержащая активный ингредиент, может быть в форме, подходящей для перорального введения, например, в форме таблетки, драже, пастилки, водной или масляной суспензии, диспергируемого порошка или гранулы, эмульсии, твердой или мягкой капсулы или сиропа или эликсира. Пероральные композиции могут быть получены в соответствии с любым способом, известным в данной области техники для получения фармацевтических композиций, и могут содержать один или более ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителя, ароматизатора, красителя и консерванта, чтобы обеспечить приятный на вид и приятный на вкус фармацевтический состав. Таблетка содержит активный ингредиент и нетоксичный фармацевтически приемлемый эксципиент, который используется для смешивания и подходит для получения таблетки. Такой эксципиент может представлять собой инертный эксципиент, гранулирующий агент, разрыхлитель, связующее вещество и смазывающее вещество. Такая таблетка может быть без покрытия или может быть покрыта известными методами для маскировки вкуса лекарственного средства или задержки распада и абсорбции лекарственного средства в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, обеспечения устойчивого высвобождения лекарственного средства в течение более длительного периода.

Также может быть предложен пероральный состав в мягкой желатиновой капсуле, где активный ингредиент смешивали с инертным твердым разбавителем или с водорастворимым носителем или масляным носителем.

Водная суспензия содержит активное вещество и эксципиент, который используется для смешивания и подходит для получения водной суспензии. Такой эксципиент представляет собой суспендирующий агент, диспергатор или смачивающий агент. Водная суспензия может также содержать один или более консервантов, один или более красителей, один или более ароматизаторов и один или более подсластителей.

Масляная суспензия может быть составлена путем суспендирования активного ингредиента в растительном масле или в минеральном масле. Масляная суспензия может содержать загуститель. Подсластители и ароматизаторы, описанные выше, могут быть добавлены для получения приятного по вкусу состава. Антиоксиданты также могут быть добавлены для сохранения композиций.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению также может быть составлена в форме эмульсии масло-в-воде. Масляная фаза может представлять собой растительное масло, или минеральное масло, или их смесь. Подходящие эмульгаторы могут представлять собой встречающиеся в природе фосфолипиды, и эмульсия может также

содержать подсластитель, ароматизатор, консервант и антиоксидант. Такой состав может также содержать паллиативное средство, консервант, краситель и антиоксидант.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть составлена в форме стерильного водного раствора для инъекций. Приемлемые носители или растворители, которые можно использовать, включают воду, раствор Рингера или изотонический раствор хлорида натрия. Стерильный состав для инъекций может представлять собой стерильную микроэмульсию масло-в-воде для инъекций, в которой активный ингредиент растворен в масляной фазе. Инъекция или микроэмульсия может быть введена местно в кровоток пациента в больших количествах. В качестве альтернативы, может быть желательным введение раствора и микроэмульсии таким образом, чтобы поддерживать постоянную циркулирующую концентрацию соединения по настоящему изобретению. Для поддержания такой постоянной концентрации может использоваться устройство для непрерывной внутривенной доставки. Примером такого устройства является насос для внутривенных инъекций Deltac CADD-PLUS. TM. Насос для внутривенных инъекций 5400.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть составлена в форме стерильной водной или масляной суспензии для инъекции для внутримышечного и подкожного введения. Суспензия может быть получена в соответствии с предшествующим уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих веществ или увлажняющих агентов и суспендирующих веществ. Стерильный состав для инъекции также может представлять собой стерильную инъекцию или суспензию, полученную в парентерально приемлемом нетоксичном разбавителе или растворителе. Кроме того, стерильное нелетучее масло может обычно использоваться в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели может быть использована любая смесь нелетучего масла. Кроме того, жирные кислоты также могут быть использованы для получения инъекций.

Соединение по настоящему изобретению можно вводить в форме суппозитория для ректального введения. Такая фармацевтическая композиция может быть получена путем смешивания лекарственного средства с подходящим не вызывающим раздражения эксципиентом, который представляет собой твердое вещество при температуре окружающей среды, но представляет собой жидкость в прямой кишке и, следовательно, будет растворяться в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства.

Как хорошо известно специалистам в данной области техники, доза вводимого лекарственного средства зависит от множества факторов, включая, но не ограничиваясь, активность конкретного используемого соединения, возраст пациента, массу тела пациента,

состояние здоровья пациента, поведение пациента, рацион питания пациента, время введения, способ введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств и тому подобное. Кроме того, оптимальная схема лечения, такая как способ введения, суточная доза соединения или тип фармацевтически приемлемых солей, может быть проверена в соответствии с обычными схемами лечения.

#### Описание терминов

Если не указано иное, термины, используемые в описании и формуле изобретения, имеют следующие значения.

Термин "алкил" относится к насыщенной линейной или разветвленной алифатической углеводородной группе, содержащей от 1 до 20 атомов углерода. Алкил предпочтительно имеет от 1 до 12 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12) атомов углерода (т.е. C<sub>1-12</sub> алкил) и более предпочтительно имеет от 1 до 6 атомов углерода (т.е. C<sub>1-6</sub> алкил). Неограничивающие примеры алкила включают: метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, втор-бутил, н-пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, н-гексил, 1-этил-2-метилпропил, 1,1,2-триметилпропил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2-этилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2,3-диметилбутил, н-гептил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 2,3-диметилпентил, 2,4-диметилпентил, 2,2-диметилпентил, 3,3-диметилпентил, 2-этилпентил, 3-этилпентил, н-октил, 2,3-диметилгексил, 2,4-диметилгексил, 2,5-диметилгексил, 2,2-диметилгексил, 3,3-диметилгексил, 4,4-диметилгексил, 2-этилгексил, 3-этилгексил, 4-этилгексил, 2-метил-2-этилпентил, 2-метил-3-этилпентил, н-нонил, 2-метил-2-этилгексил, 2-метил-3-этилгексил, 2,2-диэтилпентил, н-децил, 3,3-диэтилгексил, 2,2-диэтилгексил, их различные изомеры с боковой цепью, и т.п. Алкил может быть замещенным или незамещенным. При замещении он может быть замещен в любой доступной точке присоединения, и заместитель предпочтительно выбран из одного или более атомов дейтерия, галогена, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидроксид, гидроксидалкила, циано, амина, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

Термин "гетероалкил" относится к алкилу, в котором один или более (предпочтительно 1, 2, 3, 4 или 5) -CH<sub>2</sub>- заменены гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из N, O и S, где алкил является таким, как определено выше. Гетероалкил может быть замещенным или незамещенным. При замещении он может быть замещен в любой доступной точке присоединения, и заместитель предпочтительно выбран из одного или более атомов дейтерия, галогена, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси,

гетероциклокси, гидроксид, гидроксильная группа, циано, амино, нитро, циклоалкил, гетероциклоксид, арил и гетероарил.

Термин "алкилен" относится к насыщенному линейному или разветвленному алифатическому углеводородному фрагменту, который представляет собой остаток, полученный из исходного алкана путем удаления двух атомов водорода из одного и того же атома углерода или двух различных атомов углерода. Алкилен представляет собой линейную или разветвленную группу, содержащую от 1 до 20 атомов углерода. Алкилен предпочтительно имеет от 1 до 12 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12) атомов углерода (т.е. C<sub>1-12</sub> алкилен) и более предпочтительно имеет от 1 до 6 атомов углерода (т.е. C<sub>1-6</sub> алкилен). Неограничивающие примеры алкилена включают, но не ограничиваясь, метилен (-CH<sub>2</sub>-), 1,1-этилен (-CH(CH<sub>3</sub>)-), 1,2-этилен (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,1-пропилен (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-), 1,2-пропилен (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-), 1,3-пропилен (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,4-бутилен (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) и т.п. Алкилен может быть замещенным или незамещенным. При замещении он может быть замещен в любой доступной точке присоединения, и заместитель предпочтительно выбран из одного или более атомов дейтерия, галогена, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклокси, гидроксид, гидроксильная группа, циано, амино, нитро, циклоалкил, гетероциклоксид, арил и гетероарил.

Термин "гетероалкилен" относится к алкилену, в котором один или более (предпочтительно 1, 2, 3, 4 или 5) -CH<sub>2</sub>- заменены гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из N, O и S, где алкилен является таким, как определено выше. Гетероалкилен может быть замещенным или незамещенным. При замещении он может быть замещен в любой доступной точке присоединения, и заместитель предпочтительно выбран из одного или более атомов дейтерия, галогена, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклокси, гидроксид, гидроксильная группа, циано, амино, нитро, циклоалкил, гетероциклоксид, арил и гетероарил.

Термин "алкенил" относится к алкильному соединению, содержащему по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь в молекуле, где алкил является таким, как определено выше. Алкенил предпочтительно имеет от 2 до 12 (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12) атомов углерода (т.е. C<sub>2-12</sub> алкенил) и более предпочтительно имеет от 2 до 6 атомов углерода (т.е. C<sub>2-6</sub> алкенил). Алкенил может быть замещенным или незамещенным. Когда он замещен, заместитель предпочтительно выбран из одного или более из алкокси, галогена, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклокси, гидроксид, гидроксильная группа, циано, амино, нитро, циклоалкил, гетероциклоксид, арил и гетероарил.

Термин "алкенилен" относится к алкенилу, в котором один или более (предпочтительно 1, 2, 3, 4 или 5) -CH<sub>2</sub>- заменены гетероатомами, выбранными из группы,

состоящей из N, O и S, где алкенил является таким, как определено выше. Алкенилен может быть замещенным или незамещенным. При замещении он может быть замещен в любой доступной точке присоединения, и заместитель предпочтительно выбран из одного или более атомов дейтерия, галогена, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклокси, гидроксид, гидроксидалкила, циано, амина, нитро, циклоалкила, гетероциклоксила, арила и гетероарила.

Термин «алкинил» относится к алкильному соединению, содержащему по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь в молекуле, где алкил является таким, как определено выше. Алкинил предпочтительно имеет от 2 до 12 (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12) атомов углерода (т.е. C<sub>2-12</sub> алкинил) и более предпочтительно имеет от 2 до 6 атомов углерода (т.е. C<sub>2-6</sub> алкинил). Алкинил может быть замещенным или незамещенным. Когда он замещен, заместитель предпочтительно выбран из одного или более из алкокси, галогена, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклокси, гидроксид, гидроксидалкила, циано, амина, нитро, циклоалкила, гетероциклоксила, арила и гетероарила.

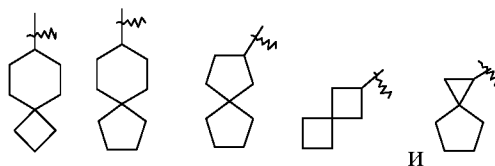
Термин "алкинилен" относится к алкинилу, в котором один или более (предпочтительно 1, 2, 3, 4 или 5) -CH<sub>2</sub>- заменены гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из N, O и S, где алкинил является таким, как определено выше. Алкинилен может быть замещенным или незамещенным. При замещении он может быть замещен в любой доступной точке присоединения, и заместитель предпочтительно выбран из одного или более атомов D, галогена, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклокси, гидроксид, гидроксидалкила, циано, амина, нитро, циклоалкила, гетероциклоксила, арила и гетероарила.

Термин "циклоалкил" относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому или полициклическому углеводородному заместителю. Циклоалкильное кольцо содержит от 3 до 20 атомов углерода (т.е. 3-20-членный циклоалкил), предпочтительно от 3 до 12 (например, от 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12) атомов углерода (т.е. 3-12-членный циклоалкил), предпочтительно от 3 до 8 атомов углерода (т.е. 3-8-членный циклоалкил) и более предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода (т.е. 3-6-членный циклоалкил). Неограничивающие примеры моноциклического циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептил, циклогептатриенил, циклооктил и т. п. Полициклический циклоалкил включает спироциклоалкил, конденсированный циклоалкил и мостиковый циклоалкил.

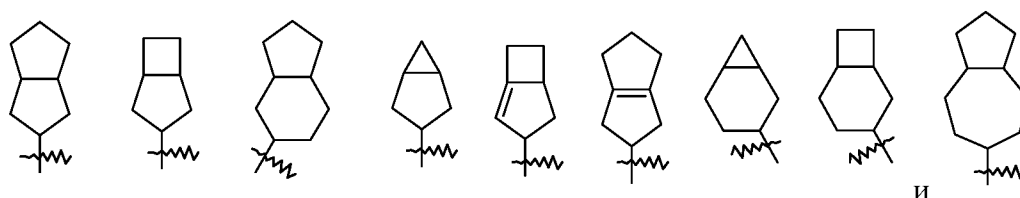
Термин "спироциклоалкил" относится к 5-20-членной (т.е. 5-20-членной спироциклоалкильной) полициклической группе, в которой моноциклические кольца



имеют один общий атом углерода (называемый спироатомом), и она может иметь одну или более двойных связей. Spirocycloalkyl предпочтительно является 6-14-членным (т.е. 6-14-членным spirocycloalkyl) и более предпочтительно является 7-10-членным (например, 7-, 8-, 9- или 10-членным) (т.е. 7-10-членным spirocycloalkyl). В соответствии с количеством spiroатомов, которые являются общими между кольцами, spirocycloalkyl может представлять собой monospirocycloalkyl или polyspirocycloalkyl (например, bispirocycloalkyl), предпочтительно monospirocycloalkyl и bispirocycloalkyl и более предпочтительно 3-членный/5-членный, 3-членный/6-членный, 4-членный/4-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/5-членный или 5-членный/6-членный, 6-членный/6-членный, 6-членный/4-членный, 6-членный/5-членный или 6-членный/6-членный monospirocycloalkyl. Неограничивающие примеры spirocycloalkyl включают:

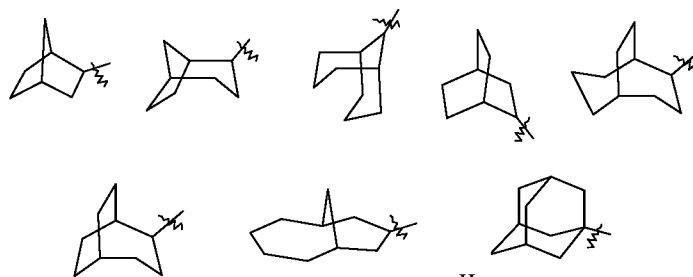


Термин "конденсированный циклоалкил" относится к 5-20-членной (т.е. 5-20-членной конденсированной циклоалкильной) полностью углеродной полициклической группе, в которой кольца имеют общую пару соседних атомов углерода, причем одно или более колец могут иметь одну или более двойных связей. Конденсированный циклоалкил предпочтительно является 6-14-членным (т.е. 6-14-членным конденсированным циклоалкилом) и более предпочтительно является 7-10-членным (например, 7-, 8-, 9- или 10-членным) (т.е. 7-10-членным конденсированным циклоалкилом). В зависимости от количества составляющих колец конденсированный циклоалкил может быть полициклическим, например, бициклическим, трициклическим или тетрациклическим, предпочтительно бициклическим или трициклическим конденсированным циклоалкилом, и более предпочтительно 3-членным/4-членным, 3-членным/5-членным, 3-членным/6-членным, 4-членным/4-членным, 4-членным/5-членным, 4-членным/6-членным, 5-членным/3-членным, 5-членным/4-членным, 5-членным/5-членным, 5-членным/6-членным, 5-членным/7-членным, 6-членным/3-членным, 6-членным/4-членным, 6-членным/5-членным, 6-членным/6-членным, 6-членным/7-членным, 7-членным/5-членным или 7-членным/6-членным бициклическим конденсированным циклоалкилом. Неограничивающие примеры конденсированного циклоалкила включают:



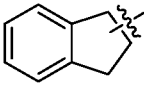
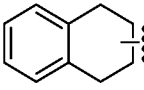
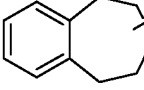
и

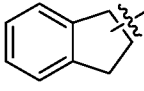
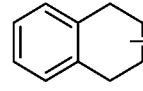
Термин "мостиковый циклоалкил" относится к 5-20-членной (т.е. 5-20-членной мостиковой циклоалкильной) полностью углеродной полициклической группе, в которой любые два кольца имеют два общих атома углерода, которые непосредственно не связаны, и она может иметь одну или более двойных связей. Мостиковый циклоалкил предпочтительно является 6-14-членным (т.е. 6-14-членным мостиковым спироциклоалкилом) и более предпочтительно является 7-10-членным (например, 7-, 8-, 9- или 10-членным) (т.е. 7-10-членным мостиковым циклоалкилом). В соответствии с количеством составляющих колец мостиковый циклоалкил может быть полициклическим, например, бициклическим, трициклическим или тетрациклическим, предпочтительно бициклическим, трициклическим или тетрациклическим мостиковым циклоалкилом и более предпочтительно бициклическим или трициклическим мостиковым циклоалкилом. Неограничивающие примеры мостикового циклоалкила включают:



и

Циклоалкильное кольцо включает те, в которых описанный выше циклоалкил (например, моноциклические, спиро-, конденсированные и мостиковые кольца) конденсирован с арильным, гетероарильным или гетероциклоалкильным кольцом, где кольцо, соединенное с исходной структурой, представляет собой циклоалкил.

Неограничивающие примеры включают , , , и тому

подобное;  и  являются предпочтительными.

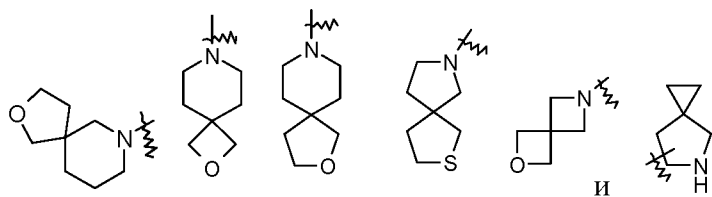
Циклоалкил может быть замещенным или незамещенным. При замещении он может быть замещен в любой доступной точке присоединения, и заместитель предпочтительно выбран из одного или более, галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклокси, гидроксид, гидроксидалкила, циано, амина, нитро, циклоалкила, гетероциклолила, арила и гетероарила.

Термин "алкокси" относится к группе -O-(алкил), где алкил является таким, как определено выше. Неограничивающие примеры алкокси включают: метокси, этокси, пропокси и бутокси. Алкокси может быть необязательно замещенным или незамещенным. Когда он замещен, заместитель предпочтительно выбран из одного или более из атомов дейтерия, галогена, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклокси, гидроксид, гидроксидалкила, циано, амина, нитро, циклоалкила, гетероциклола, арила и гетероарила.

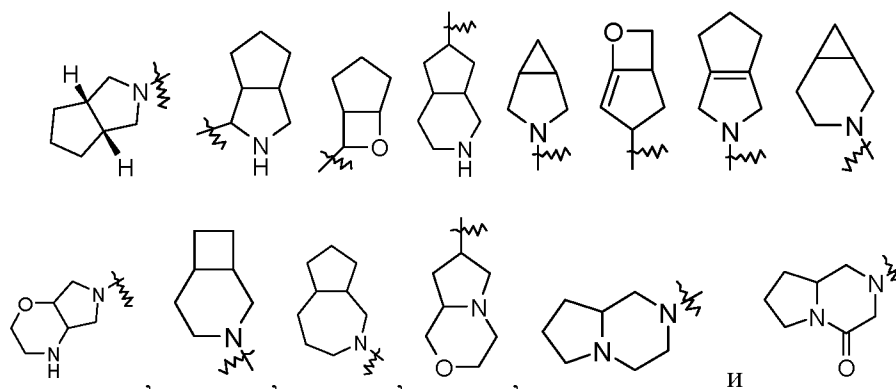
Термин «гетероциклический» относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому или полициклическому заместителю, содержащему от 3 до 20 атомов кольца (т.е. 3-20 членный гетероциклический), где один или более атомов кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, причем сера необязательно замещена оксо (т.е. образуют сульфоксид или сульфон), но исключая циклическую часть -O-O-, -O-S- или -S-S-; другие атомы кольца представляют собой углерод. Предпочтительно, гетероциклический содержит от 3 до 12 (например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12) атомов кольца, из которых 1-4 (например, 1, 2, 3 и 4) представляют собой гетероатомы (т. е. 3-12-членный гетероциклический); более предпочтительно, гетероциклический содержит от 3 до 8 атомов кольца (например, 3, 4, 5, 6, 7 и 8), из которых 1-3 представляют собой гетероатомы (например, 1, 2 и 3) (т. е. 3-8-членный гетероциклический); более предпочтительно, гетероциклический содержит от 3 до 6 атомов кольца, из которых 1-3 представляют собой гетероатомы (т. е. 3-6-членный гетероциклический); наиболее предпочтительно, гетероциклический содержит 5 или 6 атомов кольца, из которых 1-3 представляют собой гетероатомы (т. е. 5- или 6-членный гетероциклический). Неограничивающие примеры моноциклического гетероциклола включают пирролидинил, тетрагидропиранил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, гомопиперазинил и тому подобное. Полициклический гетероциклический включает спирогетероциклический, конденсированный гетероциклический и мостиковый гетероциклический.

Термин «спирогетероциклический» относится к 5-20-членной (т.е. 5-20-членный спирогетероциклический) полициклической гетероциклической группе, в которой моноциклические кольца имеют общий один атом (называемый спироатомом), где один или более атомов кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и сера может быть необязательно замещена оксо (т.е. с образованием сульфоксида или сульфона); другие атомы кольца представляют собой углерод. Спирогетероциклический может содержать одну или более двойных связей. Спирогетероциклический предпочтительно является 6-14-членным (т.е. 6-14-членный спирогетероциклический) и более предпочтительно является 7-10-членным (например, 7-, 8-, 9-

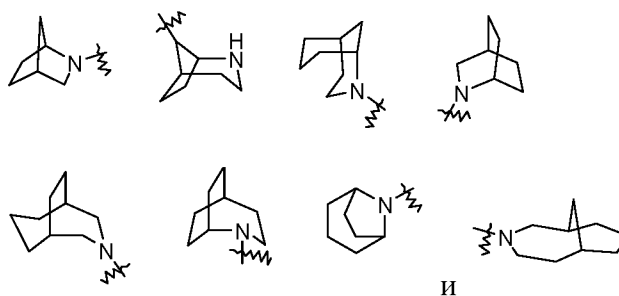
или 10-членным) (т.е. 7-10-членный спирогетероцикл). В соответствии с количеством спироатомов, являющихся общими между кольцами, спирогетероцикл может представлять собой моноспирогетероцикл, биспирогетероцикл или полиспирогетероцикл, предпочтительно моноспирогетероцикл и биспирогетероцикл и более предпочтительно 3-членный/5-членный, 3-членный/6-членный, 4-членный/4-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/5-членный, 5-членный/6-членный или 6-членный/6-членный моноспирогетероцикл. Неограничивающие примеры спирогетероцикла включают:



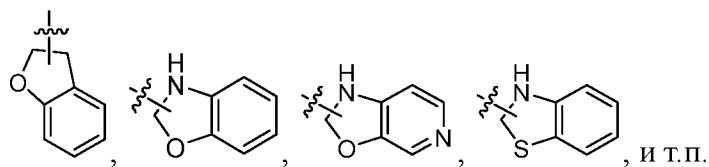
Термин "конденсированный гетероцикл" относится к 5-20-членной (т.е. 5-20-членный конденсированный гетероцикл) полициклической гетероциклической группе, в которой кольца имеют общую пару соседних атомов, и одно или более колец могут иметь одну или более двойных связей, где один или более атомов кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и сера может быть необязательно замещена оксо (т.е. с образованием сульфоксида или сульфона); другие атомы кольца представляют собой углерод. Конденсированный гетероцикл предпочтительно является 6-14-членным (т.е. 6-14-членный конденсированный гетероцикл) и более предпочтительно является 7-10-членным (например, 7-, 8-, 9- или 10-членным) (т.е. 7-10-членный конденсированный гетероцикл). В зависимости от количества составляющих колец конденсированный гетероцикл может быть полициклическим, например, бициклическим, трициклическим или тетрациклическим, предпочтительно бициклическим или трициклическим конденсированным гетероциклом, и более предпочтительно 3-членным/4-членным, 3-членным/5-членным, 3-членным/6-членным, 4-членным/4-членным, 4-членным/5-членным, 4-членным/6-членным, 5-членным/3-членным, 5-членным/4-членным, 5-членным/5-членным, 5-членным/6-членным, 5-членным/7-членным, 6-членным/3-членным, 6-членным/4-членным, 6-членным/5-членным, 6-членным/6-членным, 6-членным/7-членным, 7-членным/5-членным или 7-членным/6-членным бициклическим конденсированным гетероциклом. Неограничивающие примеры конденсированного гетероцикла включают:



Термин "мостиковый гетероцикл" относится к 5-14-членной (т.е. 5-14-членный мостиковый гетероцикл) полициклической гетероциклической группе, в которой любые два кольца имеют два общих атома, не связанных напрямую, и могут содержать одну или более двойных связей, где один или более атомов кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и сера может быть необязательно замещена оксо (т.е. с образованием сульфоксида или сульфона); другие атомы кольца представляют собой углерод. Мостиковый гетероцикл предпочтительно является 6-14-членным (т.е. 6-14-членный мостиковый гетероцикл) и более предпочтительно является 7-10-членным (например, 7-, 8-, 9- или 10-членным) (т.е. 7-10-членный мостиковый гетероцикл). В соответствии с количеством составляющих колец мостиковый гетероцикл может быть полициклическим, например, бициклическим, трициклическим или тетрациклическим, предпочтительно бициклическим, трициклическим или тетрациклическим мостиковым гетероциклом и более предпочтительно бициклическим или трициклическим мостиковым гетероциклом. Неограничивающие примеры мостикового гетероцикла включают:

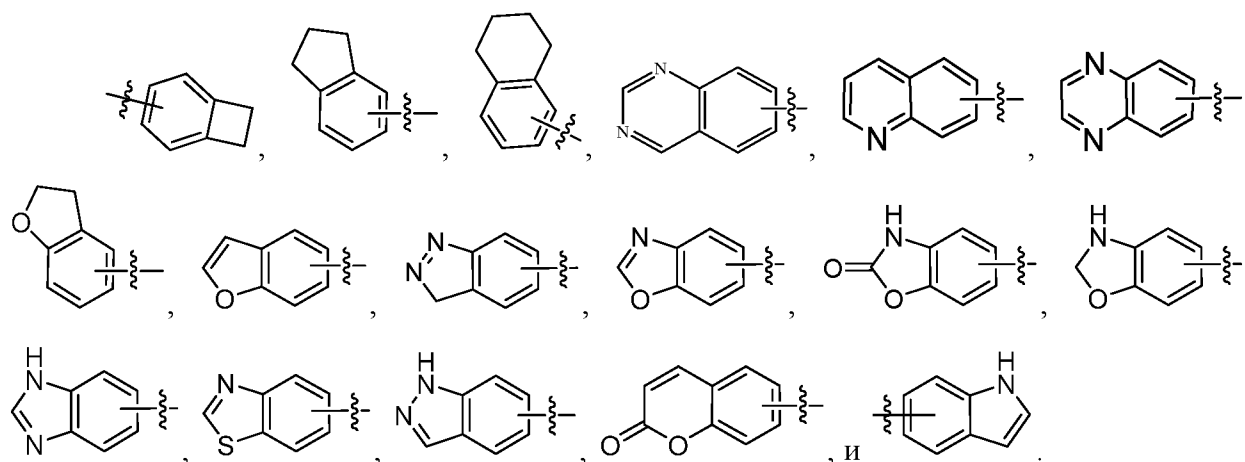


Гетероциклическое кольцо включает те, в которых описанный выше гетероцикл (включая моноциклические, спиро, конденсированные и мостиковые кольца) конденсирован с арильным, гетероарильным или циклоалкильным кольцом, где кольцо, связанное с исходной структурой, представляет собой гетероцикл; его неограничивающие примеры включают:



Гетероцикл может быть замещенным или незамещенным. При замещении он может быть замещен в любой доступной точке присоединения, и заместитель предпочтительно выбран из одного или более, галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклокси, гидроксид, гидроксидалкила, циано, амино, нитро, циклоалкила, гетероцикла, арила и гетероарила.

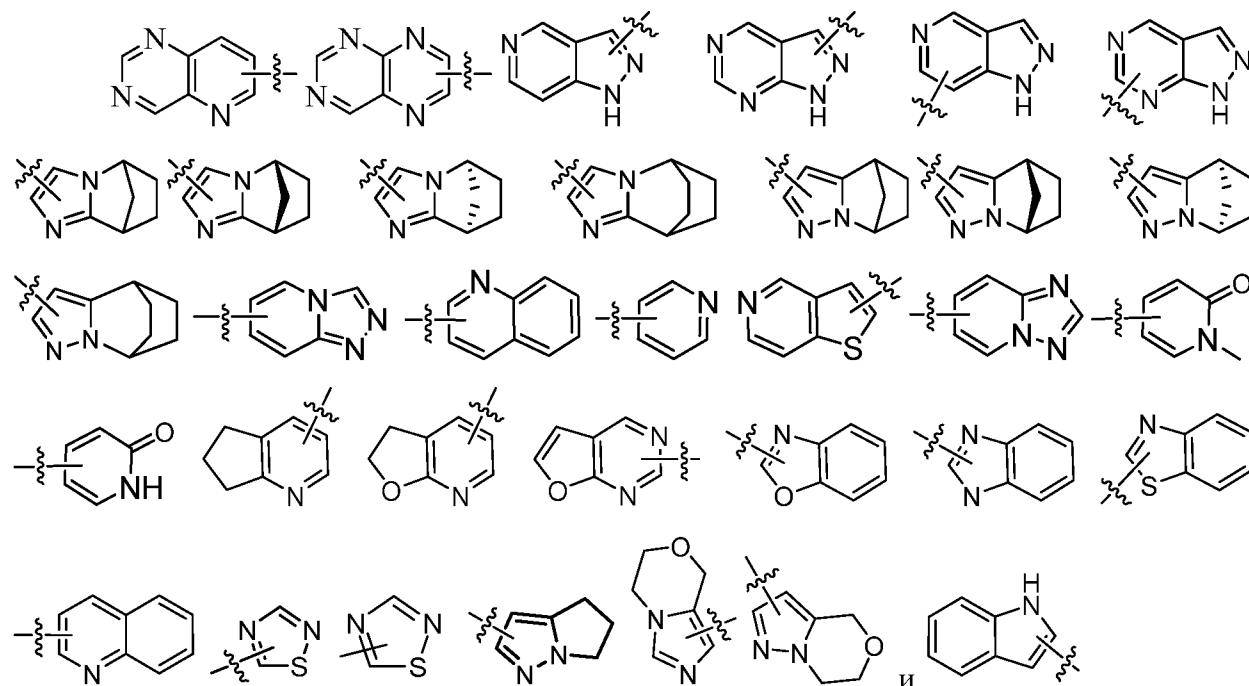
Термин "арил" относится к 6-14-членной полностью углеродной моноциклической или конденсированной полициклической (в которой кольца содержат общую пару соседних атомов углерода) группе, имеющей сопряженную  $\pi$ -электронную систему (т.е. 6-14-членный арил), предпочтительно 6-10-членную (например, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную) (т.е. 6-10-членный арил), например, фенил и нафтил. Арильное кольцо включает те, в которых арильное кольцо, описанное выше, конденсировано с гетероарильным, гетероциклическим или циклоалкильным кольцом, где кольцо, соединенное с исходной структурой, представляет собой арильное кольцо; его неограничивающие примеры включают:



Арил может быть замещенным или незамещенным. При замещении он может быть замещен в любой доступной точке присоединения, и заместитель предпочтительно выбран из одного или более, галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклокси, гидроксид, гидроксидалкила, циано, амино, нитро, циклоалкила, гетероцикла, арила и гетероарила.

Термин "гетероарил" относится к гетероароматической системе, содержащей от 1 до 4 (например, 1, 2, 3 и 4) гетероатомов и от 5 до 14 атомов кольца (т.е. 5-14-членный гетероарил), где гетероатомы выбраны из группы, состоящей из кислорода, серы и азота. Гетероарил предпочтительно является 5-10-членным (например, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-

членным) (т.е. 5-10-членный гетероарил) и более предпочтительно является 5-членным или 6-членным (т.е. 5- или 6-членный гетероарил), например, фурилом, тиенилом, пиридином, пирролилом, N-алкилпирролилом, пиримидином, пирозинилом, пиридазином, имидазолилом, пирозолилом, триазолилом или тетразолилом. Гетероарильное кольцо включает кольца, в которых описанный выше гетероарил конденсирован с арильным, гетероциклическим или циклоалкильным кольцом, где кольцо, связанное с исходной структурой, представляет собой гетероарильное кольцо; его неограничивающие примеры включают:



Гетероарил может быть замещенным или незамещенным. При замещении он может быть замещен в любой доступной точке присоединения, и заместитель предпочтительно выбран из одного или более, галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидрокси, гидроксиалкила, циано, amino, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

Циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил, описанные выше, содержат остатки, полученные из исходного кольца путем удаления одного атома водорода из атома кольца, или остатки, полученные из исходного кольца путем удаления двух атомов водорода из одного и того же атома кольца и двух разных атомов кольца, т.е., "двухвалентный циклоалкил", "двухвалентный гетероциклил", "арилен" или "гетероарилен".

Термин «гидроксизащитная группа» относится к группе, которая вводится в гидроксигруппу для блокирования или защиты гидроксигруппы, так что реакции происходят на других функциональных группах соединения, и группа может быть легко удалена. Неограничивающие примеры включают: триметилсилил (TMS), триэтилсилил

(TES), триизопропилсилил (TIPS), трет-бутилдиметилсилил (TBS), трет-бутилдифенилсилил (TBDPS), метил, трет-бутил, аллил, бензил, метоксиметил (MOM), этоксиэтил, 2-тетрагидропиранил (THP), формил, ацетил, бензоил, п-нитробензоил и тому подобное.

Термин «циклоалкилокси» относится к циклоалкил-О-, где циклоалкил является таким, как определено выше.

Термин «гетероциклилокси» относится к гетероциклил-О-, где гетероциклил является таким, как определено выше.

Термин «арилокси» относится к арил-О-, где арил является таким, как определено выше.

Термин «гетероарилокси» относится к гетероарил-О-, где гетероарил является таким, как определено выше.

Термин «алкилтио» относится к алкил-S-, где алкил является таким, как определено выше.

Термин "галогеналкил" относится к алкилу, замещенному одним или более галогенами, где алкил является таким, как определено выше.

Термин "галогеналкокси" относится к алкокси, замещенному одним или более галогенами, где алкокси является таким, как определено выше.

Термин "дейтерированный алкил" относится к алкилу, замещенному одним или более атомами дейтерия, где алкил является таким, как определено выше.

Термин "гидроксиалкил" относится к алкилу, замещенному одной или более гидроксигруппами, где алкил является таким, как определено выше.

Термин «галоген» относится к фтору, хлору, брому или йоду.

Термин "гидрокси" относится к -ОН.

Термин «сульфгидрил» относится к -SH.

Термин "амино" относится к -NH<sub>2</sub>.

Термин "циано" относится к -CN.

Термин "нитро" относится к -NO<sub>2</sub>.

Термин «оксо» относится к «=O».

Термин «карбонил» относится к C=O.

Термин "карбоксил" относится к -C(O)OH.

Термин "карбоксилатная группа" относится к -C(O)O(алкилу), -C(O)O(циклоалкилу), (алкил)C(O)O- или (циклоалкил)C(O)O-, где алкил и циклоалкил являются такими, как определено выше.

Термин «убиквитинлигаза» относится к семейству белков, которые облегчают



перенос убиквитина на специфический субстратный белок, нацеливая субстратный белок на деструкцию. Например, цереблон представляет собой белок убиквитинлигазы E3, который сам по себе или в комбинации с ферментом, конъюгирующим с убиквитином E2, вызывает присоединение убиквитина к лизину на целевом белке и впоследствии нацеливается на специфический белковый субстрат для деструкции протеасомой. Таким образом, убиквитинлигаза E3 по отдельности или в комплексе с ферментом, конъюгирующим с убиквитином E2, отвечает за перенос убиквитина в целевые белки. Как правило, убиквитинлигаза участвует в полиубиквитинировании, так что второй убиквитин присоединен к первому убиквитину, третий убиквитин присоединен ко второму убиквитину и так далее. Полиубиквитинирование помечает белки на предмет деструкции протеасомой. Однако существуют некоторые случаи убиквитинирования, которые ограничиваются моноубиквитинированием, при котором только один убиквитин добавляется убиквитинлигазой к молекуле субстрата. Моноубиквитинированные белки не нацелены на протеасому для деградации, а вместо этого могут быть изменены в своем клеточном положении или функции, например, посредством связывания других белков, которые содержат домены, способные связывать убиквитин. Чтобы еще больше усложнить ситуацию, различные лизины на убиквитине могут быть нацелены на E3 для получения цепей. Наиболее распространенным лизином является Lys48 в убиквитиновой цепи. Это лизин, используемый для получения полиубиквитина, который распознается протеасомой.






Термин «целевые белки» относится к белкам и пептидам, имеющим любую биологическую функцию или активность (включая структурную, регуляторную, гормональную, ферментативную, генетическую, иммунологическую, сократительную, накопительную, транспортную и сигнальную трансдукцию). В некоторых вариантах осуществления целевые белки включают структурные белки, рецепторы, ферменты, белки клеточной поверхности и белки, связанные с интегрированной функцией клетки, включая белки, участвующие в: каталитической активности, активности ароматазы, двигательной активности, хеликазной активности, метаболических процессах (анаболизм и катаболизм), антиоксидантной активности, протеолизе, биосинтезе, белках с киназной активностью, активности оксидоредуктазы, активности трансферазы, активности гидролазы, активности лиазы, активности изомеразы, активности лигазы, активности регулятора ферментов, активности переносчика сигналов, активности структурных молекул, активности связывания (белок и липидный углевод), активности рецепторов, подвижности клеток, слияния мембран, клеточной коммуникации, регуляции биологических процессов, развития, клеточной дифференциации, ответа на стимул, белков, связанных с поведением, белков клеточной адгезии, белков, участвующих в гибели клеток, белков, участвующих в


переносе (включая активность транспортных белков, ядерный транспорт, активность ионных транспортеров, активность транспортерных каналов и активность носителя), активности пермеазы, активности секреции, активности транспортера электронов, активности патогена, регулятора чаперона, активности связывания нуклеиновых кислот, активности регулятора транскрипции, активности внеклеточной организации и активности регулятора и активности регулятора. Белки включают белки, полученные из эукариот и прокариот, включая микроорганизмы, вирусы, грибки и паразиты, среди многих других; включая людей, других животных, микроорганизмы, вирусы, грибки и паразиты в качестве мишеней для лекарственной терапии; а также включая микроорганизмы для определения мишеней для антибиотиков и растений других противомикробных препаратов и даже вирусов, среди многих других.

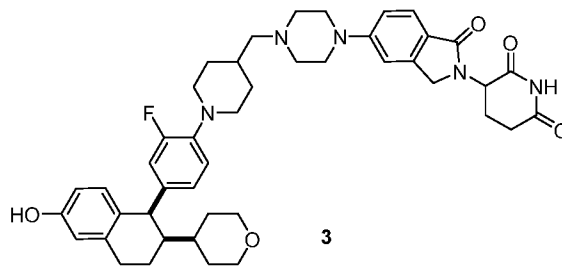
Соединение по настоящему изобретению может включать атропоизомеры. Термин «атропоизомеры» относится к конформационным стереоизомерам, которые являются результатом затрудненного или значительно замедленного вращения вокруг одинарной связи в молекуле (в результате стерических взаимодействий с другими частями молекулы и асимметрии заместителей на обоих концах одинарной связи), которые взаимно преобразуются достаточно медленно, чтобы обеспечить разделение и выделение при заданных условиях. Например, некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в форме смеси атропоизомеров (например, смеси с равным соотношением, смеси, обогащенной одним атропоизомером) или очищенного атропоизомера.

Соединения по настоящему изобретению могут существовать в конкретных стереоизомерных формах. Термин «стереоизомер» относится к изомерам, которые структурно идентичны, но отличаются расположением атомов в пространстве. Он включает цис и транс (или *Z* и *E*) изомеры, (-) и (+)-изомеры, (R)- и (S)-энантиомеры, диастереомеры, (D)- и (L)-изомеры, таутомеры, атропоизомеры, конформеры и их смеси (например, смеси рацематов и диастереомеров). Дополнительные асимметричные атомы могут присутствовать в заместителях в соединениях по настоящему изобретению. Все такие стереоизомеры и их смеси включены в объем настоящего изобретения. Оптически активные (-) и (+) -изомеры, (R)- и (S)-энантиомеры и (D)- и (L)-изомеры могут быть получены хиральным синтезом, хиральными реагентами или другими традиционными методами. Один изомер определенного соединения по настоящему изобретению может быть получен путем асимметричного синтеза или с хиральным вспомогательным веществом, или, когда молекула содержит основную функциональную группу (например, амина) или кислотную функциональную группу (например, карбоксил), диастереомерную соль получали с соответствующей оптически активной кислотой или основанием с последующим


диастереомерным разделением обычными способами, известными в данной области техники, с получением чистого изомера. Кроме того, разделение энантиомеров и диастереомеров обычно осуществляли с помощью хроматографии.

В химической структуре соединения по настоящему изобретению связь «/» представляет собой неопределенную конфигурацию; то есть, если хиральные изомеры существуют в химической структуре, связь «/» может быть «» или «», или включает обе конфигурации «» и «». В химической структуре соединения по настоящему изобретению связь «» указывает на то, что конфигурация не указана; то есть возможна Z-конфигурация или E-конфигурация, или включены обе конфигурации.

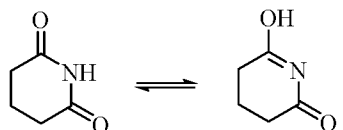
В химической структуре соединения по настоящему изобретению две группы на двух соседних атомах углерода соединены с двумя атомами углерода соответственно связями «», что указывает на то, что две группы находятся в цис-конфигурации. Например, 3-(5-(4-((1-(2-фтор-4-((1,2)-цис-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-



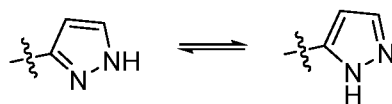
оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион,

находится в (1,2)-цис-конфигурации; то есть, две группы, соединенные «», находятся на одной стороне: они оба находятся выше бумажной плоскости или ниже бумажной плоскости.

Соединения по настоящему изобретению также могут существовать в различных таутомерных формах, и все такие формы включены в объем настоящего изобретения. Термин "таутомер" или "таутомерная форма" относится к структурному изомеру, который существует в равновесии и легко превращается из одной изомерной формы в другую. Он охватывает все возможные таутомеры; то есть он присутствует в форме одного изомера или в форме смеси таутомеров в любом соотношении. Неограничивающие примеры включают, например, кето-енольную таутомерию, имин-енаминовую таутомерию и лактам-лактимовую таутомерию. Пример лактамно-лактимного равновесия присутствует между А и В, как показано ниже:



Например, подразумевается, что ссылка на пиразолил включает любую из следующих двух структур или смесь двух таутомеров:



Все таутомерные формы подпадают под объем настоящего изобретения, и номенклатура соединений не исключает каких-либо таутомеров.

Соединения по настоящему изобретению включают все подходящие изотопные производные их соединений. Термин «изотопное производное» относится к соединению, в котором по меньшей мере один атом заменен атомом, имеющим тот же атомный номер, но другую атомную массу. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают стабильные и радиоактивные изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора, брома, йода и т. д., такие как  $^2\text{H}$  (дейтерий, D),  $^3\text{H}$  (дейтерий, T),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{129}\text{I}$ , и  $^{131}\text{I}$ , соответственно; дейтерий является предпочтительным.

По сравнению с недеитерированными лекарственными средствами дейтерированные лекарственные средства имеют преимущества, заключающиеся в снижении токсических и побочных эффектов, повышении стабильности лекарственного средства, усилении лечебного эффекта, увеличении биологических периодов полувыведения и тому подобное. Все изотопные варианты соединений по настоящему изобретению, будь то радиоактивные или нет, предназначены для включения в объем настоящего изобретения. Каждый доступный атом водорода, связанный с атомом углерода, может быть независимо заменен атомом дейтерия, где замена дейтерия может быть частичной или полной, а замена частичного дейтерия относится к замене по меньшей мере одного атома водорода по меньшей мере одним атомом дейтерия.

Когда позицию специально приписывали дейтерию (D), положение следует рассматривать как дейтерий с содержанием, которое по меньшей мере в 1000 раз превышает естественное содержание дейтерия (которое составляет 0,015%) (то есть по меньшей мере 15% включения дейтерия). Дейтерий соединений в примерах с содержанием, превышающим естественное содержание дейтерия, может представлять собой дейтерий с содержанием, которое по меньшей мере в 1000 раз больше (т. е. по меньшей мере 15% включения дейтерия), по меньшей мере в 2000 раз больше (т. е. по меньшей мере 30% включения дейтерия), по меньшей мере в 3000 раз больше (т. е. по меньшей мере 45% включения дейтерия), по меньшей мере в 3340 раз больше (т. е. по меньшей мере 50,1% включения дейтерия), по меньшей мере в 3500 раз больше (т. е. по меньшей мере 52,5% включения дейтерия), по меньшей мере в 4000 раз больше (т. е. по меньшей мере 60%

включения дейтерия), по меньшей мере в 4500 раз больше (т. е. по меньшей мере 67,5% включения дейтерия), по меньшей мере в 5000 раз больше (т. е. по меньшей мере 75% включения дейтерия), по меньшей мере в 5500 раз больше (т. е. по меньшей мере 82,5% включения дейтерия), по меньшей мере в 6000 раз больше (т. е. по меньшей мере 90% включения дейтерия), по меньшей мере в 6333,3 раза больше (т. е. по меньшей мере 95% включения дейтерия), по меньшей мере в 6466,7 раза больше (т. е. по меньшей мере 97% включения дейтерия), по меньшей мере в 6600 раз больше (т. е. по меньшей мере 99% включения дейтерия) или по меньшей мере в по меньшей мере в 6633,3 раза больше (то есть по меньшей мере 99,5% включения дейтерия) или дейтерия с более высоким содержанием.

"Необязательный" или "необязательно" означает, что событие или обстоятельство, описанное далее, может, но необязательно, иметь место, и что такое описание включает случаи, когда событие или обстоятельство происходит или не происходит. Например, «C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный галогеном или циано» означает, что галоген или циано могут присутствовать, но необязательно, и описание включает случай, когда алкил замещен галогеном или циано, и случай, когда алкил не замещен галогеном или циано.

"Замещен" означает, что один или более, предпочтительно от 1 до 6 и более предпочтительно от 1 до 3 атомов водорода в группе независимо замещены соответствующим количеством заместителей. Специалисты в данной области техники могут определить (экспериментально или теоретически) возможную или невозможную замену, не прилагая чрезмерных усилий. Например, она может быть нестабильной, когда амино или гидроксильные, имеющие свободный водород, связаны с атомом углерода, имеющим ненасыщенную (например, олефиновую) связь.

"Фармацевтическая композиция" относится к смеси, содержащей одно или более соединений, описанных в настоящем документе, или их физиологически/фармацевтически приемлемую соль, или пролекарство и другие химические компоненты, и другие компоненты, например, физиологически/фармацевтически приемлемые носители и эксципиенты. Фармацевтическая композиция предназначена для облегчения введения в организм, что облегчает абсорбцию активного ингредиента, тем самым осуществляя биологическую активность.

"Фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения по настоящему изобретению, которая может быть выбрана из группы, состоящей из неорганических и органических солей. Соли безопасны и эффективны для применения в организме млекопитающего и обладают необходимой биологической активностью. Соли могут быть получены отдельно во время окончательного отделения и очистки соединения или путем взаимодействия соответствующей группы с соответствующим основанием или кислотой.

Основания, обычно используемые для образования фармацевтически приемлемых солей, включают неорганические основания, такие как гидроксид натрия и гидроксид калия, и органические основания, такие как аммоний. Кислоты, обычно используемые для образования фармацевтически приемлемых солей, включают неорганические кислоты и органические кислоты.

Для лекарственных средств или фармакологически активных агентов термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству лекарственного препарата или агента, достаточному для обеспечения желаемого эффекта, но нетоксичному. Определение эффективного количества варьируется от человека к человеку. Оно зависит от возраста и общего состояния субъекта, а также конкретного используемого активного вещества. Соответствующее эффективное количество в каждом случае может быть определено специалистами в данной области техники в соответствии с рутинными тестами.

В настоящем описании термин «фармацевтически приемлемый» относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые по результатам надежной клинической оценки подходят для применения в контакте с тканями пациента без возникновения чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений и являются соразмерными с точки зрения разумного соотношения пользы и риска и эффективными для их предполагаемого применения.

В данном контексте формы единственного числа включают ссылки на множественное число и наоборот, если иное четко не определено в контексте.

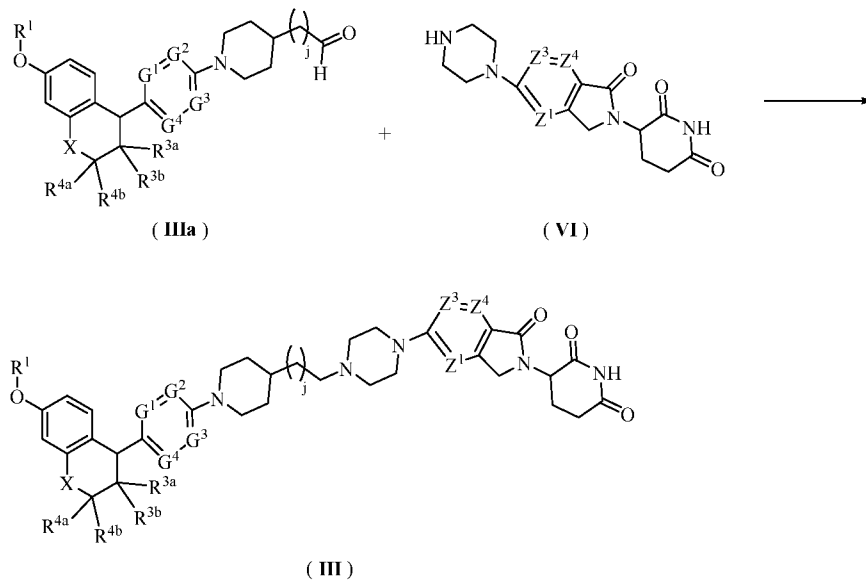
Когда термин «около» применяется к таким параметрам, как pH, концентрация и температура, это означает, что параметр может варьироваться на  $\pm 10\%$ , и иногда более предпочтительно в пределах  $\pm 5\%$ . Как будет понятно специалистам в данной области техники, когда параметры не являются критическими, числа, как правило, приведены только в иллюстративных целях и не предназначены для ограничения.

Способы синтеза соединений по настоящему изобретению

Для достижения цели настоящего изобретения в настоящем изобретении используют следующие технические схемы:

#### Схема 1

Способ получения соединения общей формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, который включает следующую стадию:



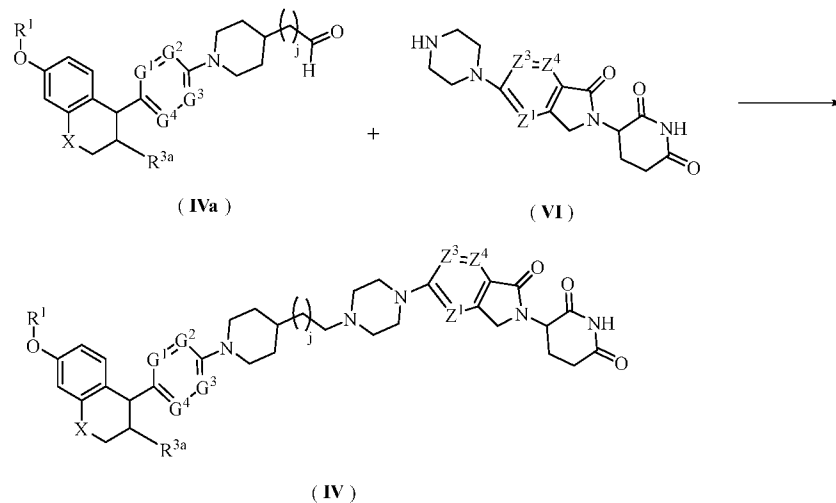
проведение реакции восстановительного аминирования соединения общей формулы (IIIa) с соединением общей формулы (VI) или его солью в кислотных условиях (предпочтительно уксусной кислоты) в присутствии восстановителя с получением соединения общей формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли; или проведение реакции восстановительного аминирования соединения общей формулы (IIIa) с солью (предпочтительно гидрохлорида и бензолсульфоната) соединения общей формулы (VI) в щелочных условиях (предпочтительно ацетата натрия) в присутствии восстановителя с получением соединения общей формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли;

где:

X, G<sup>1</sup>-G<sup>4</sup>, Z<sup>1</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> и j являются такими, как определено в общей формуле (III).

### Схема 2

Способ получения соединения общей формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, который включает следующую стадию:



проведение реакции восстановительного аминирования соединения общей формулы

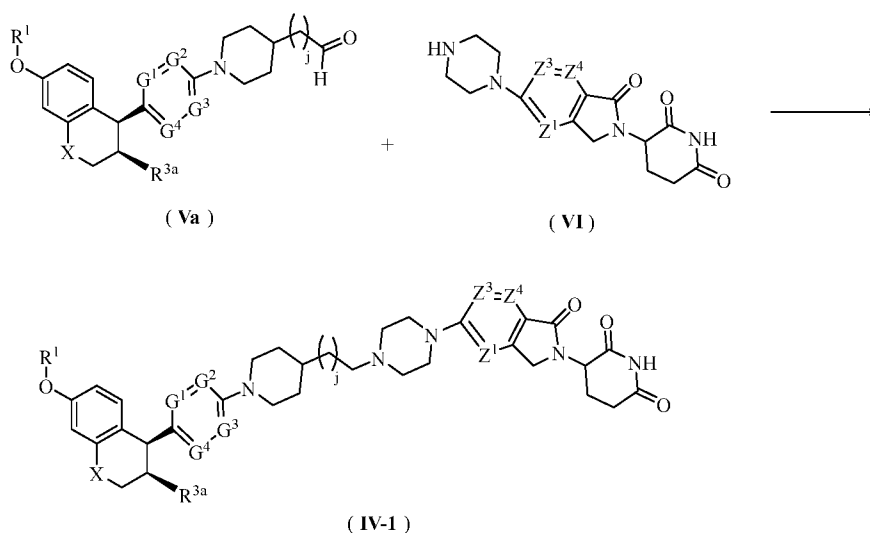
(IVa) с соединением общей формулы (VI) или его солью в кислотных условиях (предпочтительно уксусной кислоты) в присутствии восстановителя с получением соединения общей формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли; или проведение реакции восстановительного аминирования соединения общей формулы (IVa) с солью (предпочтительно гидрохлорида и бензолсульфоната) соединения общей формулы (VI) в щелочных условиях (предпочтительно ацетата натрия) в присутствии восстановителя с получением соединения общей формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли;

где:

X, G<sup>1</sup>-G<sup>4</sup>, Z<sup>1</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup> и j являются такими, как определено в общей формуле (IV).

### Схема 3

Способ получения соединения общей формулы (IV-1) или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, который включает следующую стадию:



проведение реакции восстановительного аминирования соединения общей формулы (Va) с соединением общей формулы (VI) или его солью в кислотных условиях (предпочтительно уксусной кислоты) в присутствии восстановителя с получением соединения общей формулы (IV-1) или его фармацевтически приемлемой соли; или проведение реакции восстановительного аминирования соединения общей формулы (Va) с солью (предпочтительно гидрохлорида и бензолсульфоната) соединения общей формулы (VI) в щелочных условиях (предпочтительно ацетата натрия) в присутствии восстановителя с получением соединения общей формулы (IV-1) или его фармацевтически приемлемой соли;

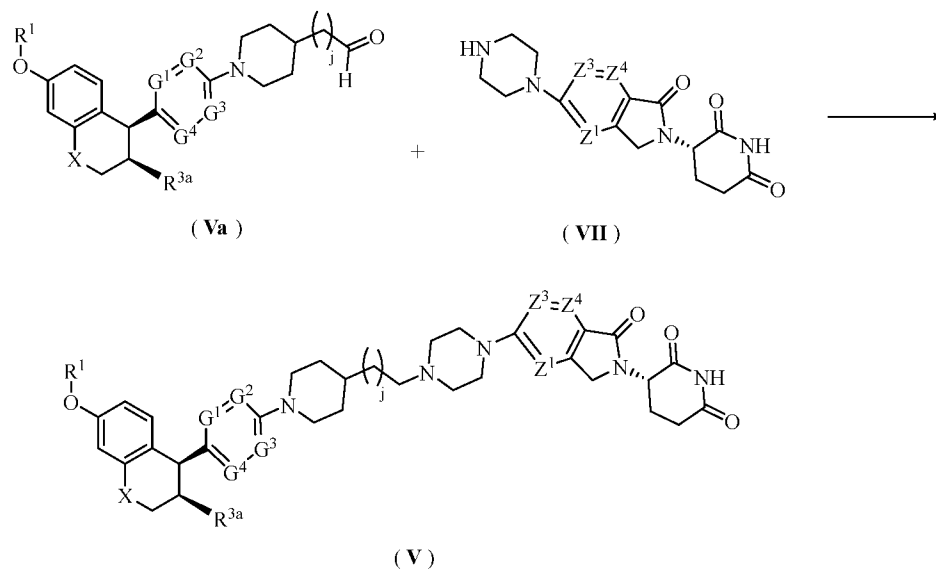
где:

X, G<sup>1</sup>-G<sup>4</sup>, Z<sup>1</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup> и j являются такими, как определено в общей формуле (IV-1).



## Схема 4

Способ получения соединения общей формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, который включает следующую стадию:



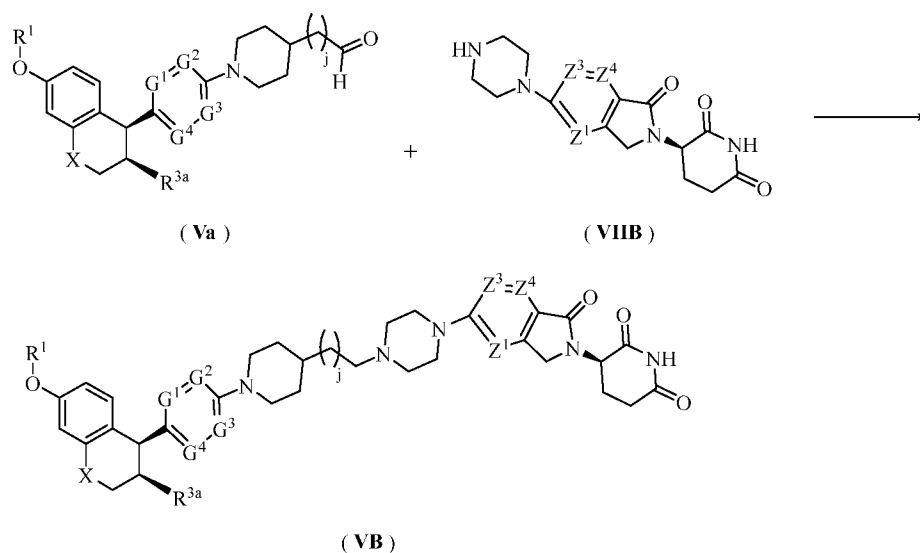
проведение реакции восстановительного аминирования соединения общей формулы (Va) с соединением общей формулы (VII) или его солью в кислотных условиях (предпочтительно уксусной кислоты) в присутствии восстановителя с получением соединения общей формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли; или проведение реакции восстановительного аминирования соединения общей формулы (Va) с солью (предпочтительно гидрохлорида и бензолсульфоната) соединения общей формулы (VII) в щелочных условиях (предпочтительно ацетата натрия) в присутствии восстановителя с получением соединения общей формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли;

где:

X, G<sup>1</sup>-G<sup>4</sup>, Z<sup>1</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup> и j являются такими, как определено в общей формуле (V).

## Схема 5

Способ получения соединения общей формулы (VB) или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, который включает следующую стадию:



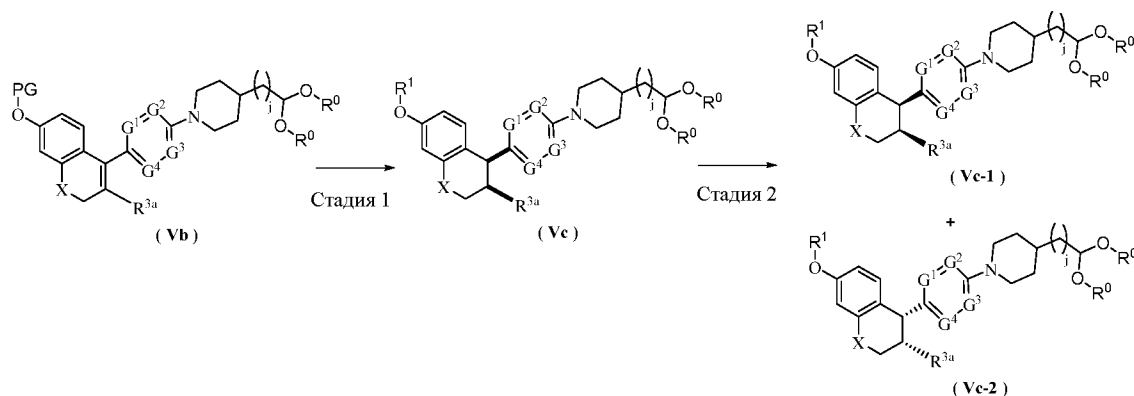
проведение реакции восстановительного аминирования соединения общей формулы (Va) с соединением общей формулы (VIIb) или его солью в кислотных условиях (предпочтительно уксусной кислоты) в присутствии восстановителя с получением соединения общей формулы (VB) или его фармацевтически приемлемой соли; или проведение реакции восстановительного аминирования соединения общей формулы (Va) с солью (предпочтительно гидрохлорида и бензолсульфоната) соединения общей формулы (VIIb) в щелочных условиях (предпочтительно ацетата натрия) в присутствии восстановителя с получением соединения общей формулы (VB) или его фармацевтически приемлемой соли;

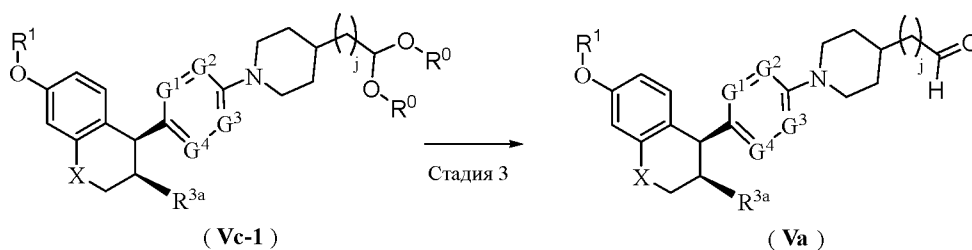
где:

X, G<sup>1</sup>-G<sup>4</sup>, Z<sup>1</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup> и j являются такими, как определено в общей формуле (VB).

### Схема 6

Способ получения соединения общей формулы (Va) или его соли по настоящему изобретению, который включает следующую стадию:





Стадия 1: проведение реакции катализируемого гидрирования соединения общей формулы (Vb) или его соли под действием палладия на углеводе и удаление защитной группы (PG) в условиях удаления защитной группы с получением соединения общей формулы (Vc) или его соли;

Стадия 2: проведение хирального разделения соединения общей формулы (Vc) или его соли с получением соединений общей формулы (Vc-1) и общей формулы (Vc-2) или их солей; и

Стадия 3: проведение реакции снятия защиты с соединения общей формулы (Vc-1) или его соли в кислотных условиях с получением соединения общей формулы (Va) или его соли;

где:

PG представляет собой гидроксизащитную группу, предпочтительно бензил;

$R^0$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, предпочтительно метил;

или  $R^0$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкилен, и два  $R^0$  связаны с образованием 5-12-членного гетероциклического кольца; предпочтительно,  $R^0$  представляет собой метилен, и два  $R^0$  связаны с образованием 5-членного гетероциклического кольца;

$R^1$  представляет собой атом водорода; и

X,  $G^1$ - $G^4$ ,  $R^{3a}$  и j являются такими, как определено в общей формуле (Va).

Реагенты, обеспечивающие кислотные условия в вышеуказанных схемах синтеза, могут представлять собой органические или неорганические кислоты. Органические кислоты включают, но не ограничиваясь ими, муравьиную кислоту, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, метансульфоновую кислоту, трифторметансульфоновую кислоту и п-толуолсульфоновую кислоту. Неорганические кислоты включают, но не ограничиваясь, хлористый водород, растворы хлористого водорода в 1,4-диоксане, соляную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту и фосфорную кислоту. Предпочтительно реагенты, обеспечивающие кислотные условия на схемах 1-5, представляют собой уксусную кислоту. Предпочтительно реагент, обеспечивающий кислотные условия на схеме 6, представляет собой серную кислоту, более предпочтительно разбавленную серную кислоту.

Реагенты, обеспечивающие щелочные условия в вышеуказанных схемах синтеза,

включают органические основания и неорганические основания. Органические основания включают, но не ограничиваясь, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, н-бутиллитий, диизопропиламид лития, ацетат калия, ацетат натрия, этоксид натрия, трет-бутоксид натрия или трет-бутоксид калия; ацетат натрия является предпочтительным. Неорганические основания включают, но не ограничиваясь, гидрид натрия, фосфат калия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия, моногидрат гидроксида лития, гидроксид лития и гидроксид калия.

Восстановители в вышеуказанных схемах синтеза включают, но не ограничиваясь, триацетоксиборгидрид натрия, боргидрид натрия, боргидрид лития, цианоборгидрид натрия, ацетилборгидрид натрия и тому подобное; предпочтительными являются триацетоксиборгидрид натрия и цианоборгидрид натрия.

Вышеуказанные схемы синтеза предпочтительно осуществляли в растворителях, включающих, но не ограничиваясь: простой диметиловый эфир этиленгликоля, уксусную кислоту, метанол, этанол, ацетонитрил, н-бутанол, толуол, тетрагидрофуран, дихлорметан, петролейный эфир, этилацетат, н-гексан, диметилсульфоксид, 1,4-диоксан, воду, N,N-диметилацетамид, N,N-диметилформаид и их смеси.

## КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фиг. 1 показаны данные об эффективности соединения по примеру 26-1 против ксенотрансплантатных опухолей MCF-7 (Y537S) у мышей BEIGE SCID (бежевые мыши с тяжелым комбинированным иммунодефицитом).

На фиг. 2 показано влияние соединения по примеру 26-1 на массу тела мышей BEIGE SCID.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение, но настоящее изобретение не ограничивается этим.

### Примеры

Структуры соединений определяли с помощью спектроскопии ядерного магнитного резонанса (NMR) и/или масс-спектрометрии (MS). Сдвиги NMR ( $\delta$ ) приведены в  $10^{-6}$  (млн<sup>-1</sup>). Анализ NMR проводили с использованием прибора ядерного магнитного резонанса Bruker AVANCE-400 или Bruker AVANCE NEO 500M, с дейтерированным диметилсульфоксидом (DMSO-d<sub>6</sub>), дейтерированным хлороформом (CDCl<sub>3</sub>) и дейтерированным метанолом (CD<sub>3</sub>OD) в качестве растворителей и тетраметилсиланом (TMS) в качестве внутреннего стандарта.

Масс-спектрометрический (MS) анализ проводили на системе жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией Agilent 1200/1290 DAD-6110/6120 Quadrupole MS (производитель: Agilent; модель MS: 6110/6120 Quadrupole MS), Waters ACQuity UPLC-QD/SQD (производитель: Waters, модель MS: Waters ACQuity Qda Detector/Waters SQ Detector) и THERMO Ultimate 3000-Q Exactive (производитель: THERMO, модель MS: THERMO Q Exactive).

Анализ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) проводили на высокоэффективных жидкостных хроматографах Agilent HPLC 1200DAD, Agilent HPLC 1200VWD и Waters HPLC e2695-2489.

Хиральные HPLC-анализы (HPLC- высокоэффективная жидкостная хроматография) проводили с использованием высокоэффективного жидкостного хроматографа Agilent 1260 DAD.

Препаративную высокоэффективную жидкостную хроматографию проводили с использованием препаративных хроматографов Waters 2545-2767, Waters 2767-SQ Detecor2, Shimadzu LC-20AP и Gilson GX-281.

Препаративную хиральную хроматографию проводили с использованием хроматографа Shimadzu LC-20AP для препаративной хроматографии.

Используемый препаративный флэш-хроматограф CombiFlash представлял собой CombiFlash Rf200 (TELEDYNE ISCO).

Пластины силикагеля Yantai Huanghai HSGF254 или Qingdao GF254 с толщиной слоя 0,15-0,2 мм использовали для анализа тонкослойной хроматографии (TLC) и толщиной слоя 0,4-0,5 мм для разделения и очистки TLC.

В колоночной хроматографии на силикагеле в качестве носителя обычно использовали силикагель с размером 200-300 меш (Huanghai, Yantai).

Среднее ингибирование значений киназы и IC<sub>50</sub> (концентрация полумаксимального ингибирования) определяли на микропланшетном ридере NovoStar (BMG, Германия).

Известные исходные материалы в настоящем описании могут быть синтезированы с использованием или в соответствии со способами, известными в данной области техники, или могут быть приобретены у ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, Accela ChemBio Inc., Chembee Chemicals и других компаний.

В примерах все реакции можно проводить в атмосфере аргона или в атмосфере азота, если не указано иное.

Атмосфера аргона или атмосфера азота означает, что реакционная колба соединена с баллоном, содержащим около 1 л аргона или азота.

Атмосфера водорода означает, что реакционная колба соединена с баллоном,

содержащим около 1 л водорода.

Реакции гидрирования под давлением проводили с использованием гидрогенизатора Parag 3916EKX и гидрогенизатора Qinglan QL-500 или гидрогенизатора HC2-SS.

Реакции гидрирования обычно включают 3 цикла вакуумирования и продувки водородом.

Микроволновые реакции проводили на микроволновом реакторе CEM Discover-S 908860.

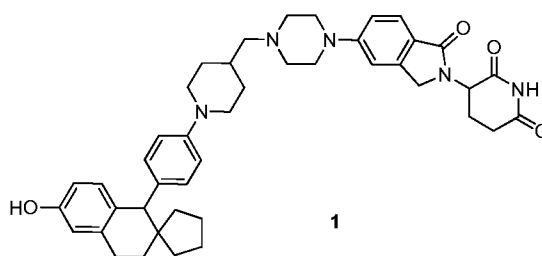
В примерах раствор относится к водному раствору, если не указано иное.

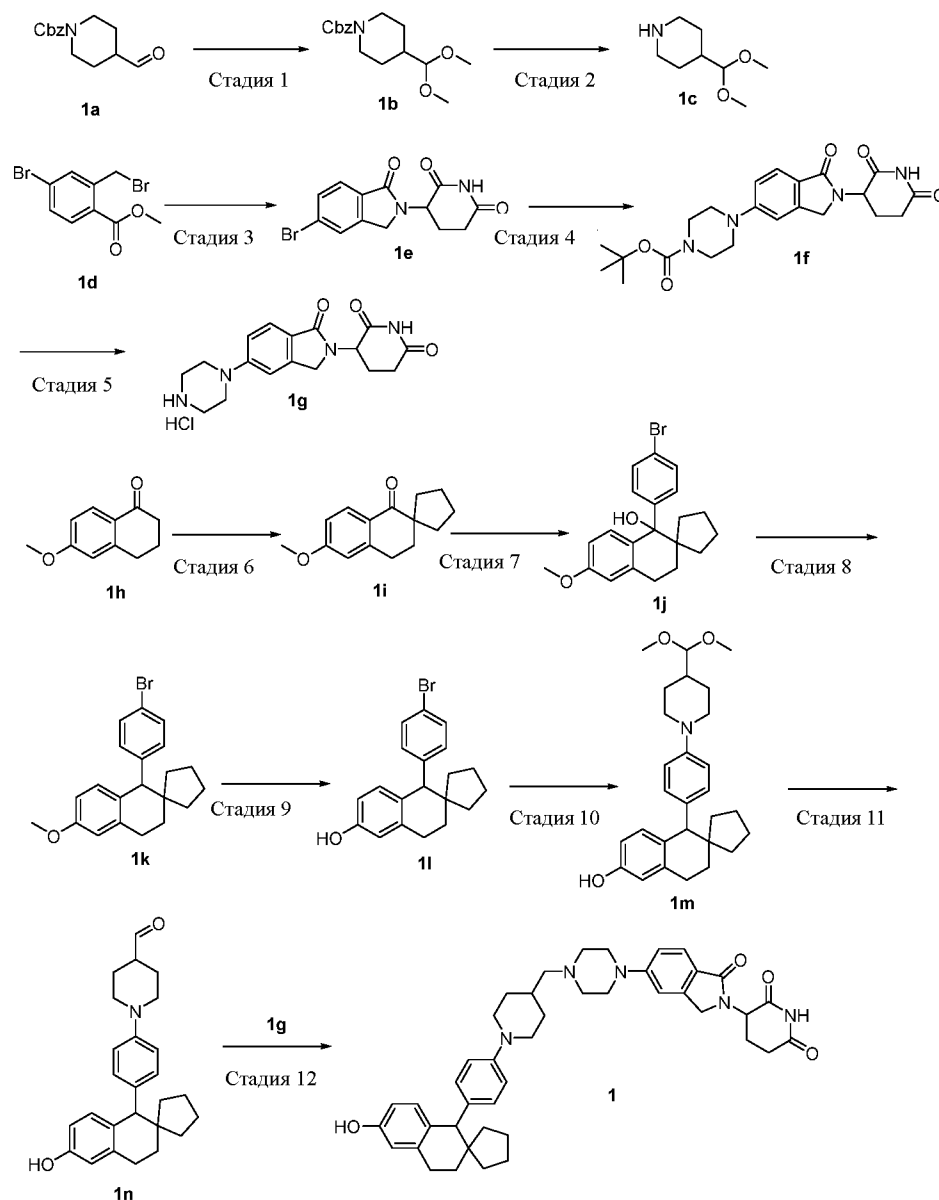
В примерах температура реакции представляла собой комнатную температуру, то есть от 20 до 30 °C, если не указано иное.

Мониторинг хода реакции в примерах проводили с помощью тонкослойной хроматографии (TLC). Проявляющий растворитель для реакций, элюирующая система для очистки колоночной хроматографией и система проявляющего растворителя для тонкослойной хроматографии включали: А: дихлорметан/метанольную систему, и В: н-гексан/этилацетатную систему. Объемное соотношение растворителей корректировали в соответствии с полярностью соединения или путем добавления небольшого количества основных или кислотных реагентов, таких как триэтиламин и уксусная кислота.

#### Пример 1

3-(5-(4-((1-(4-(6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 1





## Стадия 1

## Бензил-4-(диметоксиметил)пиперидин-1-карбоксилат 1b

Бензил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат 1a (10 г, 40,4 ммоль, Shanghai Vide Pharmatech Ltd.) растворяли в метаноле (80 мл) и добавляли триметил-ортоформиат (40 мл) и моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (385 мг, 2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (80 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (80 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (80 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 1b (12 г, неочищенный продукт). Продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

## Стадия 2

## 4-(диметоксиметил)пиперидин 1c

Соединение 1b (12 г, 40,9 ммоль) растворяли в метаноле (100 мл) и добавляли палладий на угле (1,3 г, 10 мас.%). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 1c (6 г, неочищенный продукт). Продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

## Стадия 3

## 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 1e

3-аминопиперидин-2,6-диона гидрохлорид (5,88 г, 35,7 ммоль, Shanghai Bide Pharmatech Ltd.) и карбонат калия (13,5 г, 97,7 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (200 мл). Реакционную смесь нагревали до 70 °C и перемешивали в течение 3 ч. Затем добавляли метил-4-бром-2-(бромметил)бензоат 1d (10 г, 32,5 ммоль, Shanghai Bide Pharmatech Ltd.) и перемешивали реакционную смесь при 70 °C в течение еще 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. К остатку добавляли 50 мл смешанного раствора н-гексана и этилацетата (V/V (объем/объем) = 1/1). Полученную смесь перемешивали и фильтровали. Осадок на фильтре собирали и сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения 1e (5,7 г, выход 54%).

MS m/z (масса/заряд) (ESI (ионизация электроспреем)): 324,5[M+1].

## Стадия 4

## Трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат 1f

Соединение 1e (1 г, 3,1 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (692 мг, 3,7 ммоль, Shanghai Bide Pharmatech Ltd.) растворяли в N,N-диметилформамиде (20 мл) и добавляли карбонат цезия (3,02 г, 9,3 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)(2-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) (RuPhos Pd G3, 260 мг, 0,3 моль). Реакционную смесь нагревали до 95 °C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов А с получением указанного в заголовке соединения 1f (800 мг, выход 60%).

MS m/z (ESI): 429,2[M+1].

## Стадия 5

## 3-(1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид



## 1g

Соединение 1f (800 мг, 1,9 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл) и охлаждали раствор на ледяной бане. По каплям добавляли 4 М раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (5 мл, 20 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя с получением указанного в заголовке соединения 1g (600 мг, выход 88%).

MS m/z (ESI): 329,1[M+1].

## Стадия 6

6'-метокси-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-1'-он 1i

6-метокси-3,4-дигидронафталин-1(2H)-он 1h (7 г, 39,7 ммоль, Shanghai Bide Pharmatech Ltd.), 1,4-дибромбутан (10,3 г, 47,7 ммоль) и трет-бутоксид калия (11,2 г, 99,8 ммоль) растворяли в толуоле (100 мл). Реакционную смесь нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 1i (6,5 г, выход 71%).

MS m/z (ESI): 231,1[M+1].

## Стадия 7

1'-(4-бромфенил)-6'-метокси-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-

1'-ол 1j

1,4-дибромбензол (5,7 г, 24,2 ммоль) растворяли в сухом тетрагидрофуране (60 мл). Реакционный раствор охлаждали до -78 °С в атмосфере азота. Медленно по каплям добавляли н-бутиллитий (2,5 М, 11,9 мл, 30 ммоль). После добавления по каплям смесь оставляли реагировать при -78 °С в течение 30 мин. По каплям добавляли раствор соединения 1i (5 г, 21,7 ммоль) в тетрагидрофуране. После добавления по каплям реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (60 мл × 3). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 1j (7,1 г, выход 84%).

MS m/z (ESI): 387,1[M-1].

## Стадия 8

1'-(4-бромфенил)-6'-метокси-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]

## 1k

Соединение 1j (3 г, 7,8 ммоль) растворяли в дихлорметане (15 мл) и охлаждали раствор на ледяной бане. Добавляли триэтилсилан (1,81 г, 15,6 ммоль) и по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (972 мг, 8,5 ммоль). Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 1k (3 г, неочищенный продукт). Продукт непосредственно использовали на следующей стадии.

## Стадия 9

## 1'-(4-бромфенил)-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-6'-ол 1l

Соединение 1k (3 г, 8,1 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл) и охлаждали раствор на ледяной бане. По каплям добавляли трибромид бора (1 М, 8,4 мл, 8,4 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 3). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 1l (2,1 г, выход 73%).

MS m/z (ESI): 357,1[M+1].

## Стадия 10

## 1'-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-6'-ол 1m

Соединение 1l (600 мг, 1,7 ммоль) и соединение 1c (300 мг, 1,9 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3 мл) и добавляли трет-бутоксид натрия (323 мг, 3,4 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропокси-1,1'-бифенил(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) (BrettPhos Pd G3, 153 мг, 0,17 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85 °С и перемешивали в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов А с получением указанного в заголовке соединения 1m (320 мг, выход 43%).

MS m/z (ESI): 436,3[M+1].

## Стадия 11

1'-(4-(6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 1n

Соединение 1m (119 мг, 0,27 моль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) и добавляли разбавленную серную кислоту (2 M, 1,5 мл, 1,8 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 1n (101 мг, выход 95 %).

MS m/z (ESI): 390,3[M+1].

Стадия 12

3-(5-(4-((1-(4-(6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 1

Соединение 1g (142 мг, 0,39 ммоль) добавляли к 10 мл смешанного раствора дихлорметана и метанола (V/V = 4/1) и добавляли ацетат натрия (171 мг, 2,1 ммоль). Через 10 мин реакции добавляли соединение 1n (101 мг, 0,26 ммоль). Через 15 мин реакции добавляли триацетоксиборгидрид натрия (110 мг, 0,52 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Waters 2767-SQ Detecor2; система элюирования: 10 mM бикарбоната аммония, 60% воды, 40% ацетонитрила) с получением указанного в заголовке соединения 1 (65 мг, выход 36%).

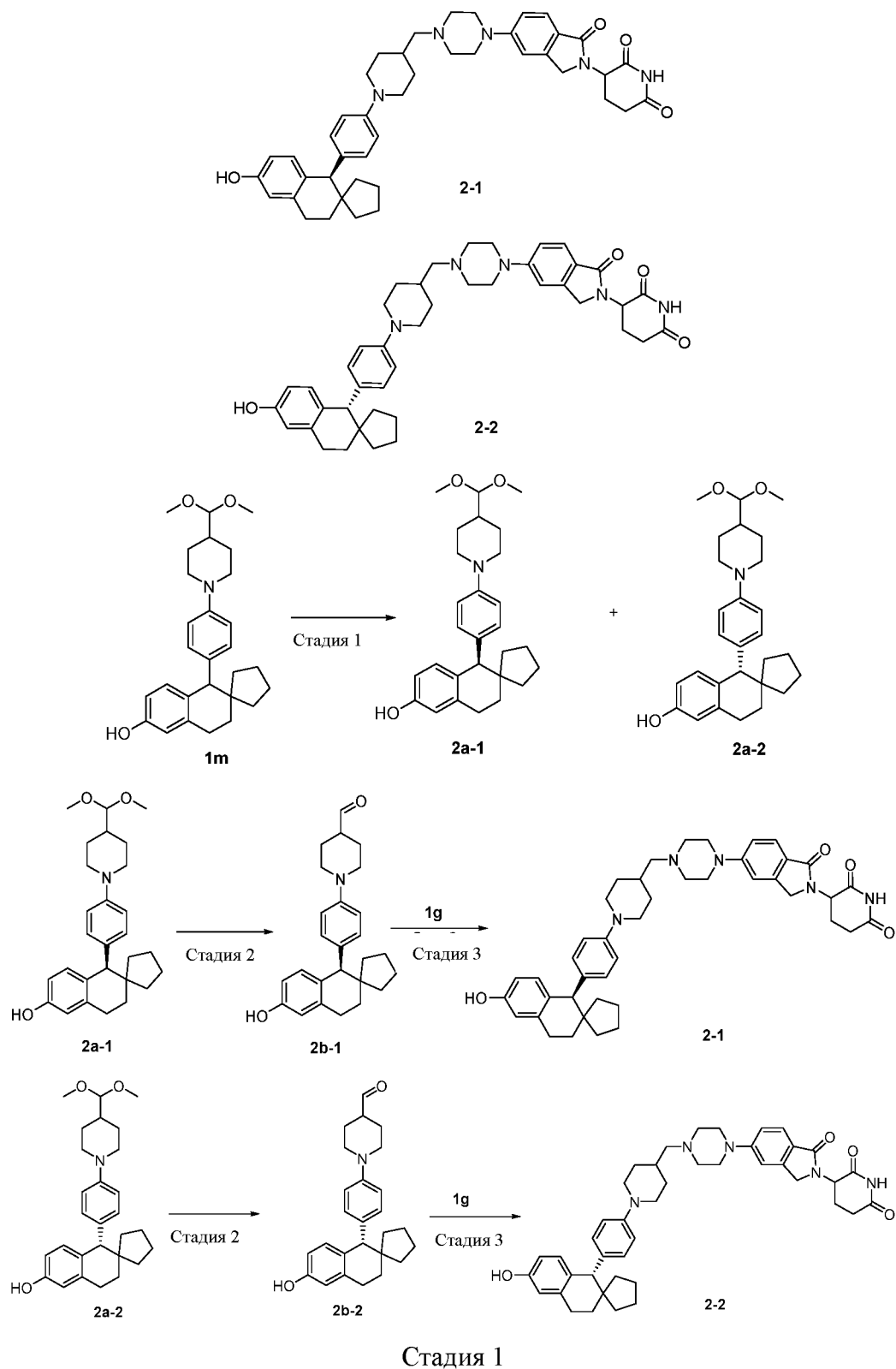
MS m/z (ESI): 702,4[M+1].

<sup>1</sup>H NMR (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,00 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 6,80-6,76 (m, 3H), 6,66 (s, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,44-6,41(m, 1H), 5,07-5,04 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 3,59 (d, 2H), 3,56 (s, 1H), 3,30-3,27 (m, 4H), 2,93-2,87 (m, 2H), 2,80-2,74 (m, 2H), 2,65-2,57 (m, 3H), 2,41-2,33 (m, 2H), 2,21 (d, 2H), 1,95-1,90 (m, 2H), 1,80-1,76 (m, 3H), 1,74-1,67 (m, 4H), 1,64-1,50 (m, 4H), 1,35-1,30 (m, 2H), 1,24-1,19 (m, 2H), 0,83-0,80 (m, 1H).

Примеры 2-1 и 2-2

3-(5-(4-((1-(4-((R)-6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 2-1 (смесь диастереомеров 1:1)

3-(5-(4-((1-(4-((S)-6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 2-2 (смесь диастереомеров 1:1)



(R)-1'--(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-6'-ол 2a-1

(S)-1'--(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)-3',4'-дигидро-1'H-

## спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-6'-ол 2a-2

Соединение 1m (320 мг, 0,73 ммоль) разделяли с помощью препаративной хиральной хроматографии (условия разрешения: колонка: CHIRALPAK IE, 250 мм × 21,2 мм, 5 мкм; подвижные фазы: А: н-гексан, В: этанол (+ 10 нМ NH<sub>3</sub>), А: 70%, В: 30%) в указанное в заголовке соединение 2a-1 (80 мг) и 2a-2 (80 мг).

2a-2:

MS m/z (ESI): 436,3[M+1].

Метод анализа хиральной HPLC: время удерживания 3,43 мин, (колонка: CHIRALPAK IE А: н-гексан, В: EtOH (этанол) (+ 0,1% DEA (диэтаноламин)), А: 70%, В: 30%).

2a-1:

MS m/z (ESI): 436,3[M+1].

Метод анализа хиральной HPLC: время удерживания 8,11 мин, (колонка: CHIRALPAK IE А: н-гексан, В: EtOH (+ 0,1% DEA), А: 70%, В: 30%).

## Стадия 2

(R)-1'-(4-(6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 2b-1

(S)-1'-(4-(6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 2b-2

Соединение 2a-2 (RT (время удерживания) = 3,43 мин) (80 мг, 0,18 моль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли разбавленную серную кислоту (2 М, 0,9 мл, 1,8 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 2b-2 (58 мг, выход 81%).

MS m/z (ESI): 390,3[M+1].

Соединение 2a-1 (RT = 8,11 мин) (80 мг, 0,18 моль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли разбавленную серную кислоту (2 М, 0,9 мл, 1,8 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 2b-1 (60 мг, выход 84%).

MS m/z (ESI): 390,3[M+1].

## Стадия 3

3-(5-(4-((1-(4-((R)-6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 2-1 (смесь диастереомеров 1:1)

3-(5-(4-((1-(4-((S)-6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 2-2 (смесь диастереомеров 1:1)

Соединение 1g (66 мг, 0,18 ммоль) добавляли к 10 мл смешанного раствора дихлорметана и метанола (V/V = 4/1) и добавляли ацетат натрия (98 мг, 1,2 ммоль). Через 10 мин реакции добавляли соединение 2b-2 (58 мг, 0,15 ммоль). Через 15 мин реакции добавляли триацетоксиборгидрид натрия (66 мг, 0,3 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Waters 2767-SQ Detecor2; система элюирования: 10 mM бикарбоната аммония, 60% воды, 40% ацетонитрила) с получением указанного в заголовке соединения 2-2 (35 мг, смесь диастереомеров 1:1, выход 64%).

$^1\text{H NMR}$  (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,95 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 6,80-6,76 (m, 3H), 6,66 (s, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,44-6,41 (m, 1H), 5,07-5,04 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 3,59 (d, 2H), 3,56 (s, 1H), 3,30-3,27 (m, 4H), 2,93-2,87 (m, 2H), 2,80-2,74 (m, 2H), 2,65-2,57 (m, 3H), 2,41-2,33 (m, 2H), 2,21 (d, 2H), 1,95-1,90 (m, 2H), 1,80-1,76 (m, 3H), 1,74-1,67 (m, 4H), 1,64-1,50 (m, 4H), 1,35-1,30 (m, 2H), 1,24-1,19 (m, 2H), 0,83-0,80 (m, 1H).

MS m/z (ESI): 702,4[M+1].

Соединение 1g (38 мг, 0,1 ммоль) добавляли к 5 мл смешанного раствора дихлорметана и метанола (V/V = 4/1) и добавляли ацетат натрия (50 мг, 0,6 ммоль). Через 10 мин реакции добавляли соединение 2b-1 (30 мг, 0,08 ммоль). Через 15 мин реакции добавляли триацетоксиборгидрид натрия (33 мг, 0,16 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Waters 2767-SQ Detecor2; система элюирования: 10 mM бикарбоната аммония, 60% воды, 40% ацетонитрила) с получением указанного в заголовке соединения 2-1 (22 мг, смесь диастереомеров 1:1, выход 40%).

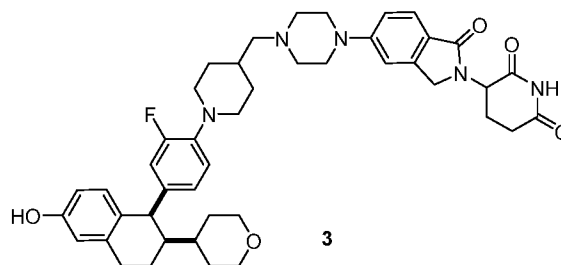
$^1\text{H NMR}$  (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,95 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,20 (s, 1H),

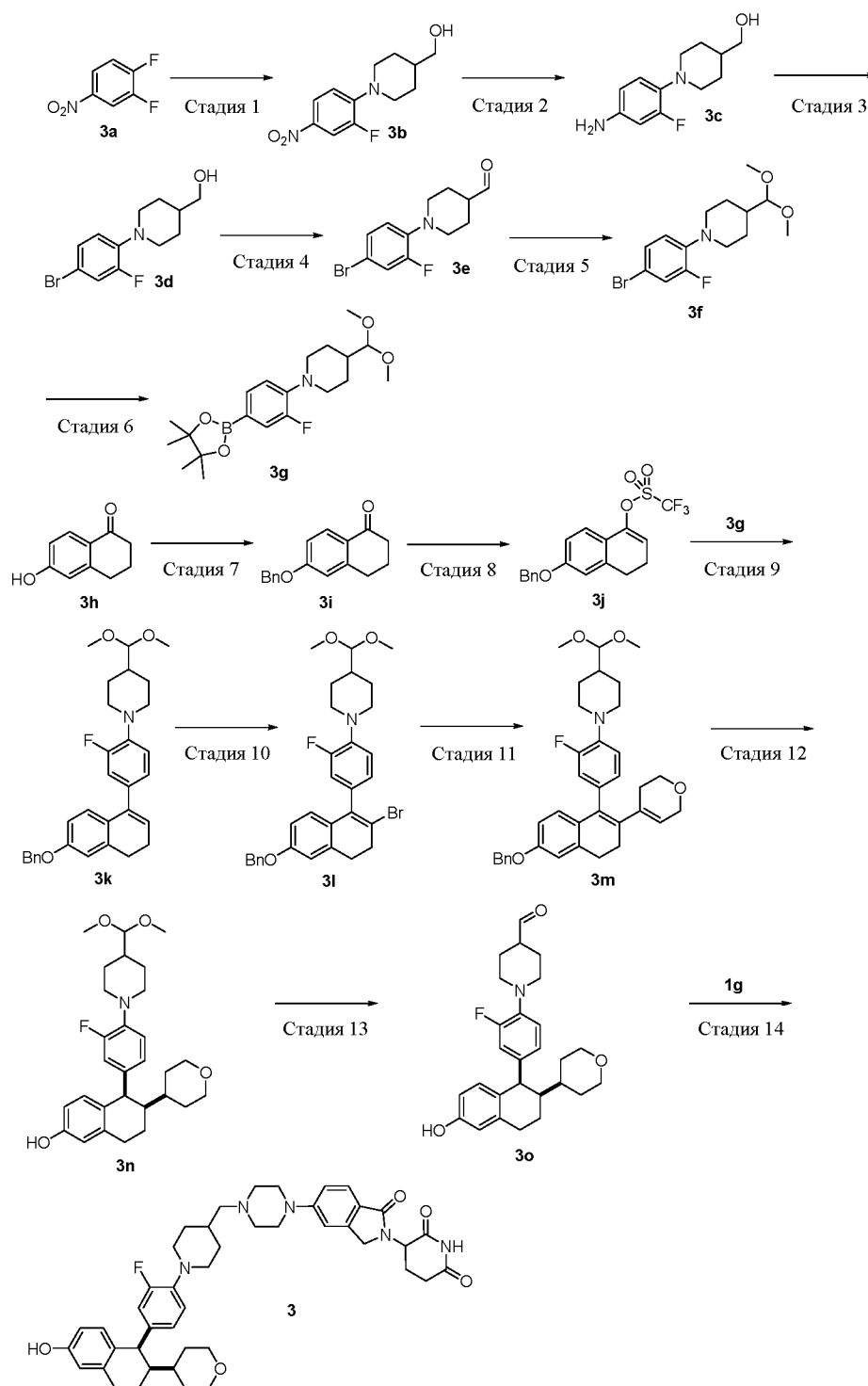
7,07-7,05 (m, 1H), 6,80-6,76 (m, 3H), 6,66 (s, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,44-6,41(m, 1H), 5,07-5,04 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 3,59 (d, 2H), 3,56 (s, 1H), 3,30-3,27 (m, 4H), 2,93-2,87 (m, 2H), 2,80-2,74 (m, 2H), 2,65-2,57 (m, 3H), 2,41-2,33 (m, 2H), 2,21 (d, 2H), 1,95-1,90 (m, 2H), 1,80-1,76 (m, 3H), 1,74-1,67 (m, 4H), 1,64-1,50 (m, 4H), 1,35-1,30 (m, 2H), 1,24-1,19 (m, 2H), 0,83-0,80 (m, 1H).

MS m/z (ESI): 702,4[M+1].

### Пример 3

3-(5-(4-((1-(2-фтор-4-((1,2)-цис-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 3





## Стадия 1

## (1-(2-фтор-4-нитрофенил)пиперидин-4-ил)метанол 3b

1,2-дифтор-4-нитробензол 3a (5 г, 31,4 ммоль, Shanghai Bide Pharmatech Ltd.) и 4-пиперидинметанол (3,81 г, 33,1 ммоль, Shanghai Bide Pharmatech Ltd.) добавляли к N,N-диметилформамиду (20 мл) и охлаждали смесь на ледяной бане. Добавляли карбонат калия (6,51 г, 47,2 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Полученный остаток очищали с



помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 3b (7,9 г, выход 99%).

MS m/z (ESI): 255,1[M+1].

#### Стадия 2

(1-(4-амино-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метанол 3c

Соединение 3b (7,8 г, 30,7 ммоль) растворяли в метаноле (100 мл) и добавляли палладий на угле (1,5 г, 10 мас.%). Смесь трижды продували водородом и оставляли реагировать в атмосфере водорода в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 3c (6,8 г, неочищенный продукт). Продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

MS m/z (ESI): 225,1[M+1].

#### Стадия 3

(1-(4-бром-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метанол 3d

К ацетонитрилу (30 мл) добавляли бромид меди (6,4 г, 28,7 ммоль) и по каплям добавляли трет-бутил-нитрит (3,7 г, 35,9 ммоль, Shanghai Titan Scientific Co., Ltd.). Смесь оставляли реагировать в течение 10 мин. По каплям добавляли раствор соединения 3c (5,3 г, 23,6 ммоль) в ацетонитриле. После добавления по каплям смеси оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 3d (4,1 г, выход 60%).

MS m/z (ESI): 288,1[M+1].

#### Стадия 4

1-(4-бром-2-фторфенил)пиперидин-4-карбальдегид 3e

Соединение 3d (3,7 г, 12,8 ммоль) растворяли в дихлорметане (50 мл) и добавляли периодинан Десса-Мартина (6 г, 14,2 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат промывали насыщенным бикарбонатом натрия (10 мл × 3). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 3e (2,1 г, неочищенный продукт). Продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

MS m/z (ESI): 286,1[M+1].

## Стадия 5

## 1-(4-бром-2-фторфенил)-4-(диметоксиметил)пиперидин 3f

Соединение 3e (2,1 г, 7,3 ммоль) растворяли в 20 мл смешанного растворителя метанола и триметилортоформиата (V/V = 1/1). Добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (70 мг, 0,37 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 3f (1,7 г, выход 70%).

MS m/z (ESI): 332,1[M+1].

## Стадия 6

## 4-(диметоксиметил)-1-(2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперидин 3g

Соединение 3f (1,7 г, 5,1 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (15 мл) и добавляли бис(пинаколато)дибор (2 г, 7,9 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорид палладия (II) (205 мг, 0,28 ммоль) и ацетат калия (1,1 г, 11,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 16 ч. в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 3g (1,4 г, выход 72%).

MS m/z (ESI): 380,1[M+1].

## Стадия 7

## 6-(бензилокси)-3,4-дигидронафталин-1(2H)-он 3i

6-гидрокси-3,4-дигидронафталин-1(2H)-он 3h (8 г, 49,3 ммоль, Shanghai Vide Pharmatech Ltd.) и карбонат калия (10 г, 72,4 ммоль) добавляли к ацетонитрилу (60 мл) и по каплям добавляли бензилбромид (10 г, 58,5 ммоль, 7 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток растворяли в этилацетате (100 мл) и промывали раствор насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл × 3). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединения 3i (12 г, неочищенный продукт). Продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

MS m/z (ESI): 253,1[M+1].

## Стадия 8

## 6-(бензилокси)-3,4-дигидронафталин-1-ил трифторметансульфонат 3j

Соединение 3i (8 г, 31,7 ммоль) растворяли в сухом тетрагидрофуране (100 мл). Реакционную смесь охлаждали до  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  в атмосфере аргона. По каплям добавляли [бис(триметилсилил)амино]литий (1 М, 50,8 мл, 50,8 ммоль). После добавления по каплям реакционную смесь перемешивали при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин. Медленно добавляли 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамид (17 г, 47,6 ммоль). Реакционную смесь естественным образом нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл  $\times$ 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 3j (10,1 г, выход 83%).

MS m/z (ESI): 385,2[M+1].

## Стадия 9

## 1-(4-(6-(бензилокси)-3,4-дигидронафталин-1-ил)-2-фторфенил)-4-(диметоксиметил)пиперидин 3k

Соединение 3j (800 мг, 2,1 ммоль), соединение 3g (790 мг, 2,1 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорид (77 мг, 0,1 ммоль) и карбонат калия (432 мг, 3,1 ммоль) растворяли в 35 мл смешанного растворителя 1,4-диоксана и воды (V/V = 6/1). Реакционную смесь нагревали до  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 2 ч. в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 3k (570 г, выход 56%).

MS m/z (ESI): 488,3[M+1].

## Стадия 10

## 1-(4-(6-(бензилокси)-2-бром-3,4-дигидронафталин-1-ил)-2-фторфенил)-4-(диметоксиметил)пиперидин 3l

Соединение 3k (560 мг, 1,2 ммоль) и трибромид пиридиния (441 мг, 1,4 ммоль) растворяли в дихлорметане (30 мл) и добавляли триэтиламин (235 мг, 2,3 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали смесь дихлорметаном (10 мл  $\times$  3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали.

Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 3l (520 г, выход 80%).

MS m/z (ESI): 568,1[M+1].

#### Стадия 11

1-(4-(6-(бензилокси)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-3,4-дигидронафталин-1-ил)-2-фторфенил)-4-(диметоксиметил)пиперидин 3m

Соединение 3l (150 мг, 0,26 ммоль), сложный пинаколовый эфир 3,6-дигидро-2H-пиран-4-бороновой кислоты (91 мг, 0,43 ммоль, Shanghai Bide Pharmatech Ltd.), тетраакис(трифенилфосфин)палладий (0) (35 мг, 0,03 моль) и карбонат натрия (61 мг, 0,58 ммоль) добавляли к 21 мл смешанного растворителя 1,4-диоксана и воды (V/V = 6/1). Реакционную смесь нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 3m (113г, выход 75%).

MS m/z (ESI): 570,3[M+1].

#### Стадия 12

(5,6)-цис-5-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)-3-фторфенил)-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7,8-дигидронафталин-2-ол 3n

Соединение 3m (113 мг, 0,2 ммоль) растворяли в метаноле (15 мл) и добавляли палладий на угле (20 мг, 10 мас.%). Смесь трижды продували водородом и оставляли реагировать в атмосфере водорода в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 3n (80 мг, неочищенный продукт). Продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

MS m/z (ESI): 484,2[M+1].

#### Стадия 13

1-(2-фтор-4-((1,2)-цис-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-дигидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 3o

Соединение 3n (80 мг, 0,16 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли разбавленную серную кислоту (2 M, 1 мл, 2 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70 °С и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3).

Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 3o (81 мг, неочищенный продукт). Продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

MS m/z (ESI): 438,1[M+1].

#### Стадия 14

3-(5-(4-((4-(2-фтор-4-((1,2)-цис-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 3

Соединение 1g (102 мг, 0,28 ммоль) растворяли в 9 мл смешанного раствора дихлорметана и метанола (V/V = 2/1) и добавляли ацетат натрия (122 мг, 1,5 ммоль). Через 10 мин реакции добавляли соединение 3o (81 мг, 0,18 ммоль). Через 15 мин реакции добавляли триацетоксиборгидрид натрия (79 мг, 0,37 ммоль). Смесь оставляли реагировать в течение 1 часа. Добавляли дихлорметан (20 мл) и промывали смесь насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл × 3). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Полученный остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Waters 2767-SQ Detecor2; система элюирования: 10 mM бикарбоната аммония, 60% воды, 40% ацетонитрила) с получением указанного в заголовке соединения 3 (50 мг, выход 36%).

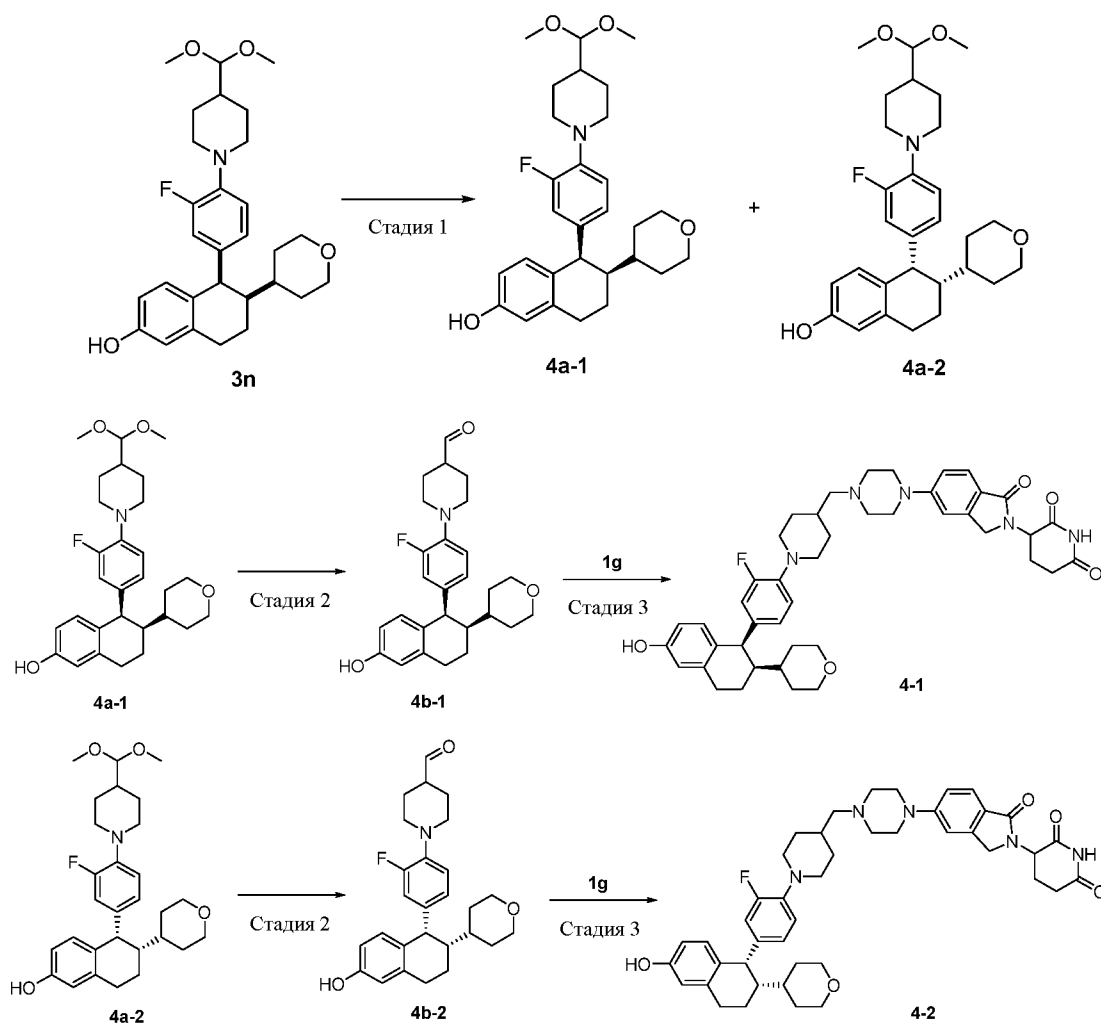
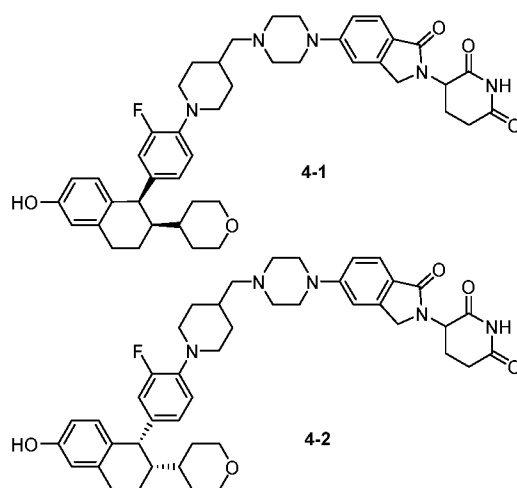
MS m/z (ESI): 750,3[M+1].

<sup>1</sup>H NMR (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,08 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,08-7,06 (m, 2H), 6,91-6,81(m, 1H), 6,76-6,74 (m, 1H), 6,70-6,63 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,46-6,43 (m, 1H), 5,07-5,01 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 4,13 (d, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,29-3,20 (m, 5H), 3,17 (t, 1H), 3,07 (t, 1H), 2,93-2,88 (m, 2H), 2,75-2,71 (m, 3H), 2,65-2,58 (m, 4H), 2,43-2,35 (m, 2H), 2,23 (d, 2H), 2,03-1,95 (m, 3H), 1,82-1,79 (m, 3H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,49-1,42 (m, 2H), 1,27-1,10 (m, 5H).

#### Пример 4-1 и Пример 4-2

3-(5-(4-((1-(2-фтор-4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 4-1 (смесь диастереомеров 1:1)

3-(5-(4-((1-(2-фтор-4-((1S,2S)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 4-2 (смесь диастереомеров 1:1)



## Стадия 1

(5R,6R)-5-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)-3-фторфенил)-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол 4a-1

(5S,6S)-5-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)-3-фторфенил)-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол 4a-2

Соединение 3n (200 мг, 0,41 ммоль) разделяли с помощью препаративной хиральной хроматографии (условия разрешения: колонка: CHIRALPAK IE, 250 мм × 21,2 мм, 5 мкм;

подвижные фазы: А: н-гексан, В: этанол (+ 20 ммоль NH<sub>3</sub>), А: 70%, В: 30%) в указанное в заголовке соединение 4a-1 (81 мг) и 4a-2 (80 мг).

4a-1

MS m/z (ESI): 484,3[M+1].

Метод анализа хиральной HPLC: время удерживания 9,29 мин, хиральная чистота: 100% (колонка: CHIRALPAK IE А: н-гексан, В: EtOH (+ 0,1% DEA), А: 70%, В: 30%).

4a-2

MS m/z (ESI): 484,3[M+1].

Метод анализа хиральной HPLC: время удерживания 7,97 мин, хиральная чистота: 100% (колонка: CHIRALPAK IE А: н-гексан, В: EtOH (+ 0,1% DEA), А: 70%, В: 30%).

### Стадия 2

1-(2-фтор-4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 4b-1

1-(2-фтор-4-((1S,2S)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 4b-2

Соединение 4a-1 (81 мг, 0,17 моль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли разбавленную серную кислоту (2 М, 0,9 мл, 1,8 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 4b-1 (61 мг, выход 83%).

MS m/z (ESI): 438,3[M+1].

Соединение 4a-2 (80 мг, 0,16 моль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли разбавленную серную кислоту (2 М, 0,9 мл, 1,8 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 4b-2 (63 мг, выход 87%).

MS m/z (ESI): 438,3[M+1].

### Стадия 3

3-(5-(4-((1-(2-фтор-4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 4-1 (смесь диастереомеров 1:1)

3-(5-(4-((1-(2-фтор-4-((1S,2S)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил) фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 4-2 (смесь диастереомеров 1:1)

Соединение 1g (55 мг, 0,17 ммоль) добавляли к смешанному растворителю дихлорметану и метанолу (V/V = 4/1, 5 мл) и добавляли ацетат натрия (92 мг, 1,1 ммоль). Через 10 мин реакции добавляли соединение 4b-1 (61 мг, 0,14 ммоль). Через 15 мин реакции добавляли триацетоксиборгидрид натрия (60 мг, 0,28 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Waters 2545; колонка: SharpSil-T; система элюирования: 10 mM бикарбоната аммония, 60% воды, 40% ацетонитрила) с получением указанного в заголовке соединения 4-1 (40 мг, смесь диастереомеров 1:1, выход 38%).

MS m/z (ESI): 750,4[M+1].

<sup>1</sup>H NMR (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,95 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,07-7,05 (m, 2H), 6,89 (t, 1H), 6,76-6,74 (m, 1H), 6,69-6,64 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,45-6,43 (m, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 4,12 (brs, 1H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,76-3,74 (m, 1H), 3,32-3,25 (m, 8H), 3,20 (t, 1H), 3,09 (t, 1H), 2,94-2,87 (m, 2H), 2,77-2,70 (m, 2H), 2,64-2,57 (m, 3H), 2,53-2,49 (m, 2H), 2,38-2,36 (m, 1H), 2,24-2,22 (m, 2H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,82-1,74 (m, 3H), 1,68-1,61 (m, 2H), 1,49-1,45 (m, 1H), 1,27-1,07 (m, 5H).

Соединение 1g (55 мг, 0,15 ммоль) добавляли к смешанному растворителю дихлорметану и метанолу (V/V = 4/1, 5 мл) и добавляли ацетат натрия (95 мг, 1,2 ммоль). Через 10 мин реакции добавляли соединение 4b-2 (63 мг, 0,14 ммоль). Через 15 мин реакции добавляли триацетоксиборгидрид натрия (63 мг, 0,21 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Waters 2545; колонка: SharpSil-T; система элюирования: 10 mM бикарбоната аммония, 60% воды, 40% ацетонитрила) с получением указанного в заголовке соединения 4-2 (28 мг, смесь диастереомеров 1:1, выход 25%).

MS m/z (ESI): 750,4[M+1].

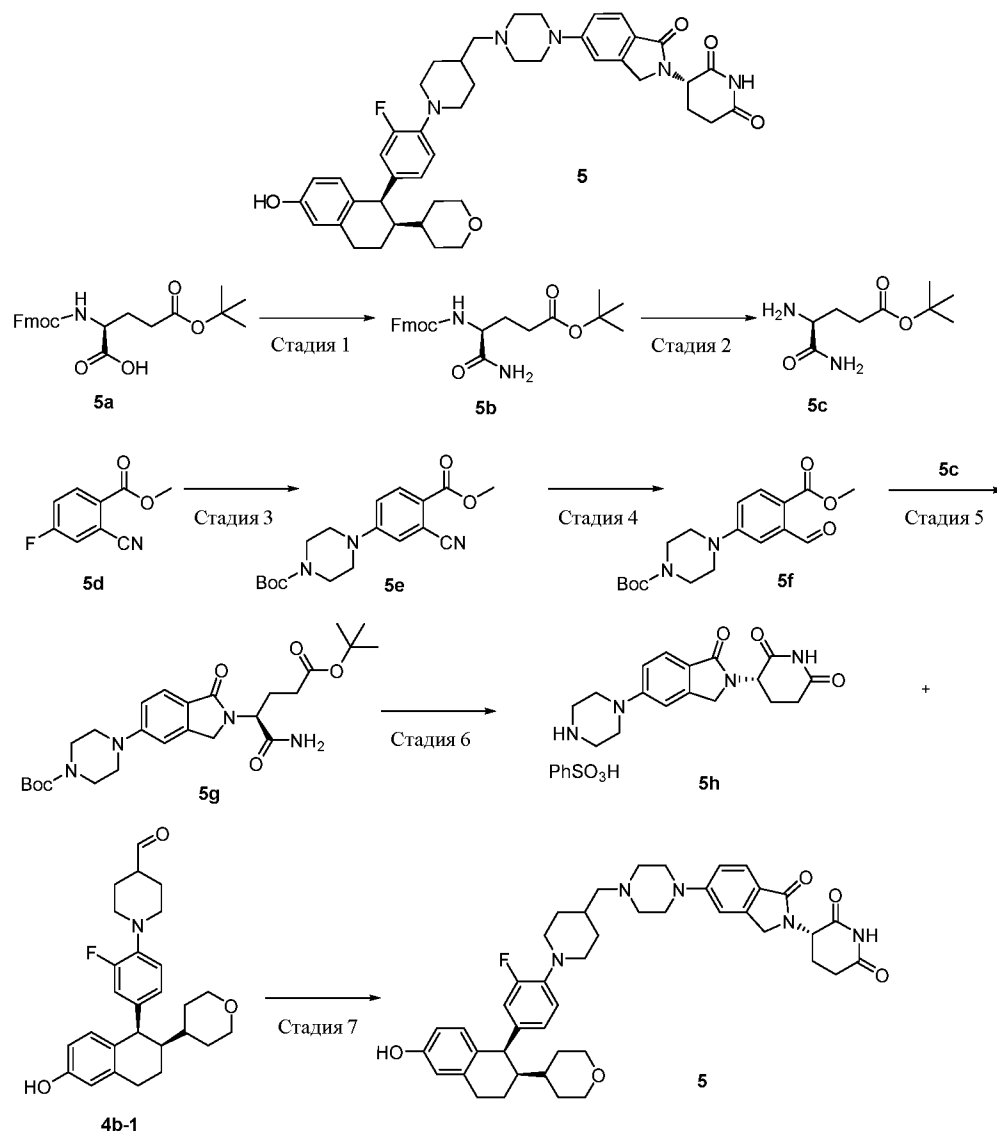
<sup>1</sup>H NMR (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,95 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,07-7,05 (m, 2H), 6,89 (t, 1H), 6,76-6,74 (m, 1H), 6,69-6,64 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,45-6,43 (m, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 4,12 (brs, 1H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,76-3,74 (m, 1H), 3,32-3,25 (m, 8H), 3,20 (t, 1H), 3,09 (t, 1H), 2,94-2,87 (m, 2H), 2,77-2,70 (m, 2H), 2,64-2,57 (m, 3H), 2,53-



2,49 (m, 2H), 2,38-2,36 (m, 1H), 2,24-2,22 (m, 2H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,82-1,74 (m, 3H), 1,68-1,61 (m, 2H), 1,49-1,45 (m, 1H), 1,27-1,07 (m, 5H).

## Пример 5

(S)-3-(5-(4-(((1R,2R)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 5



Fmoc - флуоренилметилоксикарбонильная защитная группа

## Стадия 1

Трет-бутил-(S)-4-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-5-амино-5-оксопентаноат 5b

(S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-5-(трет-бутокси)-5-оксопентановую кислоту 5a (40 г, 94 ммоль, Shanghai Hanhong Scientific Co., Ltd.) и ди-трет-бутилдикарбонат (32,83 г, 150 ммоль) добавляли к 1,4-диоксану (300 мл). Внутреннюю

температуру контролировали при температуре ниже 5 °С с использованием водяной бани со льдом в атмосфере азота. По каплям добавляли пиридин (15 мл, 188 ммоль). После добавления по каплям смесь оставляли реагировать на ледяной водяной бане в течение 0,5 ч. Добавляли бикарбонат аммония (66,89 г, 282 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и оставляли реагировать в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя и добавляли этилацетат (500 мл). Смесь промывали разбавленной соляной кислотой (500 мл × 3) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя с получением указанного в заголовке соединения 5b (45,3 г, неочищенный). Продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

MS m/z (ESI): 369,1[M-55].

Стадия 2

Трет-бутил-(S)-4,5-диамино-5-оксопентаноат 5c

Соединение 5b (45,3 г, 94 ммоль) и диэтиламин (50 мл) добавляли к дихлорметану (500 мл). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток растворяли в метаноле (150 мл) и добавляли воду (5 мл). Смесь промывали н-гептаном (150 мл × 3). Слой метанола концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя с получением указанного в заголовке соединения 5c (21,5 г, неочищенный продукт). Продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

MS m/z (ESI): 203,1[M+1].

Стадия 3

Трет-бутил-4-(3-циано-4-(метоксикарбонил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат 5e

К тетрагидрофурану (1 л) добавляли метил-2-циано-4-фторбензоат 5d (50 г, 0,28 моль, Jiangsu Aikon Biopharmaceutical R&D Co., Ltd.), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата ацетат (62,3 г, 0,34 моль) и изопропилэтиламин (250 мл, 1,39 моль). Смесь оставляли реагировать при 120 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь добавляли к воде (1 л) и экстрагировали этилацетатом (1 л × 3). Органические фазы объединяли и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (1 л × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 5e (89 г, неочищенный продукт). Продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

MS m/z (ESI): 290,1[M-55].

## Стадия 4

Трет-бутил-4-(3-формил-4-(метоксикарбонил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат 5f  
Соединение 5e (5 г, 14,5 ммоль), пиридин (10,5 мл), уксусную кислоту (6,6 мл) и никель Ренея (2,5 г) добавляли к воде (5 мл) и повышали температуру до 70 °С. Гипофосфит натрия (7,5 г) растворяли в воде (15 мл) и по каплям добавляли раствор к реакционной смеси. После добавления по каплям смесь оставляли реагировать при 70 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли этилацетат (50 мл) и воду (50 мл). Органическую фазу отделяли, промывали разбавленной соляной кислотой (1 М, 50 мл × 3), промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов А с получением указанного в заголовке соединения 5f (3 г, выход 59%).

MS m/z (ESI): 293,1[M-55].

## Стадия 5

Трет-бутил-(S)-4-(2-(1-амино-5-(трет-бутоксидиокси)пентан-2-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат 5g

Соединение 5f (1,3 г, 3,7 ммоль) и соединение 5c (0,89 г, 4,5 ммоль) добавляли к метанолу (10 мл), и внутреннюю температуру контролировали при температуре ниже 5 °С с использованием водяной бани со льдом. По каплям добавляли уксусную кислоту (0,3 мл, 5,6 ммоль) и цианоборгидрид натрия (0,46 г, 7,46 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. К остатку добавляли этилацетат (50 мл) и воду (50 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным раствором лимонной кислоты (50 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов А с получением указанного в заголовке продукта 5g (0,71 г, выход 38%).

MS m/z (ESI): 503,2[M+1].

## Стадия 6

(S)-3-(1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона  
бензолсульфонат 5h

Соединение 5g (5,7 г, 11,4 ммоль) и бензолсульфоновую кислоту (3,59 г, 22,7 ммоль) добавляли к ацетонитрилу (15 мл) и перемешивали смесь при 90 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления

растворителя. Остаток промывали этилацетатом (100 мл × 3) и сушили с получением указанного в заголовке соединения 5h (5,7 г, 100% выход).

MS m/z (ESI): 329,1[M+1].

<sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,97 (s, 1H), 8,72 (br, 2H), 7,60-7,58 (m, 3H), 7,34-7,30 (m, 3H), 7,17-7,12 (m, 2H), 5,09-5,05 (m, 1H), 4,38-4,21 (m, 2H), 3,52-3,49 (m, 4H), 3,26 (s, 4H), 2,95-2,87 (m, 1H), 2,62-2,58 (m, 1H), 2,44-2,33 (m, 1H), 1,99-1,96 (m, 1H).

Метод анализа хиральной HPLC: время удерживания 16,66 мин, хиральная чистота: 96,7% е.е. (энантиомерный избыток) (колонка: CHIRALPAK OJ-H: А: н-гексан (+ 0,1% DEA), В: EtOH (этанол); А: 50%, В: 50%).

#### Стадия 7

(S)-3-(5-(4-((1-(2-фтор-4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 5

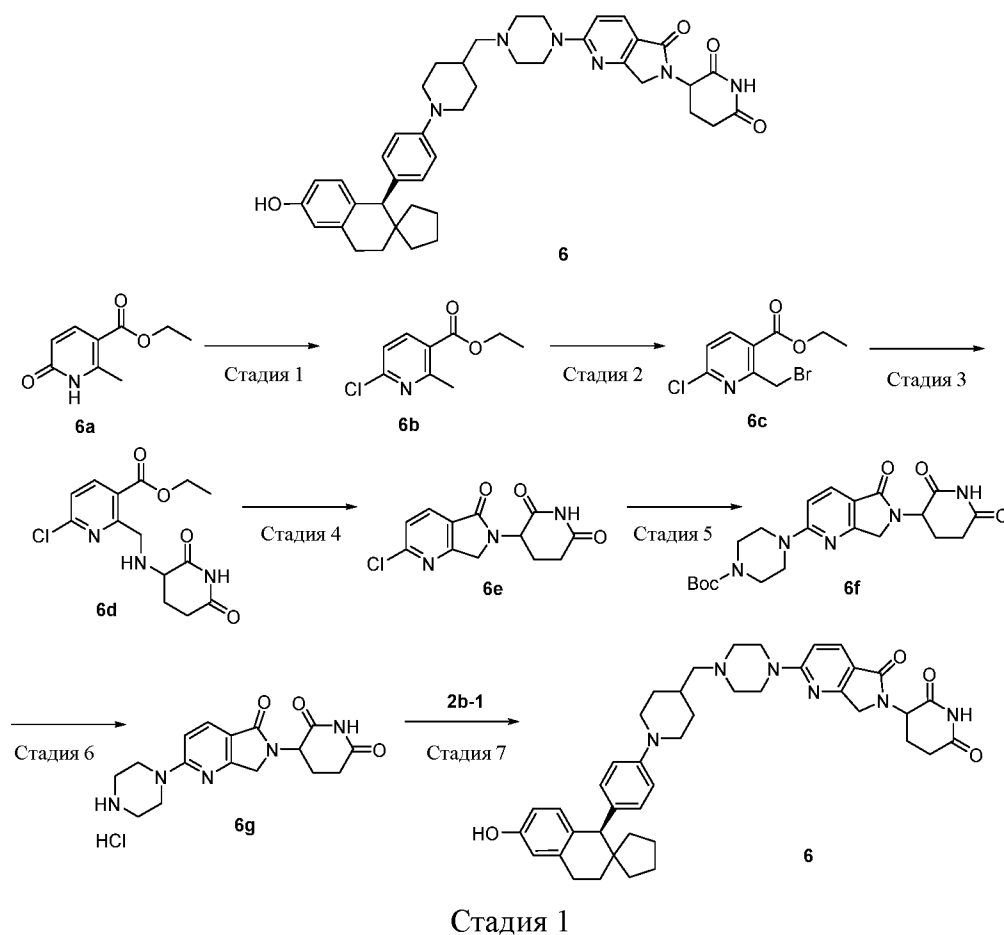
Соединение 5h (476 мг, 0,98 ммоль) добавляли к смешанному растворителю дихлорметану и метанолу (V/V = 4/1, 20 мл) и добавляли ацетат натрия (258 мг, 2,7 ммоль). Через 10 мин реакции добавляли соединение 4b-1 (390 мг, 0,89 ммоль). Через 15 мин реакции добавляли цианоборгидрид натрия (108 мг, 1,8 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Waters 2545; колонка: SharpSil-T; система элюирования: 10 mM бикарбоната аммония, 60% воды, 40% ацетонитрила) с получением указанного в заголовке соединения 5 (210 мг, выход 31%).

MS m/z (ESI): 750,4[M+1].

<sup>1</sup>H NMR (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,95 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,07-7,05 (m, 2H), 6,89 (t, 1H), 6,76-6,74 (m, 1H), 6,69-6,64 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,45-6,43 (m, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 4,12 (brs, 1H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,76-3,74 (m, 1H), 3,32-3,25 (m, 8H), 3,20 (t, 1H), 3,09 (t, 1H), 2,94-2,87 (m, 2H), 2,77-2,70 (m, 2H), 2,64-2,57 (m, 3H), 2,53-2,49 (m, 2H), 2,38-2,36 (m, 1H), 2,24-2,22 (m, 2H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,82-1,74 (m, 3H), 1,68-1,61 (m, 2H), 1,49-1,45 (m, 1H), 1,27-1,07 (m, 5H).

#### Пример 6

3-(2-(4-((1-(4-((R)-6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-5-оксо-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)пиперидин-2,6-дион 6 (смесь диастереомеров 1:1)



### Этил-6-хлор-2-метилникотинат 6b

Этил-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат 6a (10 г, 55,2 ммоль, Jiangsu Aikon Biopharmaceutical R&D Co., Ltd.) растворяли в оксихлориде фосфора (80 мл). Реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя и гасили ледяной водой. Реакционную смесь нейтрализовали аммиачной водой и фильтровали. Осадок на фильтре сушили *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения 6b (10 г, выход 97%).

MS m/z (ESI): 200,2[M+1].

### Стадия 2

### Этил-2-(бромметил)-6-хлорникотинат 6c

Соединение 6b (5 г, 25,1 ммоль), N-бромсукцинимид (2,9 г, 16,3 ммоль) и азобисизобутиронитрил (0,41 г, 2,5 ммоль) добавляли к четыреххлористому углероду (125 мл). Смесь оставляли реагировать при 80 °С в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке продукта 6c (6,8 г, выход 97%).

MS m/z (ESI): 278,2[M+1].

### Стадия 3

Этил-6-хлор-2-(((2,6-диоксопиперидин-3-ил)амино)метил)никотинат 6d

Соединение 6с (6,80 г, 24,4 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (120 мл) и добавляли 3-амино-2,6-пиперидиндиона гидрохлорид (2,61 г, 15,9 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (8,8 мл, 48,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 40 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь добавляли к воде (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке продукта 6d (3 г, выход 38%).

MS m/z (ESI): 326,2[M+1].

### Стадия 4

3-(2-хлор-5-оксо-5,7-дигидро-6H-пирроло [3,4-b]пиридин-6-ил)пиперидин-2,6-дион  
6e

Соединение 6d (3 г, 9,2 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (55 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (3,3 мл, 18,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 110 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (50 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке продукта 6e (1,4 г, выход 54%).

MS m/z (ESI): 280,0[M+1].

### Стадия 5

Трет-бутил-4-(6-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат 6f

Соединение 6e (1,4 г, 5 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (50 мл) и добавляли гидрохлорид трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (1,87 г, 10 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (4,53 мл, 25,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 110 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (20 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли,

сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток промывали простым метил-трет-бутиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения 6f (2 г, выход 93%).

MS m/z (ESI): 374,1[M-55].

#### Стадия 6

3-(5-оксо-2-(пиперазин-1-ил)-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид 6g

Соединение 6f (2 г, 4,7 ммоль) растворяли в дихлорметане (50 мл) и добавляли 4 М раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (11,7 мл, 46,8 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения 6g (2 г).

MS m/z (ESI): 330,2[M+1].

<sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,94 (s, 1H), 9,67 (br, 2H), 7,85 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,08-5,05 (m, 1H), 4,32, 4,11 (dd, 2H), 3,93-3,90 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 3,93-2,85 (m, 1H), 2,53-2,51 (m, 1H), 2,43-2,48 (m, 1H), 1,97-1,95 (m, 1H).

#### Стадия 7

3-(2-(4-((1-(4-((R)-6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-5-оксо-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)пиперидин-2,6-дион 6 (смесь диастереомеров 1:1)

Соединение 6g (61 мг, 0,17 ммоль) добавляли к смешанному растворителю дихлорметану и метанолу (V/V = 4/1, 5 мл) и добавляли ацетат натрия (72 мг, 0,88 ммоль). Через 10 мин реакции добавляли соединение 2b-1 (45 мг, 0,11 ммоль). Через 15 мин реакции добавляли триацетоксиборгидрид натрия (47 мг, 0,22 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Waters 2767-SQ Detecor2; система элюирования: 10 mM бикарбоната аммония, 60% воды, 40% ацетонитрила) с получением указанного в заголовке соединения 6 (50 мг, смесь диастереомеров 1:1, выход 63%).

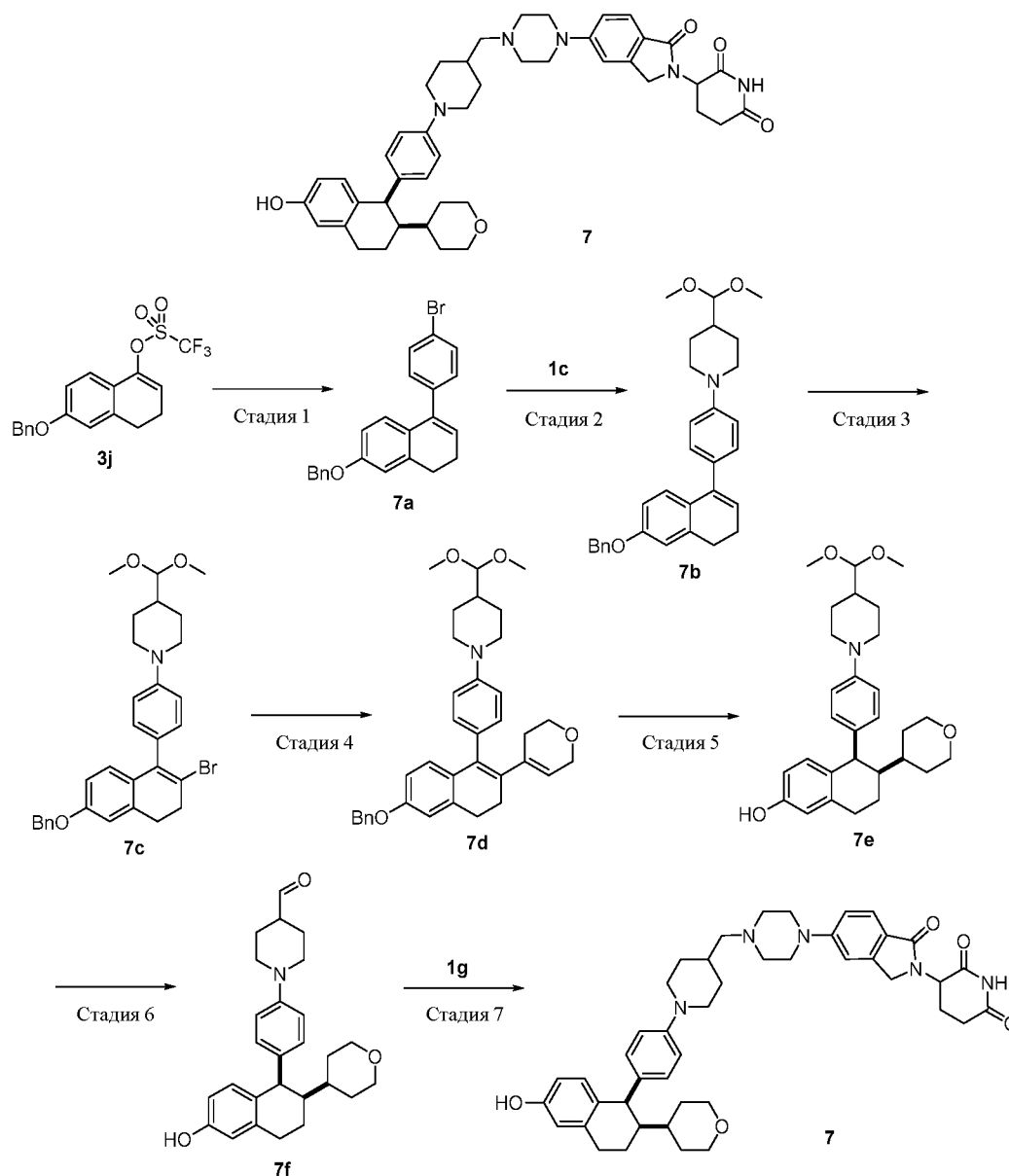
MS m/z (ESI): 703,2[M+1].

<sup>1</sup>H NMR (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,95 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,79, 6,78 (dd, 4H), 6,59 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,43-6,41 (m, 1H), 5,09-5,06 (m, 1H), 4,26, 4,12 (dd, 2H), 3,65-3,56 (m, 4H), 3,50-3,42 (m, 6H), 2,94-2,87 (m, 1H), 2,80-2,77 (m, 2H), 2,65-2,59

(m, 3H), 2,45-2,41 (m, 3H), 2,38-2,33 (m, 1H), 2,22-2,20 (m, 2H), 1,98-1,96 (m, 1H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,64-1,60 (m, 3H), 1,54-1,42 (m, 3H), 1,35-1,28 (m, 2H), 1,25-1,19 (m, 2H), 0,84-0,79 (m, 1H).

### Пример 7

3-(5-(4-((1-(4-((1,2)-цис-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 7



### Стадия 1

7-(бензилокси)-4-(4-бромфенил)-1,2-дигидронафталин 7a

Соединение 3j (32 г, 83,3 ммоль), 4-бромбензолбороновую кислоту (20 г, 100 ммоль, Shanghai Meyer Biochemical Technology Co., Ltd), тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (9,62 г, 8,3 ммоль) и карбонат натрия (26,47 г, 250 ммоль) последовательно добавляли к 360



мл смешанного растворителя 1,4-диоксана и воды ( $V/V = 5/1$ ). Смесь оставляли реагировать при 80 °C в течение 2 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (200 мл), и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (300 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (200 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 7a (14 г, выход 43%).

### Стадия 2

#### 1-(4-(6-(бензилокси)-3,4-дигидронафталин-1-ил)фенил)-4-(диметоксиметил)пиперидин 7b

К соединению 7a (16 г, 40,9 ммоль), соединению 1c (7,81 г, 49,1 ммоль), ацетату палладия (1,38 г, 6,1 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенилу (3,9 г, 8,2 ммоль) и трет-бутоксиду натрия (11,79 г, 123 ммоль) добавляли толуол (350 мл). Смесь оставляли реагировать при 90 °C в течение 2 ч. в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (100 мл), и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (200 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (200 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов А с получением указанного в заголовке соединения 7b (10,5 г, выход 55%).

MS  $m/z$  (ESI): 470,2[M+1].

### Стадия 3

#### 1-(4-(6-(бензилокси)-2-бром-3,4-дигидронафталин-1-ил)фенил)-4-(диметоксиметил)пиперидин 7c

Соединение 7b (10,5 г, 22,4 ммоль) растворяли в дихлорметане (350 мл) и охлаждали раствор до -5 °C на ледяной солевой бане. Порционно добавляли трибромид пиридиния (8,58 г, 26,8 ммоль) и триэтиламин (4,52 г, 44,7 ммоль). Смесь оставляли реагировать при -5 °C в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (100 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов

В с получением указанного в заголовке продукта 7с (5,1 г, выход 42%).

MS m/z (ESI): 550,2[M+1].

<sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,45-7,35 (m, 4H), 7,34 (m, 1H), 6,99 (s, 4H), 6,90 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,47 (d, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,11 (d, 1H), 3,75 (d, 2H), 3,29 (s, 6H), 2,98-2,91 (m, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,75 (d, 3H), 1,35 (m, 2H).

#### Стадия 4

1-(4-(6-(бензилокси)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-3,4-дигидронафталин-1-ил)фенил)-4-(диметоксиметил)пиперидин 7d

Соединение 7с (640 мг, 1,2 ммоль) и сложный пинаколовыйэфир 3,6-дигидро-2H-пиран-4-бороновой кислоты (370 мг, 1,8 ммоль) добавляли к 12,5 мл смешанного растворителя 1,4-диоксана и воды (V/V = 4/1), и затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (135 мг, 0,12 ммоль) и карбонат натрия (250 мг, 2,36 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток растворяли в этилацетате (30 мл) и промывали раствор насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл × 3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов А с получением указанного в заголовке соединения 7d (215 мг, выход 33%).

MS m/z (ESI): 552,3[M+1].

#### Стадия 5

(5,6)-цис-5-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол 7e

Соединение 7d (215 мг, 0,39 ммоль) добавляли к метанолу (15 мл) и добавляли гидроксид палладия на углеводе (100 мг, 20 мас.%). Смесь оставляли реагировать в атмосфере водорода в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 7e (120 мг, выход 66%).

MS m/z (ESI): 466,3[M+1].

#### Стадия 6

1-(4-((1,2)-цис-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 7f

Соединение 7e (25 мг, 0,05 ммоль) добавляли к тетрагидрофурану (2 мл) и добавляли разбавленную серную кислоту (2 М, 0,1 мл, 0,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали при

50 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, делали нейтральной насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 7f (22 мг, выход 100%).

#### Стадия 7

3-(5-(4-((1-(4-((1,2)-цис-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 7

Соединение 1g (25 мг, 0,076 ммоль) добавляли к 5 мл смешанного растворителя дихлорметану и метанолу (V/V = 4/1) и добавляли ацетат натрия (100 мг, 1,2 ммоль). Через 10 мин реакции добавляли соединение 7f (22 мг, 0,05 ммоль). Через 15 мин реакции добавляли триацетоксиборгидрид натрия (23 мг, 0,11 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Waters 2545; колонка: SharpSil-T; система элюирования: 10 mM бикарбоната аммония, 60% воды, 40% ацетонитрила) с получением указанного в заголовке соединения 7 (9 мг, выход 23%).

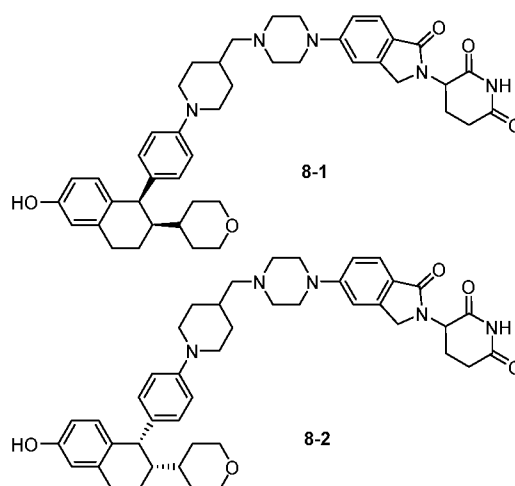
MS m/z (ESI): 732,4[M+1].

<sup>1</sup>H NMR (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,95 (bs, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,11-7,01 (m, 2H), 6,82, 6,78 (dd, 4H), 6,62 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,42-6,40 (m, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 4,05 (d, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,61 (t, 2H), 3,37-3,22 (m, 8H), 3,18 (t, 1H), 3,08 (t, 1H), 2,96-2,85 (m, 2H), 2,79-2,68 (m, 1H), 2,67-2,54 (m, 3H), 2,44-2,33 (m, 1H), 2,22 (d, 2H), 2,06-1,92 (m, 2H), 1,88-1,44 (m, 6H), 1,31-1,02 (m, 6H).

#### Примеры 8-1 и 8-2

3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 8-1 (смесь диастереомеров 1:1)

3-(5-(4-((1-(4-((1S,2S)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 8-2 (смесь диастереомеров 1:1)



Используя схемы синтеза примеров 2-1 и 2-2, в которых вместо исходного вещества 1m со стадии 1 использовали 7e, получали указанные в заголовке соединения 8-1 (19 мг, смесь диастереомеров 1:1) и 8-2 (24 мг, смесь диастереомеров 1:1).

8-1

MS m/z (ESI): 732,4[M+1].

$^1\text{H NMR}$  (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,95 (bs, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,11-7,01 (m, 2H), 6,82, 6,78 (dd, 4H), 6,62 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,42-6,40 (m, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 4,05 (d, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,61 (t, 2H), 3,37-3,22 (m, 8H), 3,18 (t, 1H), 3,08 (t, 1H), 2,96-2,85 (m, 2H), 2,79-2,68 (m, 1H), 2,67-2,54 (m, 3H), 2,44-2,33 (m, 1H), 2,22 (d, 2H), 2,06-1,92 (m, 2H), 1,88-1,44 (m, 6H), 1,31-1,02 (m, 6H)

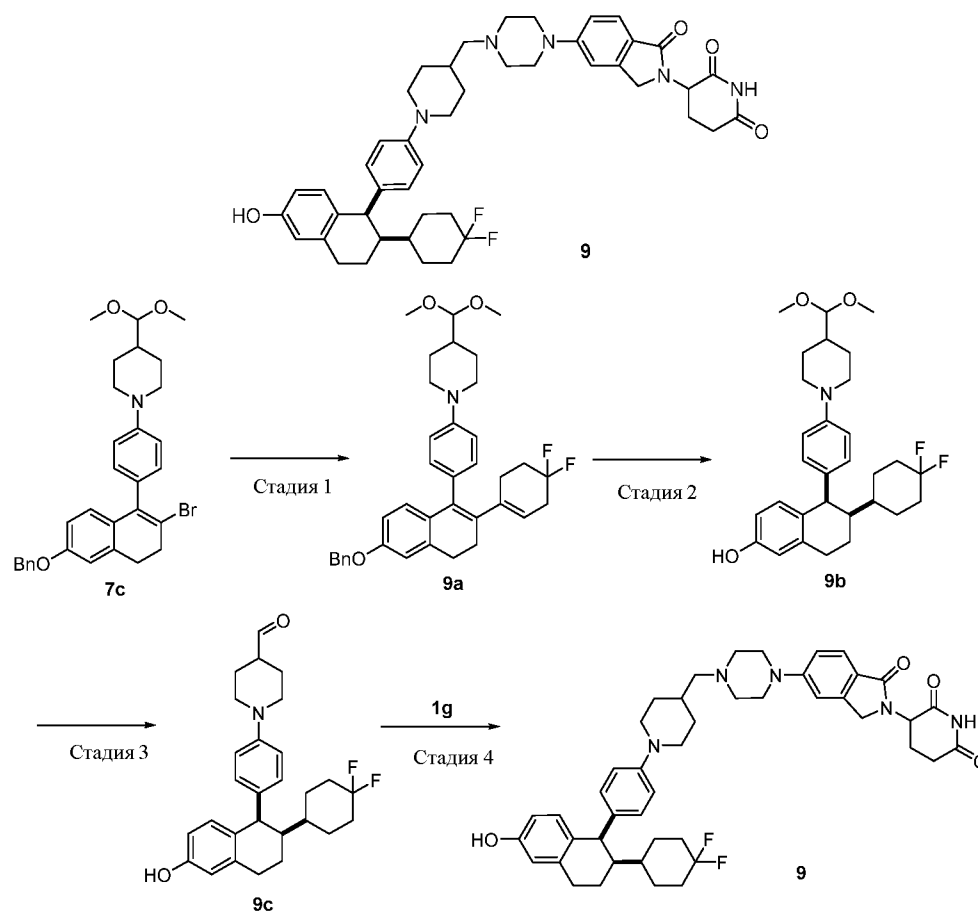
8-2

MS m/z (ESI): 732,4[M+1].

$^1\text{H NMR}$  (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,95 (bs, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,11-7,01 (m, 2H), 6,82, 6,78 (dd, 4H), 6,62 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,42-6,40 (m, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 4,05 (d, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,61 (t, 2H), 3,37-3,22 (m, 8H), 3,18 (t, 1H), 3,08 (t, 1H), 2,96-2,85 (m, 2H), 2,79-2,68 (m, 1H), 2,67-2,54 (m, 3H), 2,44-2,33 (m, 1H), 2,22 (d, 2H), 2,06-1,92 (m, 2H), 1,88-1,44 (m, 6H), 1,31-1,02 (m, 6H).

### Пример 9

3-(5-(4-((1-(4-((1,2)-цис-2-(4,4-дифторциклогексил)-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 9



## Стадия 1

1-(4-(6-(бензилокси)-2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-3,4-дигидронафталин-1-ил)фенил)-4-(диметоксиметил)пиперидин 9a

Соединение 7с (200 мг, 0,36 ммоль) и сложный пинаколовый эфир 4,4-дифторциклогексен-1-бороновой кислоты (135 мг, 0,55 ммоль) добавляли к 12 мл смешанного растворителя 1,4-диоксана и воды (V/V = 5/1) и добавляли тетраакис(трифенилфосфин)палладий (0) (135 мг, 0,12 ммоль) и карбонат натрия (250 мг, 2,4 ммоль). Смесь оставляли реагировать при 80 °С в течение 2 ч. в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток растворяли в этилацетате (30 мл) и промывали раствор насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл × 3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов А с получением указанного в заголовке соединения 9a (150 мг, выход 70%).

MS m/z (ESI): 586,2[M+1].

## Стадия 2

(5,6)-цис-6-(4,4-дифторциклогексил)-5-(4-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-

ил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол 9b

Соединение 9a (150 мг, 0,26 ммоль) добавляли к метанолу (10 мл) и добавляли гидроксид палладия на углеводе (100 мг, 20 мас.%). Смесь оставляли реагировать в атмосфере водорода в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 9b (120 мг, выход 94%).

MS m/z (ESI): 500,2[M+1].

#### Стадия 3

1-(4-((1,2)-цис-2-(4,4-дифторциклогексил)-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 9c

Соединение 9b (120 мг, 0,24 моль) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и добавляли разбавленную серную кислоту (2 М, 0,5 мл, 1 ммоль). Смесь оставляли реагировать при 50 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (8 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 9c (108 мг, выход 100%).

#### Стадия 4

3-(5-(4-((1-(4-((1,2)-цис-2-(4,4-дифторциклогексил)-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 9

Соединение 1g (25 мг, 0,076 ммоль) добавляли к 5 мл смешанного растворителя дихлорметану и метанолу (V/V = 4/1) и добавляли ацетат натрия (100 мг, 1,2 ммоль). Через 10 мин реакции добавляли соединение 9c (30 мг, 0,066 ммоль). Через 15 мин реакции добавляли триацетоксиборгидрид натрия (23 мг, 0,11 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Waters 2545; колонка: SharpSil-T; система элюирования: 10 mM бикарбоната аммония, 60% воды, 40% ацетонитрила) с получением указанного в заголовке соединения 9 (10 мг, выход 20%).

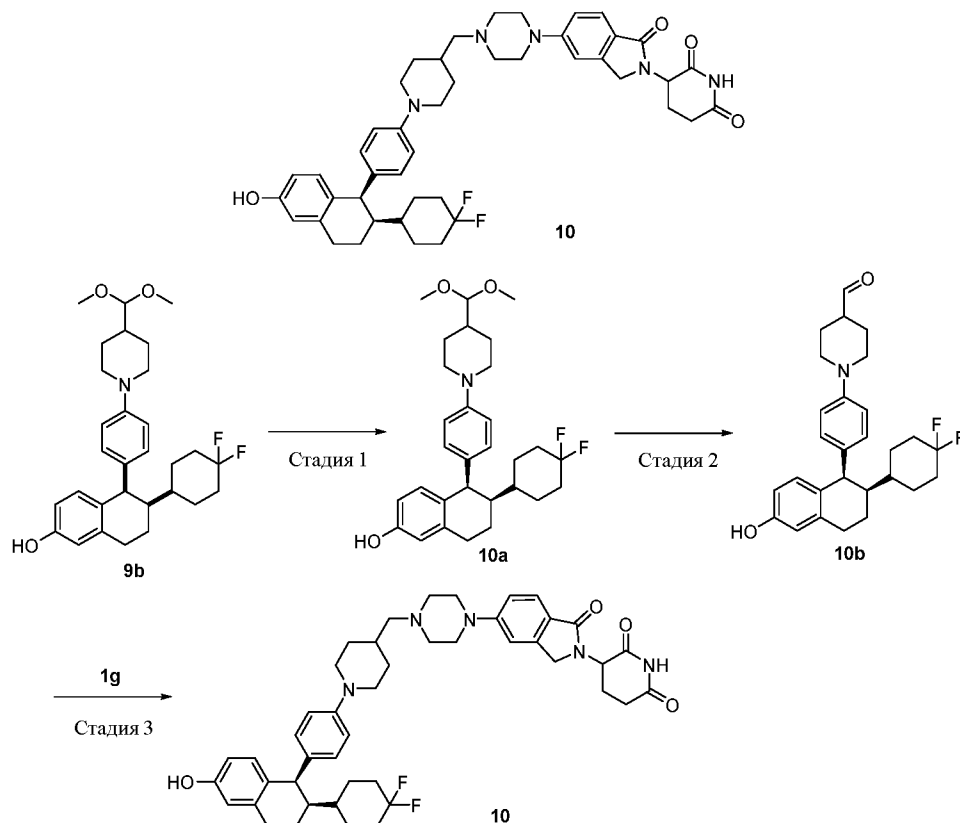
MS m/z (ESI): 766,5[M+1].

<sup>1</sup>H NMR (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,95 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,11-7,01 (m, 2H), 6,82, 6,79 (dd, 4H), 6,62 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,43-6,40 (m, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 4,05 (brs, 1H), 3,59-3,56 (m, 2H), 3,35-3,22 (m, 10H), 2,96-2,85 (m, 2H), 2,79-2,68 (m, 3H), 2,67-2,54 (m, 5H), 2,44-2,33 (m, 1H), 2,22 (d, 2H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,84-1,45

(m, 4H), 1,31-1,02 (m, 6H).

### Пример 10

3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-2-(4,4-дифторциклогексил)-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 10 (смесь диастереомеров 1:1)



### Стадия 1

(5R,6R)-цис-6-(4,4-дифторциклогексил)-5-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол 10a

Соединение 9b (400 мг, 0,8 ммоль) разделяли с помощью препаративной хиральной хроматографии (условия разрешения: колонка: CHIRALPAK IE, 20 мм × 250 мм, 5 мкм; подвижные фазы: А: н-гексан, В: этанол (+ 20 ммоль NH<sub>3</sub>), А: 70%, В: 30%) с получением указанного в заголовке соединения 10a (120 мг).

MS m/z (ESI): 500,2[M+1].

Метод анализа хиральной HPLC: время удерживания 15,86 мин, хиральная чистота: 100% (колонка: CHIRALPAK IE А: н-гексан, В: EtOH (+ 0,1% DEA), А: 85%, В: 15%).

### Стадия 2

1-(4-((1R,2R)-2-(4,4-дифторциклогексил)-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 10b

Соединение 10a (120 мг, 0,24 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и

добавляли разбавленную серную кислоту (2 М, 0,5 мл, 1 ммоль). Смесь оставляли реагировать при 50 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (8 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 10b (100 мг, выход 92%).

### Стадия 3

3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-2-(4,4-дифторциклогекси)-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 10 (смесь диастереомеров 1:1)

Соединение 1g (37 мг, 0,11 ммоль) добавляли к 5 мл смешанного растворителя дихлорметану и метанолу (V/V = 4/1) и добавляли ацетат натрия (46 мг, 0,56 ммоль). Через 10 мин реакции добавляли соединение 10b (50 мг, 0,11 ммоль). Через 15 мин реакции добавляли триацетоксиборгидрид натрия (47 мг, 0,22 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Waters 2545; колонка: SharpSil-T; система элюирования: 10 mM бикарбоната аммония, 60% воды, 40% ацетонитрила) с получением указанного в заголовке соединения 10 (20 мг, смесь диастереомеров 1:1, выход 23%).

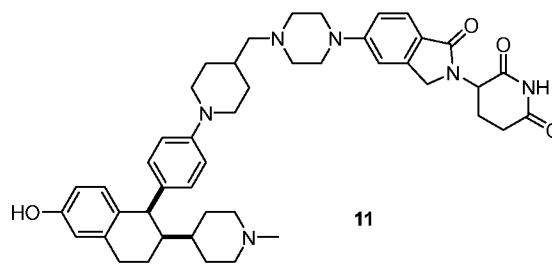
MS m/z (ESI): 766,5[M+1].

<sup>1</sup>H NMR (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,95 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,11-7,01 (m, 2H), 6,82, 6,79 (dd, 4H), 6,62 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,43-6,40 (m, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 4,05 (brs, 1H), 3,59-3,56 (m, 2H), 3,35-3,22 (m, 10H), 2,96-2,85 (m, 2H), 2,79-2,68 (m, 3H), 2,67-2,54 (m, 5H), 2,44-2,33 (m, 1H), 2,22 (d, 2H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,84-1,45 (m, 4H), 1,31-1,02 (m, 6H).

### Пример 11

3-(5-(4-((1-(4-((1,2)-цис-6-гидрокси-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 11





Используя схему синтеза примера 7, в которой вместо исходного вещества 3,6-дигидро-2H-пиран-4-бороновой кислоты со стадии 4 использовали 1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-бороновую кислоту, получали указанное в заголовке соединение 11 (14 мг).

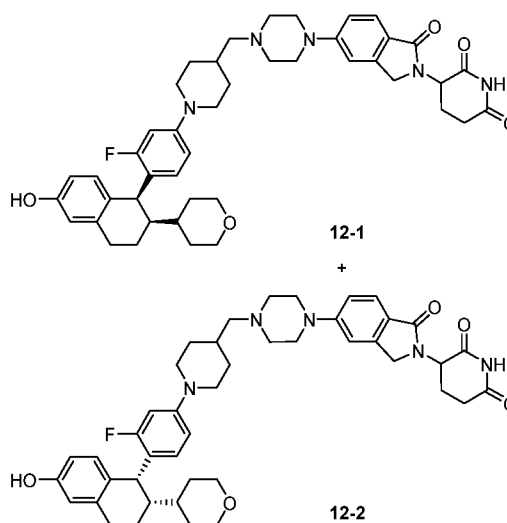
MS m/z (ESI): 743,4[M-1].

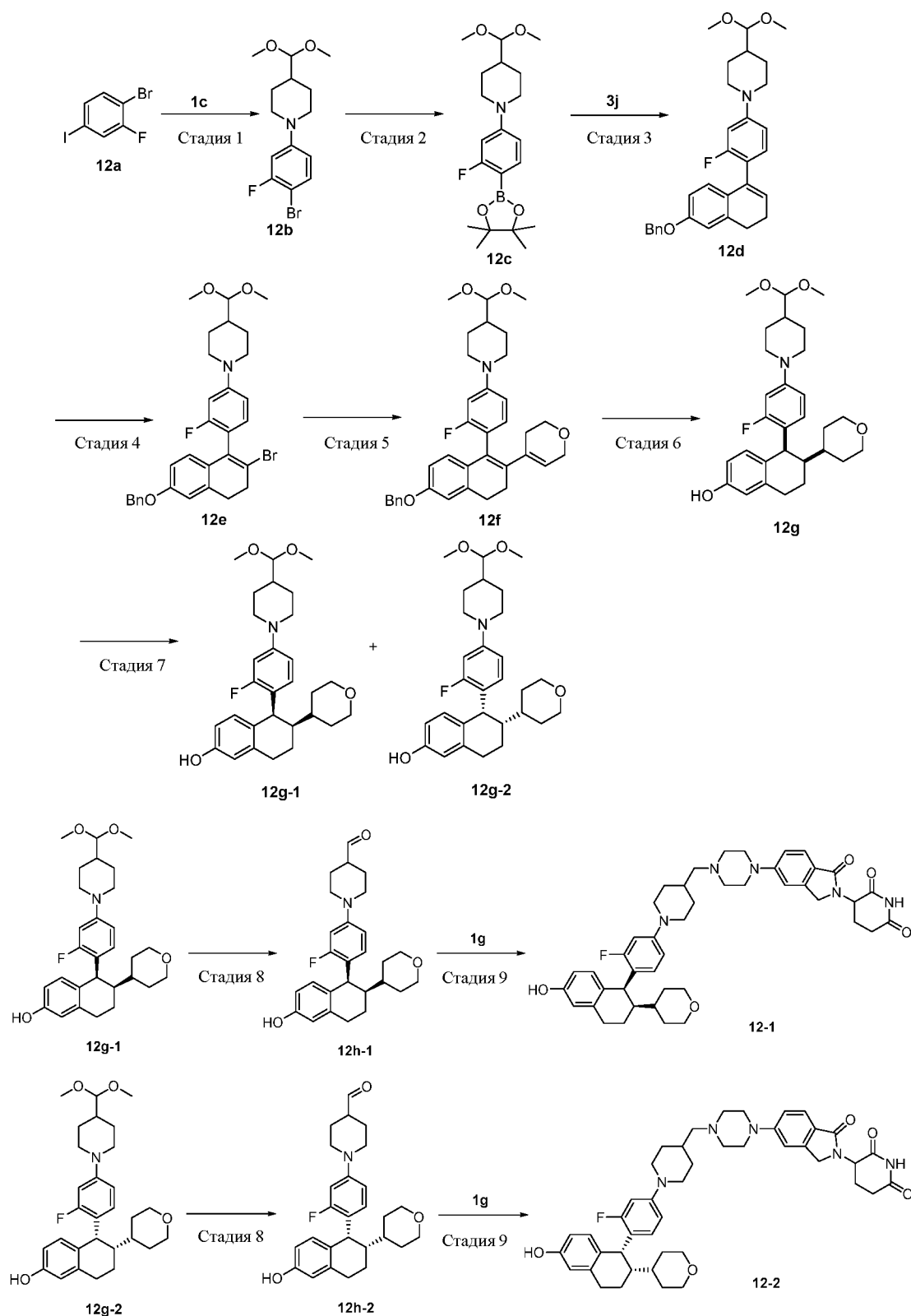
$^1\text{H NMR}$  (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,95 (bs, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,18-7,02 (m, 2H), 6,80, 6,78 (dd, 4H), 6,62 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,42-6,40 (m, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 4,05 (d, 1H), 3,66-3,55 (m, 2H), 3,40-3,22 (m, 8H), 2,96-2,54 (m, 7H), 2,42-2,31 (m, 1H), 2,22 (d, 2H), 2,14-2,02 (m, 4H), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,85-1,43 (m, 8H), 1,31-1,14 (m, 4H), 1,09-0,98 (m, 1H), 0,95-0,80 (m, 2H).

#### Примеры 12-1 и 12-2

3-(5-(4-((1-(3-фтор-4-((1S,2R)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 12-1 (смесь диастереомеров 1:1)

3-(5-(4-((1-(3-фтор-4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 12-2 (смесь диастереомеров 1:1)





## Стадия 1

## 1-(4-бром-3-фторфенил)-4-(диметоксиметил)пиперидин 12b

К N,N-диметилформамиду (20 мл) добавляли 1-бром-2-фтор-4-йодбензол 12a (2 г, 6,7 ммоль), соединение 1c (1,1 г, 6,9 ммоль), йодид меди (254 мг, 1,3 ммоль), L-пролин (306 мг, 2,7 ммоль) и безводный карбонат калия (1,84 г, 13,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 16 ч. в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной

температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 12b (1,35 г, выход 61%).

MS m/z (ESI): 332,1[M+1].

#### Стадия 2

4-(диметоксиметил)-1-(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперидин 12c

Соединение 12b (2 г, 6 ммоль), бис(пинаколато)дибор (2,3 г, 9,1 ммоль), ацетат калия (1,2 г, 12,2 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (X-phos (дициклогексил[2',4',6'-трис(пропан-2-ил)[1,1'-бифенил]-2-ил]фосфан), 575 мг, 1,2 ммоль) и ацетат палладия (136 мг, 0,61 ммоль) добавляли к 1,4-диоксану (40 мл). Реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 16 ч. в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 12c (1,7 г, выход 74%).

MS m/z (ESI): 380,3[M+1].

#### Стадия 3

1-(4-(6-(бензилокси)-3,4-дигидронафталин-1-ил)-3-фторфенил)-4-(диметоксиметил)пиперидин 12d

Соединение 3j (1,7 г, 4,4 ммоль), соединение 12c (1,7 г, 4,5 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) дихлорид (325 мг, 0,44 ммоль) и безводный карбонат калия (1,3 г, 9,4 ммоль) добавляли к 20 мл смешанного растворителя 1,4-диоксана и воды (V/V = 3/1). Реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 3 ч. в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 12d (1,7 г, выход 79%).

MS m/z (ESI): 488,2[M+1].

#### Стадия 4

1-(4-(6-(бензилокси)-2-бром-3,4-дигидронафталин-1-ил)-3-фторфенил)-4-(диметоксиметил)пиперидин 12e

Соединение 12d (276 мг, 0,57 ммоль) растворяли в дихлорметане (15 мл) и охлаждали

раствор до  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  на ледяной солевой бане. Добавляли трибромид пиридиния (218 мг, 0,68 ммоль) и триэтиламин (115 мг, 1,1 ммоль). Смесь оставляли реагировать при  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (10 мл $\times$ 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке продукта 12e (150 мг, выход 47%).

MS m/z (ESI): 568,1[M+1].

#### Стадия 5

1-(4-(6-(бензилокси)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-3,4-дигидронафталин-1-ил)-3-фторфенил)-4-(диметоксиметил)пиперидин 12f

Соединение 12e (330 мг, 0,58 ммоль) и сложный пинаколовый эфир 3,6-дигидро-2Н-пиран-4-бороновой кислоты (150 мг, 0,71 ммоль) добавляли к 12,5 мл смешанного растворителя 1,4-диоксана и воды (V/V = 4/1), и затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (68 мг, 0,06 ммоль) и карбонат натрия (125 мг, 1,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали при  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток растворяли в этилацетате (30 мл) и промывали раствор насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл  $\times$  3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 12f (166 мг, выход 50%).

MS m/z (ESI): 570,1[M+1].

#### Стадия 6

(5,6)-цис-5-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-фторфенил)-6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол 12g

Соединение 12f (166 мг, 0,29 ммоль) добавляли к 15 мл смешанного растворителя метанола и тетрагидрофурана (V/V = 2/1) и добавляли гидроксид палладия на углеводе (60 мг, 20 мас.%). Смесь оставляли реагировать в атмосфере водорода в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединения 12g (136 мг, выход 95%).

MS m/z (ESI): 484,3[M+1].

## Стадия 7

(5S,6R)-5-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-фторфенил)-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол 12g-1

(5R,6S)-5-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)-2-фторфенил)-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол 12g-2

Соединение 12g (136 мг, 0,093 ммоль) разделяли с помощью препаративной хиральной хроматографии (условия разрешения: колонка: CHIRALPAK IE, 250 мм × 21,2 мм, 5 мкм; подвижные фазы: А: н-гексан, В: этанол (+ 20 ммоль NH<sub>3</sub>), А: 70%, В: 30%) на указанные в заголовке соединения 12g-1 (45 мг) и 12g-2 (45 мг).

12g-1

MS m/z (ESI): 484,3[M+1].

Метод анализа хиральной HPLC: время удерживания 10,91 мин, хиральная чистота: 100% (колонка: CHIRALPAK IE А: н-гексан, В: EtOH (+ 0,1% DEA), А: 70%, В: 30%).

12g-2

MS m/z (ESI): 484,3[M+1].

Метод анализа хиральной HPLC: время удерживания 6,47 мин, хиральная чистота: 100% (колонка: CHIRALPAK IE А: н-гексан, В: EtOH (+ 0,1% DEA), А: 70%, В: 30%).

## Стадия 8

1-(3-фтор-4-((1S,2R)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 12h-1

1-(3-фтор-4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 12h-2

Соединение 12g-1 (45 мг, 0,093 моль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли разбавленную серную кислоту (2 М, 0,3 мл, 0,6 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 12h-1 (25 мг, выход 61%).

MS m/z (ESI): 438,3[M+1].

Соединение 12g-2 (45 мг, 0,093 моль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли разбавленную серную кислоту (2 М, 0,3 мл, 0,6 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали.

Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 12h-2 (35 мг, выход 86%).

MS m/z (ESI): 438,3[M+1].

#### Стадия 9

3-(5-(4-((1-(3-фтор-4-((1S,2R)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 12-1 (смесь диастереомеров 1:1)

3-(5-(4-((1-(3-фтор-4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 12-2 (смесь диастереомеров 1:1)

Соединение 1g (32 мг, 0,088 ммоль) добавляли к 5 мл смешанного растворителя дихлорметана и метанола (V/V = 4/1) и добавляли ацетат натрия (38 мг, 0,46 ммоль). Через 10 мин реакции добавляли соединение 12h-1 (25 мг, 0,057 ммоль). Через 15 мин реакции добавляли триацетоксиборгидрид натрия (25 мг, 0,12 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Waters 2767-SQ Detecor2; система элюирования: 10 mM бикарбоната аммония, 60% воды, 40% ацетонитрила) с получением указанного в заголовке соединения 12-1 (25 мг, смесь диастереомеров 1:1, выход 58%).

MS m/z (ESI): 750,4[M+1].

<sup>1</sup>H NMR (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,93 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 6,67-6,52 (m, 4H), 6,43 (d, 1H), 5,07-5,04 (m, 1H), 4,32, 4,23 (dd, 2H), 3,85 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,66 (brs, 2H), 3,32-3,25 (m, 8H), 3,28 (t, 1H), 3,18 (t, 1H), 2,91-2,88 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,60-2,51 (m, 3H), 2,50-2,46 (m, 3H), 2,39-2,35 (m, 2H), 2,22-2,20 (m, 2H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 4H), 1,56-1,52 (m, 2H), 1,26-1,09 (m, 5H).

Соединение 1g (45 мг, 0,12 ммоль) добавляли к 5 мл смешанного растворителя дихлорметана и метанола (V/V = 4/1) и добавляли ацетат натрия (70 мг, 0,73 ммоль). Через 10 мин реакции добавляли соединение 12h-2 (40 мг, 0,091 ммоль). Через 15 мин реакции добавляли триацетоксиборгидрид натрия (40 мг, 0,19 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Waters 2767-SQ Detecor2; система элюирования: 10 mM бикарбоната аммония, 60% воды, 40% ацетонитрила) с получением указанного в заголовке соединения 12-2 (35 мг, смесь диастереомеров 1:1,

выход 51%).

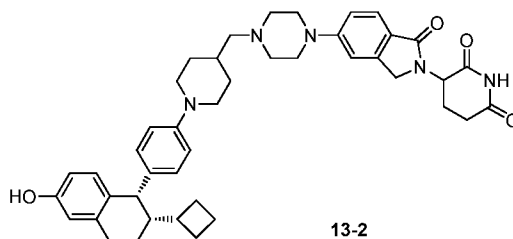
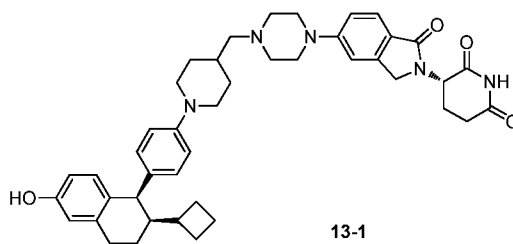
MS m/z (ESI): 750,4[M+1].

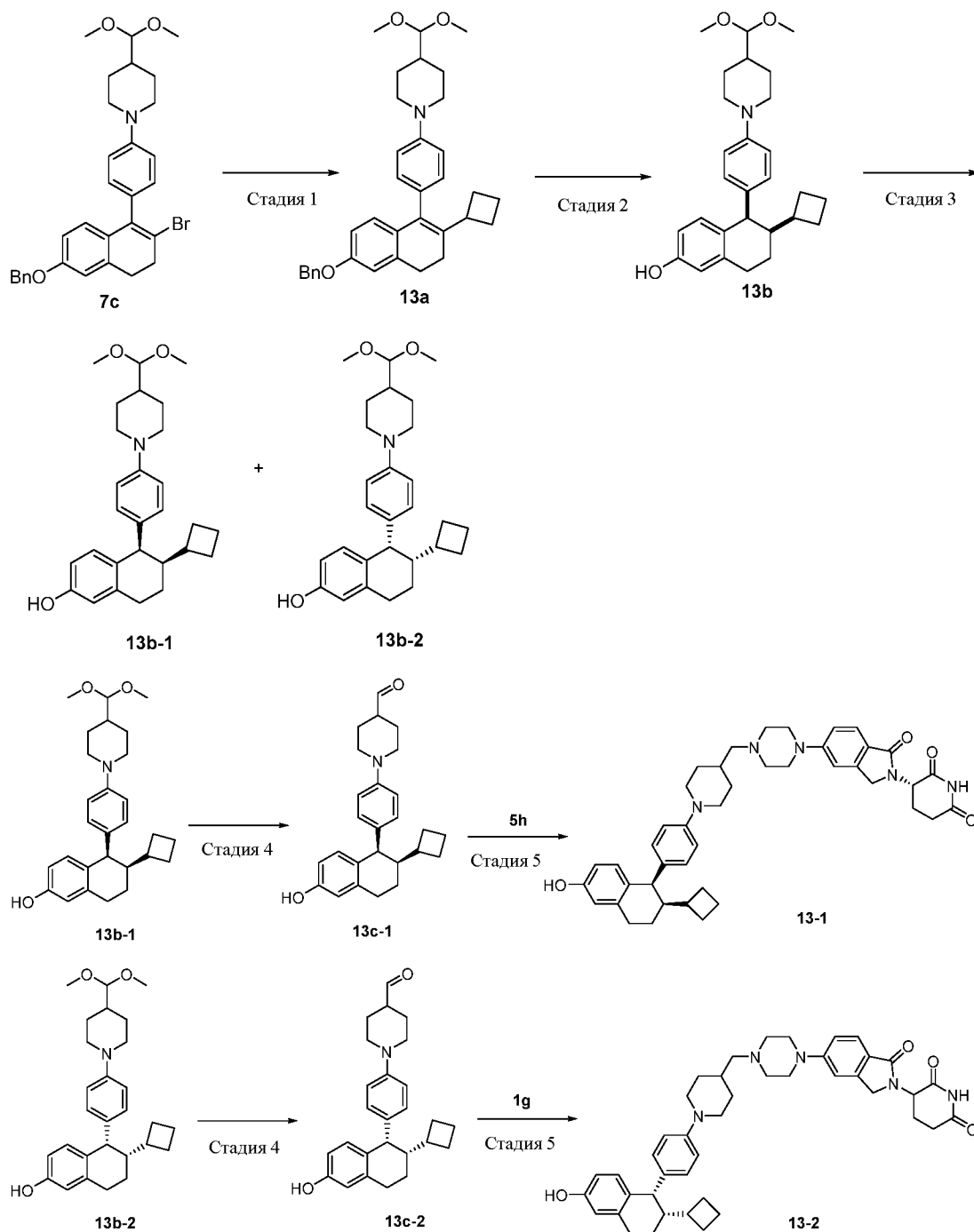
$^1\text{H}$  NMR (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,93 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 6,67-6,52 (m, 4H), 6,43 (d, 1H), 5,07-5,04 (m, 1H), 4,32, 4,23 (dd, 2H), 3,85 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,66 (brs, 2H), 3,32-3,25 (m, 8H), 3,28 (t, 1H), 3,18 (t, 1H), 2,91-2,88 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,60-2,51 (m, 3H), 2,50-2,46 (m, 3H), 2,39-2,35 (m, 2H), 2,22-2,20 (m, 2H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 4H), 1,56-1,52 (m, 2H), 1,26-1,09 (m, 5H).

### Примеры 13-1 и 13-2

(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-2-циклобутил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 13-1

3-(5-(4-((1-(4-((1S,2S)-2-циклобутил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион 13-2 (смесь диастереомеров 1:1)





## Стадия 1

1-(4-(6-(бензилокси)-2-циклобутил-3,4-дигидронафталин-1-ил)фенил)-4-(диметоксиметил)пиперидин **13a**

Разглаженную магниевую ленту (200 мг, 8,2 ммоль) разрезали на кусочки и добавляли тетрагидрофуран (5 мл). В другой реакционной колбе бромциклобутан (800 мг, 5,9 ммоль, Shanghai Accela ChemBio Co., Ltd.) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл). В атмосфере азота раствор бромциклобутана (0,5 мл) добавляли к раствору, содержащему магниевую ленту, и 1,2-дибромэтан (5 капель) добавляли для иницирования реакции. Раствор бромциклобутана (4,5 мл) медленно добавляли по каплям. После добавления по каплям смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 ч.



Реакционную смесь охлаждали до 0 °С на ледяной бане и по каплям добавляли раствор хлорида цинка в тетрагидрофуране (1 М, 6,5 мл, 6,5 ммоль). После добавления по каплям смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли соединение 7с (300 мг, 0,55 ммоль) и дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) (200 мг, 0,27 ммоль), и оставляли смесь реагировать при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (15 мл) и экстрагировали смесь дихлорметаном (15 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 13а (150 мг, выход 52%).

MS m/z (ESI): 524,3[M+1].

#### Стадия 2

(5,6)-цис-6-циклобутил-5-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол 13b

Соединение 13а (150 мг, 0,29 ммоль) добавляли к метанолу (10 мл) и добавляли гидроксид палладия на углеводе (150 мг, 20 мас.%). Смесь оставляли реагировать в атмосфере водорода в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 13b (100 мг, выход 80%).

MS m/z (ESI): 436,3[M+1].

#### Стадия 3

(5R,6R)-цис-6-циклобутил-5-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол 13b-1

(5S,6S)-цис-6-циклобутил-5-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол 13b-2

Соединение 13b (100 мг, 0,23 ммоль) разделяли препаративной хиральной хроматографией (условия разрешения: колонка: CHIRALPAK IE, 20 мм × 250 мм, 5 мкм; подвижные фазы: А: н-гексан, В: этанол (+ 20 ммоль NH<sub>3</sub>), А: 70%, В: 30%, скорость потока: 20 мл/мин) на указанные в заголовке соединения 13b-1 (40 мг) и 13b-2 (50 мг).

13b-1

MS m/z (ESI): 436,3[M+1].

Метод анализа хиральной HPLC: время удерживания 7,43 мин, хиральная чистота: 100% (колонка: CHIRALPAK IE А: н-гексан, В: EtOH (+ 0,1% DEA), А: 70%, В: 30%).

13b-2

MS m/z (ESI): 436,3[M+1].

Метод анализа хиральной HPLC: время удерживания 3,88 мин, хиральная чистота: 100% (колонка: CHIRALPAK IE A: н-гексан, В: EtOH (+ 0,1% DEA), А: 70%, В: 30%).

Стадия 4

1-(4-((1R,2R)-2-циклобутил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 13c-1

1-(4-((1S,2S)-2-циклобутил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 13c-2

Соединение 13b-1 (40 мг, 0,092 моль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли разбавленную серную кислоту (2 М, 0,2 мл, 0,4 ммоль). Смесь оставляли реагировать при 60 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали, нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 13c-1 (35 мг, выход 97%).

MS m/z (ESI): 390,3[M+1].

Соединение 13b-2 (50 мг, 0,12 моль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли разбавленную серную кислоту (2 М, 0,2 мл, 0,4 ммоль). Смесь оставляли реагировать при 60 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали, нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 13c-2 (44 мг, выход 98%).

MS m/z (ESI): 390,3[M+1].

Стадия 5

(S)-3-(5-(4-((1-4-((1R,2R)-2-циклобутил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 13-1

3-(5-(4-((1-4-((1S,2S)-2-циклобутил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион 13-2 (смесь диастереомеров 1:1)

Соединение 5h (48 мг, 0,15 ммоль) добавляли к 5 мл смешанного растворителя дихлорметана и метанола (V/V = 4/1) и добавляли ацетат натрия (98 мг, 1,2 ммоль). Через 10 мин реакции добавляли соединение 13c-1 (35 мг, 0,09 ммоль). Через 15 мин реакции добавляли триацетоксиборгидрид натрия (48 мг, 0,23 ммоль). Смесь оставляли реагировать

при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Waters 2545; колонка: SharpSil-T; система элюирования: 10 mM бикарбоната аммония, 60% воды, 40% ацетонитрила) с получением указанного в заголовке соединения 13-1 (23 мг, выход 29%).

MS m/z (ESI): 702,4[M+1].

$^1\text{H NMR}$  (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,95 (bs, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,12-7,01 (m, 2H), 6,76, 6,69 (dd, 4H), 6,62 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,43-6,41 (m, 1H), 5,07-5,03(m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 3,89 (d, 1H), 3,66-3,55 (m, 2H), 3,38-3,21 (m, 8H), 2,96-2,67 (m, 4H), 2,67-2,55 (m, 3H), 2,42-2,31 (m, 1H), 2,22 (d, 2H), 2,15-2,05 (m, 1H), 2,01-1,92 (m, 1H), 1,90-1,57 (m, 8H), 1,52-1,44 (m, 1H), 1,38-1,14 (m, 4H).

Соединение 1g (45 мг, 0,12 ммоль) добавляли к 5 мл смешанного растворителя дихлорметана и метанола (V/V = 4/1) и добавляли ацетат натрия (98 мг, 1,2 ммоль). Через 10 мин реакции добавляли соединение 13с-2 (44 мг, 0,11 ммоль). Через 15 мин реакции добавляли триацетоксиборгидрид натрия (48 мг, 0,23 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Waters 2545; колонка: SharpSil-T; система элюирования: 10 mM бикарбоната аммония, 60% воды, 40% ацетонитрила) с получением указанного в заголовке соединения 13-2 (23 мг, смесь диастереомеров 1:1, выход 36%).

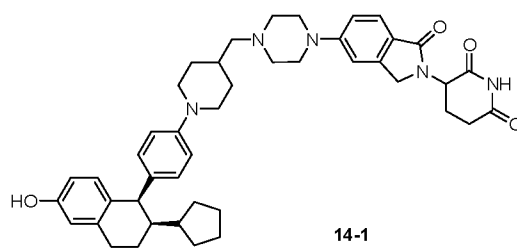
MS m/z (ESI): 702,5[M+1].

$^1\text{H NMR}$  (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,95 (bs, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,12-7,01 (m, 2H), 6,76, 6,69 (dd, 4H), 6,62 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,43-6,41 (m, 1H), 5,07-5,03(m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 3,89 (d, 1H), 3,66-3,55 (m, 2H), 3,38-3,21 (m, 8H), 2,96-2,67 (m, 4H), 2,67-2,55 (m, 3H), 2,42-2,31 (m, 1H), 2,22 (d, 2H), 2,15-2,05 (m, 1H), 2,01-1,92 (m, 1H), 1,90-1,57 (m, 8H), 1,52-1,44 (m, 1H), 1,38-1,14 (m, 4H).

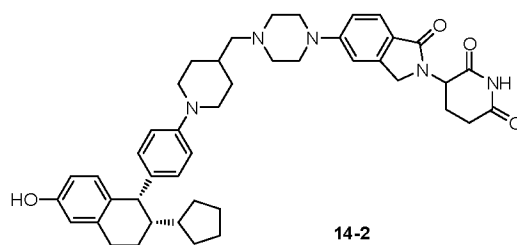
#### Примеры 14-1 и 14-2

3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-2-циклопентил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион 14 (смесь диастереомеров 1:1)

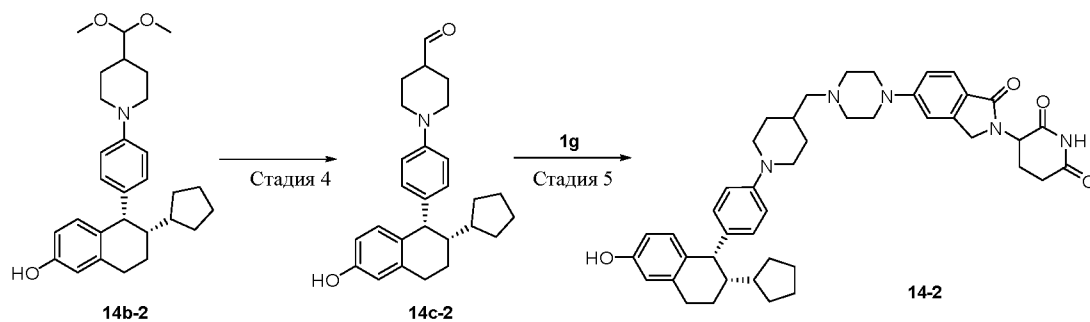
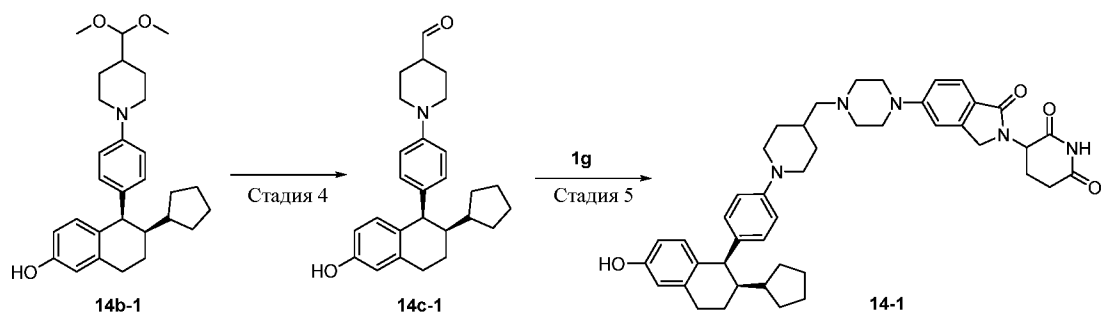
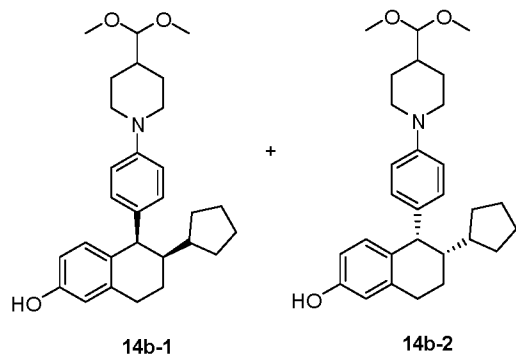
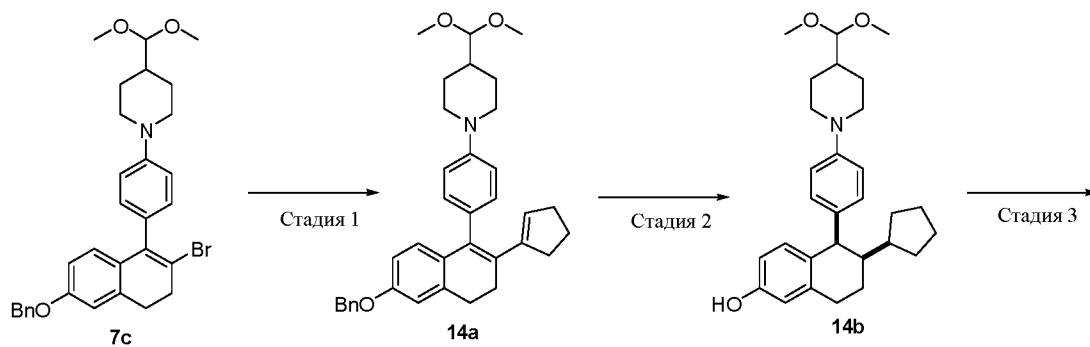
3-(5-(4-((1-(4-((1S,2S)-2-циклопентил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион 14-2 (смесь диастереомеров 1:1)



14-1



14-2



## Стадия 1

1-(4-(6-(бензилокси)-2-(циклопент-1-ен-1-ил)-3,4-дигидронафталин-1-ил)фенил)-4-(диметоксиметил)пиперидин 14a

Соединение 7c (250 мг, 0,46 ммоль) и сложный pinaколовый эфир циклопентен-1-бороновой кислоты (135 мг, 0,56 ммоль) добавляли к 6 мл смешанного растворителя 1,4-диоксана и воды (V/V = 5/1) и добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (53 мг, 0,046 ммоль) и карбонат натрия (100 мг, 0,94 ммоль). Смесь оставляли реагировать при 80 °C в течение 2 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток растворяли в этилацетате (30 мл) и промывали раствор насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл × 3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов А с получением указанного в заголовке соединения 14a (110 мг, выход 45%).

MS m/z (ESI): 536,3[M+1].

## Стадия 2

(5,6)-цис-6-циклопентил-5-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол 14b

Соединение 14a (110 мг, 0,21 ммоль) добавляли к метанолу (10 мл) и добавляли гидроксид палладия на углеводе (100 мг, 20 мас.%). Смесь оставляли реагировать в атмосфере водорода в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 14b (80 мг, выход 85%).

MS m/z (ESI): 450,2[M+1].

## Стадия 3

(5R,6R)-6-циклопентил-5-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол 14b-1

(5S,6S)-6-циклопентил-5-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол 14b-2

Соединение 14b (80 мг, 0,18 ммоль) разделяли с помощью препаративной хиральной хроматографии (условия разрешения: колонка: CHIRALPAK IE, 20 мм × 250 мм, 5 мкм; подвижные фазы: А: н-гексан, В: этанол (+ 20 ммоль NH<sub>3</sub>), А: 80%, В: 20%) на указанные в заголовке соединения 14b-1 (20 мг) и 14b-2 (20 мг).

14b-1

MS m/z (ESI): 450,2[M+1].

Метод анализа хиральной HPLC: время удерживания 8,12 мин, хиральная чистота: 100% (колонка: CHIRALPAK IE A: н-гексан, В: EtOH (+ 0,1% DEA), А: 80%, В: 20%).

14b-2

MS m/z (ESI): 450,2[M+1].

Метод анализа хиральной HPLC: время удерживания 6,61 мин, хиральная чистота: 100% (колонка: CHIRALPAK IE A: н-гексан, В: EtOH (+ 0,1% DEA), А: 80%, В: 20%).

#### Стадия 4

1-(4-((1R,2R)-2-циклопентил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 14c-1

1-(4-((1S,2S)-2-циклопентил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 14c-2

Соединение 14b-1 (20 мг, 0,044 моль) растворяли в тетрагидрофуране (1,5 мл) и добавляли разбавленную серную кислоту (2 М, 0,06 мл, 0,12 ммоль). Смесь оставляли реагировать при 60 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (8 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 14c-1 (18 мг, выход 100%).

MS m/z (ESI): 404,3[M+1].

Соединение 14b-2 (20 мг, 0,044 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (1,5 мл) и добавляли разбавленную серную кислоту (2 М, 0,06 мл, 0,12 ммоль). Смесь оставляли реагировать при 60 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (8 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 14c-2 (18 мг, выход 100%).

MS m/z (ESI): 404,3[M+1].

#### Стадия 5

3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-2-циклопентил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион 14 (смесь диастереомеров 1:1)

3-(5-(4-(((1-(4-((1S,2S)-2-циклопентил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион 14-2 (смесь диастереомеров 1:1)

Соединение 1g (30 мг, 0,082 ммоль) добавляли к 5 мл смешанного растворителя дихлорметану и метанолу (V/V = 4/1) и добавляли ацетат натрия (100 мг, 1,22 ммоль). Через 10 мин реакции добавляли соединение 14с-1 (18 мг, 0,044 ммоль). Через 15 мин реакции добавляли триацетоксиборгидрид натрия (20 мг, 0,094 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Gilson GX281; колонка: SharpSil-T; система элюирования: 10 mM бикарбоната аммония, 60% воды, 40% ацетонитрила) с получением указанного в заголовке соединения 14-1 (23 мг, смесь диастереомеров 1:1, выход 47%).

MS m/z (ESI): 716,5[M+1].

<sup>1</sup>H NMR (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,95 (bs, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,12-7,02 (m, 2H), 6,82, 6,77 (dd, 4H), 6,62 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,42-6,40 (m, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 3,94 (d, 1H), 3,66-3,55 (m, 2H), 3,39-3,21 (m, 8H), 2,96-2,90 (m, 3H), 2,63-2,54 (m, 4H), 2,41-2,33 (m, 1H), 2,22 (d, 2H), 2,07-1,92 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,73-1,44 (m, 7H), 1,33-1,15 (m, 5H), 1,10-1,00 (m, 1H).

Соединение 1g (30 мг, 0,082 ммоль) добавляли к 5 мл смешанного растворителя дихлорметану и метанолу (V/V = 4/1) и добавляли ацетат натрия (100 мг, 1,22 ммоль). Через 10 мин реакции добавляли соединение 14с-2 (18 мг, 0,044 ммоль). Через 15 мин реакции добавляли триацетоксиборгидрид натрия (20 мг, 0,094 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Gilson GX281; колонка: SharpSil-T; система элюирования: 10 mM бикарбоната аммония, 60% воды, 40% ацетонитрила) с получением указанного в заголовке соединения 14-2 (2 мг, смесь диастереомеров 1:1, выход 6%).

MS m/z (ESI): 716,4[M+1].

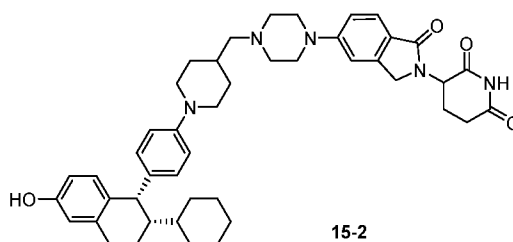
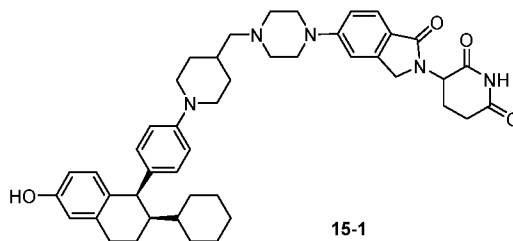
<sup>1</sup>H NMR (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,95 (bs, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,12-7,02 (m, 2H), 6,82, 6,77 (dd, 4H), 6,62 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,42-6,40 (m, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 3,94 (d, 1H), 3,66-3,55 (m, 2H), 3,39-3,21 (m, 8H), 2,96-2,90 (m, 3H), 2,63-2,54 (m, 4H), 2,41-2,33 (m, 1H), 2,22 (d, 2H), 2,07-1,92 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,73-1,44 (m, 7H), 1,33-1,15 (m, 5H), 1,10-1,00 (m, 1H).

#### Примеры 15-1 и 15-2

3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-2-циклогексил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-

ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 15-1 (смесь диастереомеров 1:1)

3-(5-(4-((1-(4-((1S,2S)-2-циклогексил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 15-2 (смесь диастереомеров 1:1)



Используя схемы синтеза примеров 14-1 и 14-2, в которых вместо исходного вещества сложного пинаколового эфира циклопентен-1-бороновой кислоты со стадии 1 использовали сложный пинаколовый эфир циклогексен-1-бороновой кислоты, получали указанные в заголовке соединения 15-1 (30 мг, смесь диастереомеров 1:1) и 15-2 (30 мг, смесь диастереомеров 1:1).

15-1

MS m/z (ESI): 730,4[M+1].

$^1\text{H NMR}$  (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,94 (bs, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,11-7,01 (m, 2H), 6,87-6,73 (m, 4H), 6,60 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,41-6,39 (m, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 4,05 (d, 1H), 3,63 (t, 2H), 3,37-3,22 (m, 6H), 2,94-2,81 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 3H), 2,42-2,29 (m, 1H), 2,27-2,15 (m, 2H), 2,12-2,03 (m, 1H), 2,02-1,87 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,74-1,61 (m, 3H), 1,60-1,41 (m, 5H), 1,30-0,70 (m, 10H).

15-2

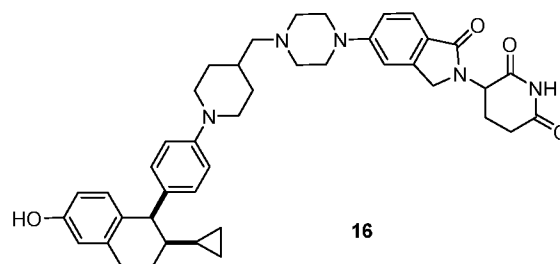
MS m/z (ESI): 730,4[M+1].

$^1\text{H NMR}$  (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,94 (bs, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,11-7,01 (m, 2H), 6,87-6,73 (m, 4H), 6,60 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,41-6,39 (m, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 4,05 (d, 1H), 3,63 (t, 2H), 3,37-3,22 (m, 6H), 2,94-2,81 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 3H), 2,42-2,29 (m, 1H), 2,27-2,15 (m, 2H), 2,12-2,03 (m, 1H), 2,02-1,87 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,75-1,61 (m, 3H), 1,61-1,41 (m, 5H), 1,30-0,70 (m, 10H).



## Пример 16

3-(5-(4-((1-(4-((1,2)-цис-2-циклопропил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 16



Используя схему синтеза примера 7, в которой вместо исходного вещества 3,6-дигидро-2H-пиран-4-бороновой кислоты со стадии 4 использовали циклопропилбороновую кислоту, получали указанное в заголовке соединение 16 (13 мг).

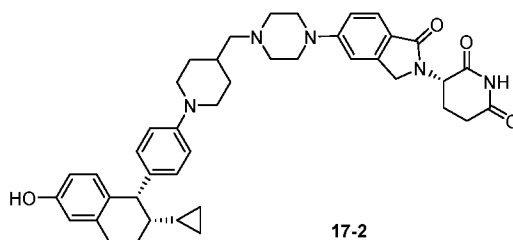
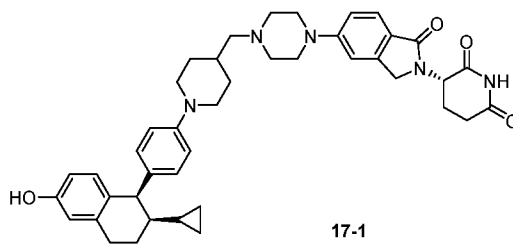
MS m/z (ESI): 688,3[M+1].

<sup>1</sup>H NMR (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,94 (bs, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,84-6,73 (m, 4H), 6,62 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,43-6,01 (m, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 3,96 (d, 1H), 3,63-3,56 (m, 2H), 3,37-3,22 (m, 6H), 2,94-2,77 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,64-2,53 (m, 3H), 2,50-2,45 (m, 2H), 2,42-2,29 (m, 1H), 2,27-2,15 (m, 2H), 2,04-1,91 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,71-1,57 (m, 3H), 1,33-1,13 (m, 2H), 1,01-0,91 (m, 1H), 0,44-0,37 (m, 1H), 0,35-0,29 (m, 1H), 0,27-0,19 (m, 1H), 0,10-0,01 (m, 2H).

## Примеры 17-1 и 17-2

(S)-3-(5-(4-((1-(4-(((1R,2R)-2-циклопропил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил))пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 17-1

(S)-3-(5-(4-((1-(4-(((1S,2S)-2-циклопропил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил))пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 17-2



Используя схемы синтеза примеров 14-1 и 14-2, в которых вместо исходного вещества сложного пинаколового эфира циклопентен-1-бороновой кислоты со стадии 1 использовали циклопропилбороновую кислоту и вместо исходного вещества 1g со стадии 5 использовали 5h, получали указанные в заголовке соединения 17-1 (70 мг) и 17-2 (80 мг).

17-1

MS m/z (ESI): 688,3[M+1].

<sup>1</sup>H NMR (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,94 (bs, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,84-6,73 (m, 4H), 6,62 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,43-6,01 (m, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 3,96 (d, 1H), 3,63-3,56 (m, 2H), 3,37-3,22 (m, 6H), 2,94-2,77 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,64-2,53 (m, 3H), 2,50-2,45 (m, 2H), 2,42-2,29 (m, 1H), 2,27-2,15 (m, 2H), 2,04-1,91 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,71-1,57 (m, 3H), 1,33-1,13 (m, 2H), 1,01-0,91 (m, 1H), 0,44-0,37 (m, 1H), 0,37-0,29 (m, 1H), 0,27-0,19 (m, 1H), 0,10-0,01 (m, 2H).

17-2

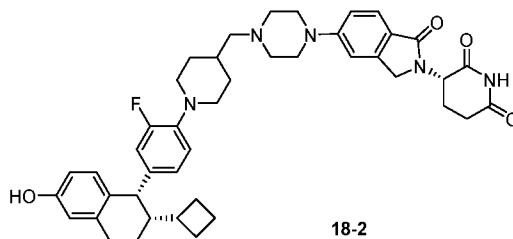
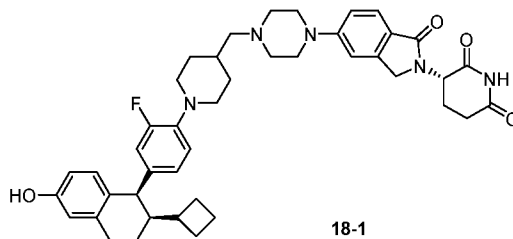
MS m/z (ESI): 688,3[M+1].

<sup>1</sup>H NMR (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,94 (bs, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,84-6,73 (m, 4H), 6,62 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,43-6,01 (m, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 3,96 (d, 1H), 3,63-3,56 (m, 2H), 3,37-3,22 (m, 6H), 2,94-2,77 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,64-2,53 (m, 3H), 2,50-2,45 (m, 2H), 2,42-2,29 (m, 1H), 2,27-2,15 (m, 2H), 2,04-1,91 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,71-1,57 (m, 3H), 1,33-1,13 (m, 2H), 1,01-0,91 (m, 1H), 0,44-0,37 (m, 1H), 0,35-0,29 (m, 1H), 0,27-0,19 (m, 1H), 0,10-0,01 (m, 2H).

#### Примеры 18-1 и 18-2

(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-2-циклобутил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 18-1

(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1S,2S)-2-циклобутил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 18-2



Используя схему синтеза примера 13-1, в которой вместо исходного вещества 7с со стадии 1 использовали 3l, получали указанное в заголовке соединение 18-1 (13 мг).

Используя схему синтеза примера 13-2, в которой вместо исходного вещества 7с со стадии 1 использовали 3l и вместо исходного вещества стадии 5 использовали 5h, получали указанное в заголовке соединение 18-2 (10 мг).

18-1

MS m/z (ESI): 720,4[M+1].

<sup>1</sup>H NMR (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,95 (bs, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,12-7,01 (m, 2H), 6,89 (t, 1H), 6,63 (d, 2H), 6,57-6,41 (m, 3H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 3,95 (d, 1H), 3,39-3,24 (m, 10H), 2,96-2,69 (m, 3H), 2,67-2,56 (m, 3H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,24 (bs, 2H), 2,13-2,05 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,91-1,57 (m, 9H), 1,56-1,46(m, 1H), 1,35-1,17 (m, 4H).

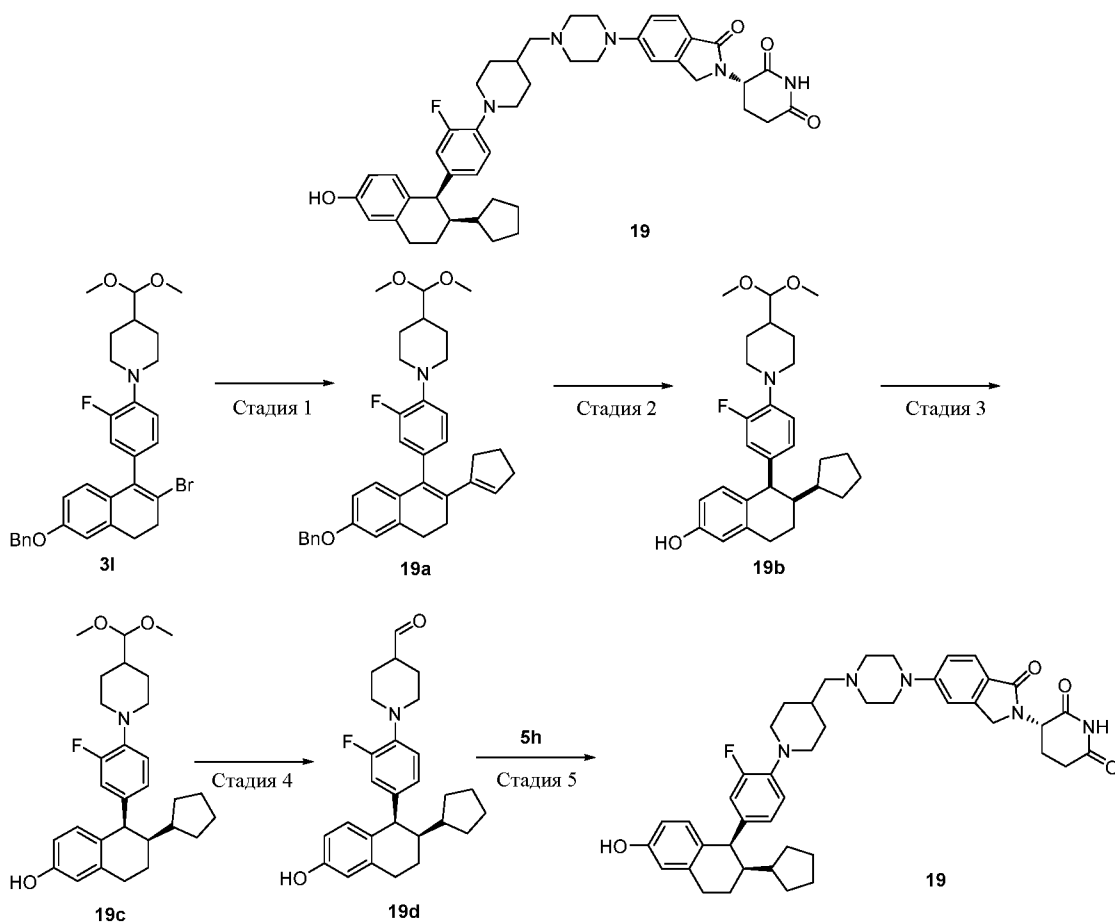
18-2

MS m/z (ESI): 720,4[M+1].

<sup>1</sup>H NMR (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,95 (bs, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,12-7,01 (m, 2H), 6,89 (t, 1H), 6,63 (d, 2H), 6,57-6,41 (m, 3H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 3,95 (d, 1H), 3,39-3,24 (m, 10H), 2,96-2,69 (m, 3H), 2,67-2,56 (m, 3H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,24 (bs, 2H), 2,13-2,05 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,91-1,57 (m, 9H), 1,56-1,46(m, 1H), 1,35-1,17 (m, 4H).

### Пример 19

(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-2-циклопентил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 19



### Стадия 1

1-(4-(6-(бензилокси)-2-(циклопент-1-ен-1-ил)-3,4-дигидронафталин-1-ил)-2-фторфенил)-4-(диметоксиметил)пиперидин 19a

Соединение 31 (300 мг, 0,53 ммоль), сложный пинаколовый эфир циклопентен-1-бороновой кислоты (309 мг, 1,3 ммоль, Shanghai Bide Pharmatech Ltd.), тетраакс(трифенилфосфин)палладий (0) (62 мг, 0,05 моль) и карбонат натрия (169 мг, 1,6 ммоль) добавляли к 6 мл смешанного растворителя 1,4-диоксана и воды (V/V = 5/1). Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 4 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (25 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 19a (220 мг, выход 75%).

MS m/z (ESI): 554,3[M+1].

### Стадия 2

(5,6)-цис-6-циклопентил-5-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)-3-фторфенилфенил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол 19b

Соединение 19a (220 мг, 0,40 ммоль) растворяли в 12 мл смешанного растворителя метанола и тетрагидрофурана (V/V = 5/1) и добавляли палладий на углеводе (97 мг, 10 мас.%). Смесь оставляли реагировать при 50 °С в течение 24 часов и при 80 °С в течение 2 часов в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 19b (180 мг, неочищенный продукт). Продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

MS m/z (ESI): 468,2[M+1].

### Стадия 3

(5R,6R)-цис-6-циклопентил-5-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)-3-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол 19c

Соединение 19b (180 мг, 0,34 ммоль) разделяли с помощью препаративной хиральной хроматографии (условия разрешения: колонка: CHIRALPAK IE, 20 мм × 250 мм, 5 мкм; подвижные фазы: А: н-гексан, В: этанол (+ 20 ммоль NH<sub>3</sub>), А: 80%, В: 20%) с получением указанного в заголовке соединения 19c (70 мг).

MS m/z (ESI): 468,2[M+1].

Метод анализа хиральной HPLC: время удерживания 16,12 мин, хиральная чистота: 100% (колонка: CHIRALPAK IE А: н-гексан, В: EtOH (+ 0,1% DEA), А: 80%, В: 20%).

### Стадия 4

1-(4-((1R,2R)-2-циклопентил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-карбальдегид 19d

Соединение 19c (70 мг, 0,15 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (1 мл) и добавляли разбавленную серную кислоту (2 М, 1 мл, 2 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 19d (63 мг, выход 100%).

MS m/z (ESI): 422,2[M+1].

### Стадия 5

(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-2-циклопентил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 19

Соединение 5h (112 мг, 0,22 ммоль) растворяли в 2,5 мл смешанного растворителя дихлорметана и метанола (V/V = 1/4) и добавляли ацетат натрия (56 мг, 0,68 ммоль). Через

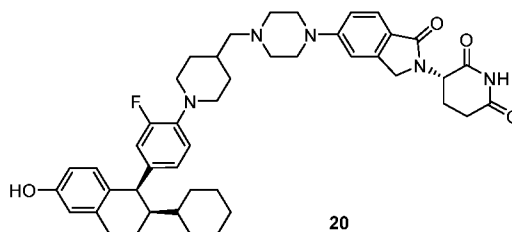
10 мин реакции добавляли соединение 19d (63 мг, 0,15 ммоль). Через 15 мин реакции добавляли триацетоксиборгидрид натрия (96 мг, 0,45 ммоль). Смесь оставляли реагировать в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (прибор: Waters 2545; колонка: Sharpsil-T; система элюирования: 10 mM бикарбоната аммония, 60% воды, 40% ацетонитрила) с получением указанного в заголовке соединения 19 (50 мг, выход 45%).

MS m/z (ESI): 734,3[M+1].

$^1\text{H NMR}$  (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,94 (bs, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,11-7,01 (m, 2H), 6,88 (t, 1H), 6,78-6,72 (m, 1H), 6,66-6,58 (m, 2H), 6,51 (d, 1H), 6,42-6,40 (m, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 4,00 (d, 1H), 3,37-3,22 (m, 10H), 2,95-2,83 (m, 2H), 2,79-2,69 (m, 1H), 2,64-2,54 (m, 3H), 2,41-2,31 (m, 1H), 2,26-2,16 (m, 2H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 2H), 1,71-1,62 (m, 2H), 1,61-1,43 (m, 5H), 1,37-1,16 (m, 6H), 1,08-0,98 (m, 1H).

#### Пример 20

(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-2-циклогексил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 20



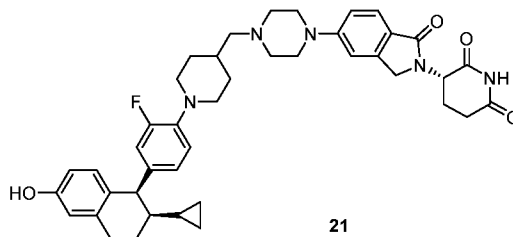
Используя схему синтеза примера 19, в которой вместо сложного исходного вещества сложного пинаколового эфира циклопентен-1-бороновой кислоты со стадии 1 использовали сложный пинаколовый эфир циклогексен-1-бороновой кислоты, получали указанное в заголовке соединение 20 (50 мг).

MS m/z (ESI): 748,4[M+1].

$^1\text{H NMR}$  (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,94 (bs, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,11-7,01 (m, 2H), 6,88 (t, 1H), 6,72-6,68 (m, 1H), 6,66-6,60 (m, 2H), 6,51 (d, 1H), 6,43-6,40 (m, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 4,11 (d, 1H), 3,37-3,22 (m, 8H), 2,95-2,83 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,64-2,54 (m, 3H), 2,41-2,31 (m, 2H), 2,26-2,16 (m, 2H), 2,12-2,03 (m, 1H), 2,01-1,91 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 2H), 1,76-1,63 (m, 3H), 1,49-1,38 (m, 2H), 1,61-1,41 (m, 4H), 1,18-1,05 (m, 2H), 1,05-0,92 (m, 3H), 0,83-0,70 (m, 2H).

#### Пример 21

(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-2-циклопропил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-2-фторфенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 21



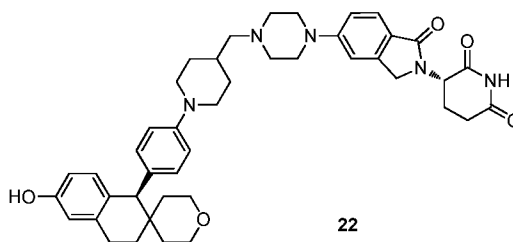
Используя схему синтеза примера 19, в которой вместо сложного исходного вещества сложного пинаколатового эфира циклопентен-1-бороновой кислоты со стадии 1 использовали циклопропилбороновую кислоту, получали указанное в заголовке соединение 21 (50 мг).

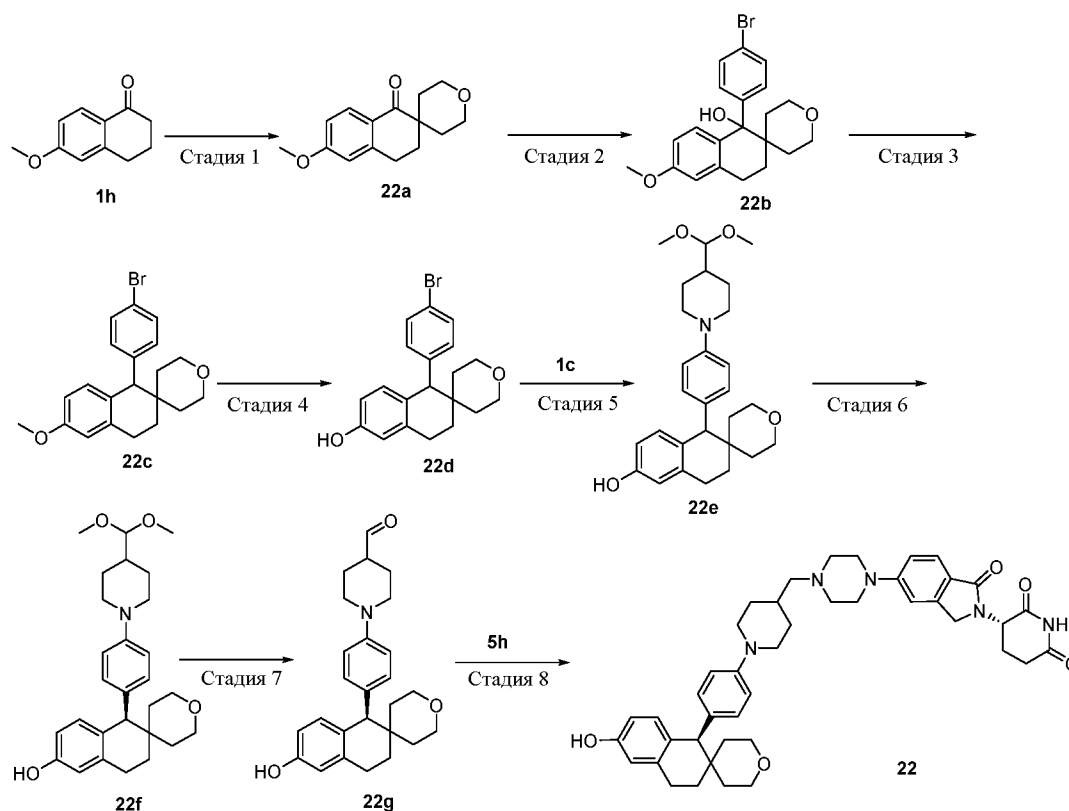
MS m/z (ESI): 706,3[M+1].

<sup>1</sup>H NMR (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,94 (bs, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,89 (t, 1H), 6,74-6,69 (m, 1H), 6,66-6,60 (m, 2H), 6,51 (d, 1H), 6,43-6,41 (m, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 4,02 (d, 1H), 3,37-3,22 (m, 8H), 2,94-2,77 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,64-2,53 (m, 3H), 2,42-2,29 (m, 1H), 2,27-2,15 (m, 2H), 2,04-1,91 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,71-1,54 (m, 3H), 1,31-1,18 (m, 4H), 1,05-0,95 (m, 1H), 0,45-0,31 (m, 2H), 0,28-0,21 (m, 1H), 0,11-0,00 (m, 2H).

### Пример 22

(S)-3-(5-(4-((1-(4-((R)-6-гидрокси-2',3,3',4,5',6'-гексагидро-1H-спиро[нафталин-2,4'-пиран]-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 22





## Стадия 1

6-метокси-2',3,3',4,5',6'-гексагидро-1H-спиро[нафталин-2,4'-пиран]-1-он 22a

К толуолу (100 мл) добавляли соединение 1 ч. (5 г, 28,4 ммоль), 1-бром-2-(2-бромэтокси)этан (7,24 г, 31,2 ммоль, Accela ChemBio (Shanghai) Co., Ltd.) и трет-бутоксид калия (9,55 г, 85,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 130 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов А с получением указанного в заголовке соединения 22a (2,68 г, выход 38%).

MS m/z (ESI): 247,2[M+1].

## Стадия 2

1-(4-бромфенил)-6-метокси-2',3,3',4,5',6'-гексагидро-1H-спиро[нафталин-2,4'-пиран]-1-ол 22b

1,4-дибромбензол (3,40 г, 14,4 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (40 мл) и охлаждали раствор до -78 °С в атмосфере азота. По каплям добавляли н-бутиллитий (2,5 М, 5,7 мл, 14,3 ммоль). После добавления по каплям смесь оставляли реагировать при -78 °С в течение 30 мин. По каплям добавляли раствор соединения 22a (2,68 г, 10,9 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и оставляли смесь реагировать при -78 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, гасили добавлением по каплям насыщенного водного раствора хлорида аммония (10 мл) и экстрагировали этилацетатом



(30 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов А с получением указанного в заголовке соединения 22b (2,3 г, выход 52%).

#### Стадия 3

1-(4-бромфенил)-6-метокси-2',3,3',4,5',6'-гексагидро-1H-спиро[нафталин-2,4'-пиран]  
22c

Соединение 22b (2,3 г, 5,7 ммоль) растворяли в дихлорметане (40 мл) и добавляли триэтилсилан (1,32 г, 11,4 ммоль). Смесь охлаждали на ледяной бане и по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (650 мг, 5,7 ммоль). Через 1 ч. реакции на ледяной бане добавляли дополнительную трифторуксусную кислоту (460 мг, 4 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакцию гасили насыщенным бикарбонатом натрия (20 мл) и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов А с получением указанного в заголовке соединения 22c (2 г, выход 90%).

MS m/z (ESI): 389,1[M+1].

#### Стадия 4

1-(4-бромфенил)-2',3,3',4,5',6'-гексагидро-1H-спиро[нафталин-2,4'-пиран]-6-ол 22d

Соединение 22c (1,8 г, 4,6 ммоль) растворяли в дихлорметане (40 мл) и охлаждали раствор на ледяной бане. По каплям добавляли трибромид бора (1 М, 7 мл, 7 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли дополнительный трибромид бора (3 мл, 3 ммоль) и реакция продолжалась при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Реакцию гасили путем добавления по каплям насыщенного раствора бикарбоната натрия (20 мл), и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 22d (1,3 г, выход 75%).

#### Стадия 5

1-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)-2',3,3',4,5',6'-гексагидро-1H-спиро[нафталин-2,4'-пиран]-6-ол 22e

Соединение 22d (500 мг, 1,3 ммоль) и соединение 1c (320 мг, 2 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (3 мл) и добавляли трет-бутоксид натрия (258 мг, 2,7 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропокси-1,1'-бифенил(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) (BrettPhos Pd G3, 121 мг, 0,13 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 16 ч. в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 22e (277 мг, выход 46%).

MS m/z (ESI): 452,3[M+1].

#### Стадия 6

(R)-1-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)-2',3,3',4,5',6'-гексагидро-1H-спиро[нафталин-2,4'-пиран]-6-ол 22f

Соединение 22e (277 мг, 0,61 ммоль) разделяли с помощью препаративной хиральной хроматографии (условия разрешения: колонка: CHIRALPAK IG, 250 мм × 20 мм, 5 мкм; подвижные фазы: А: н-гексан, В: этанол (+ 20 ммоль NH<sub>3</sub>), А: 70%, В: 30%) с получением указанного в заголовке соединения 22f (80 мг).

MS m/z (ESI): 452,3[M+1].

Метод анализа хиральной HPLC: время удерживания 8,11 мин, хиральная чистота: 100% (колонка: CHIRALPAK IG А: н-гексан, В: этанол (+ 0,1% диэтиламин), А: 60%, В: 40%).

#### Стадия 7

(R)-1-(4-(6-гидрокси-2',3,3',4,5',6'-гексагидро-1H-спиро[нафталин-2,4'-пиран]-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 22g

Соединение 22f (80 мг, 0,18 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли разбавленную серную кислоту (2 М, 0,25 мл, 0,5 ммоль). Смесь оставляли реагировать при 70 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали, нейтрализовали насыщенным бикарбонатом натрия (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 22g (70 мг, выход 70%).

MS m/z (ESI): 406,2[M+1].

#### Стадия 8

(S)-3-(5-(4-((1-(4-((R)-6-гидрокси-2',3,3',4,5',6'-гексагидро-1H-спиро[нафталин-2,4'-пиран]-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-

## ил)пиперидин-2,6-дион 22

Соединение 5h (63 мг, 0,13 ммоль) добавляли к 5 мл смешанного растворителя дихлорметана и метанола (V/V = 4/1) и добавляли ацетат натрия (71 мг, 0,87 ммоль). Через 10 мин реакции добавляли соединение 22g (70 мг, 0,17 ммоль). Через 15 мин реакции добавляли триацетоксиборгидрид натрия (73 мг, 0,34 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Waters 2767-SQ Detecor2; система элюирования: 10 mM бикарбоната аммония, 60% воды, 40% ацетонитрила) с получением указанного в заголовке соединения 22 (30 мг, выход 24%).

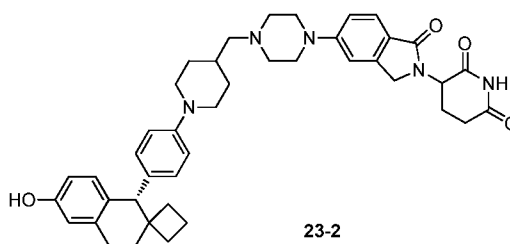
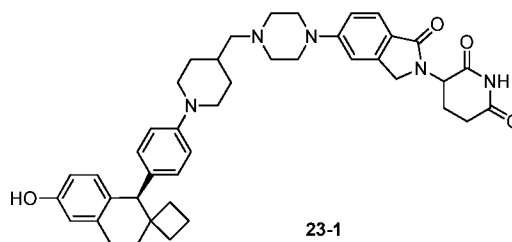
MS m/z (ESI): 718,4[M+1].

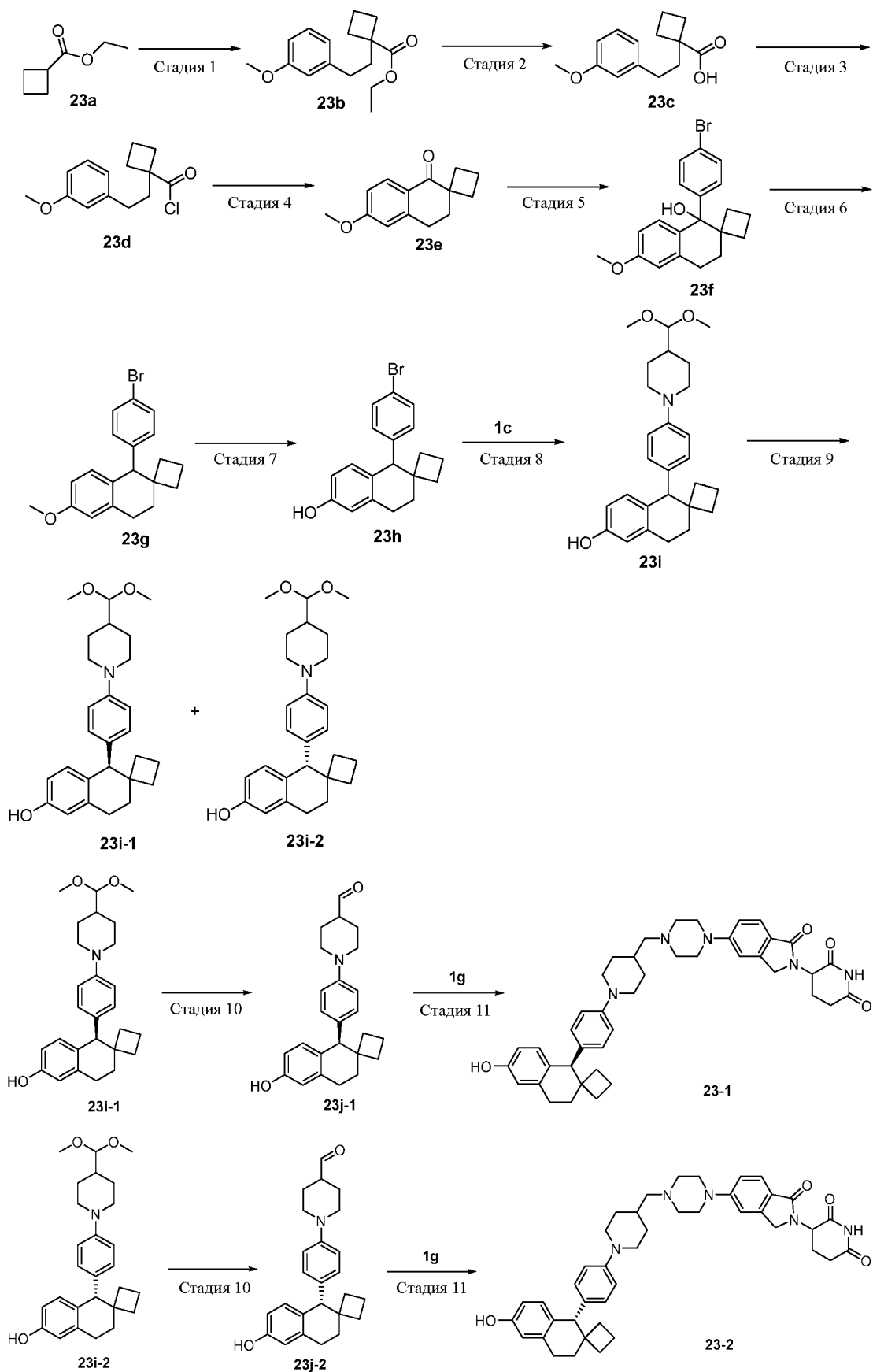
$^1\text{H NMR}$  (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,95 (bs, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,06 (brs, 2H), 6,79 (brs, 4H), 6,62 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,44 (d, 1H), 5,07-5,3 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 3,67-3,35 (m, 10H), 3,29-3,27 (m, 2H), 2,94-2,87 (m, 1H), 2,82-2,68 (m, 2H), 2,61-2,52 (m, 5H), 2,41-2,33 (m, 2H), 2,22-2,21 (m, 2H), 1,98-1,95 (m, 1H), 1,71-1,66 (m, 5H), 1,39-1,33 (m, 3H), 1,25-1,16 (m, 3H).

## Примеры 23-1 и 23-2

3-(5-(4-((1-(4-((R)-6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклобутан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил) пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 23-1 (смесь диастереомеров 1:1)

3-(5-(4-((1-(4-((S)-6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклобутан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил) пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 23-2 (смесь диастереомеров 1:1)





## Стадия 1

Этил-1-(3-метоксифенетил)циклобутан-1-карбоксилат 23b

К тетрагидрофурану (20 мл) добавляли диизопропиламид лития (2 М в

тетрагидрофуране, 5,1 мл, 10,2 ммоль) и охлаждали раствор до  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота. По каплям добавляли раствор этилциклобутанкарбоксилата 23а (1 г, 7,8 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). После добавления по каплям смесь нагревали до  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Через 15 мин реакции смесь снова охлаждали до  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  и по каплям медленно добавляли раствор 1-(2-бромэтил)-3-метоксибензола (2,5 г, 11,6 ммоль, Shanghai Titan Scientific Co., Ltd.) в тетрагидрофуране (5 мл). После добавления по каплям смесь медленно нагревали до комнатной температуры и оставляли реагировать в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (30 мл  $\times$  3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 23b (215 мг, выход 63%).

$^1\text{H NMR}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,25-7,18 (m, 1H), 6,82-6,72 (m, 3H), 4,19 (q, 2H), 3,83 (m, 3H), 2,55-2,42 (m, 4H), 2,14-2,07 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 4H), 1,31 (t, 3H).

#### Стадия 2

##### 1-(3-метоксифенетил)циклобутан-1-карбоновая кислота 23c

Соединение 23b (1,3 г, 5 ммоль) добавляли к 12 мл смешанного растворителя тетрагидрофурана и воды ( $V/V = 5/1$ ) и добавляли моногидрат гидроксида лития (600 мг, 14,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали при  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток добавляли к воде (10 мл), и раствор доводили до pH 4 разбавленной соляной кислотой (1 М) и экстрагировали этилацетатом (10 мл  $\times$  3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 23c (900 мг, выход 77%).

MS m/z (ESI): 233,1[M-1].

#### Стадия 3

##### 1-(3-метоксифенетил)циклобутанкарбонилхлорид 23d

Соединение 23c (900 мг, 3,8 ммоль) добавляли к дихлорметану (35 мл) и оксалилхлориду (975 мг, 7,7 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 16 ч. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя с получением указанного в заголовке соединения 23d (970 мг, выход 100%). Продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

#### Стадия 4

## 6'-метокси-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-1'-он 23e

Соединение 23d (800 мг, 3,2 ммоль) добавляли к 1,2-дихлорэтану (20 мл) и добавляли трихлорид алюминия (60 мг, 0,45 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию гасили ледяной водой. Органическую фазу отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 23e (570 мг, выход 83%).

MS m/z (ESI): 217,1[M+1].

## Стадия 5

## 1'-(4-бромфенил)-6'-метокси-3',4'-дигидро-1'H-спиро [циклобутан-1,2'-нафталин]-1'-ол 23f

1,4-дибромбензол (565 мг, 2,4 ммоль, Shanghai Titan Scientific Co., Ltd.) добавляли к тетрагидрофурану (7,5 мл) и раствор охлаждали до -78 °С в атмосфере азота. По каплям добавляли н-бутиллитий (2,5 М, 1,0 мл, 2,5 ммоль). После добавления по каплям смесь оставляли реагировать при -78 °С в течение 30 мин. По каплям добавляли раствор соединения 23e (470 мг, 2,2 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). После добавления по каплям смесь оставляли реагировать при -78 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 23f (730 мг, выход 89%).

MS m/z (ESI): 354,0[M-18].

## Стадия 6

## 1'-(4-бромфенил)-6'-метокси-3',4'-дигидро-1'H-спиро [циклобутан-1,2'-нафталин] 23g

Соединение 23f (730 мг, 2 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) и добавляли триэтилсилан (455 мг, 3,9 ммоль). Смесь охлаждали на ледяной бане и по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (245 мг, 2,2 ммоль). Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и перемешивали в течение 10 мин. Реакцию гасили насыщенным бикарбонатом натрия (10 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 23g (600 мг, неочищенный продукт). Продукт

непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

#### Стадия 7

1'-(4-бромфенил)-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклобутан-1,2'-нафталин]-6'-ол 23h

Соединение 23g (600 мг, 1,7 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) и по каплям добавляли трибромид бора (1 M, 1,7 мл, 1,7 ммоль) в условиях ледяной бани. Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию гасили медленным добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия (10 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 23h (180 мг, выход 31%).

MS m/z (ESI): 341,1[M-1].

#### Стадия 8

1'-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклобутан-1,2'-нафталин]-6'-ол 23i

Соединение 23h (180 мг, 0,52 ммоль), соединение 1c (130 мг, 0,82 ммоль), метансульфонато(2-дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропокси-1,1'-бифенил(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) (BrettPhos Pd G3, 48 мг, 0,05 ммоль) и трет-бутоксид натрия (101 мг, 1,1 ммоль) добавляли к 1,4-диоксану (7 мл). Реакционную смесь нагревали при 85 °С в течение 16 ч. в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов А с получением указанного в заголовке соединения 23i (180 мг, выход 80%).

MS m/z (ESI): 422,1[M+1].

#### Стадия 9

(R)-1'-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклобутан-1,2'-нафталин]-6'-ол 23i-1

(S)-1'-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклобутан-1,2'-нафталин]-6'-ол 23i-2

Соединение 23i (180 мг, 0,23 ммоль) разделяли с помощью препаративной хиральной хроматографии (условия разрешения: колонка: CHIRALPAK IG, 20 мм × 250 мм, 5 мкм; подвижные фазы: А: н-гексан, В: этанол (+ 20 ммоль NH<sub>3</sub>), А: 70%, В: 30%) на указанные в заголовке соединения 23i-1 (47 мг) и 23i-2 (60 мг).

23i-1:

MS m/z (ESI): 422,3[M+1].

Метод анализа хиральной HPLC: время удерживания 18,66 мин, хиральная чистота: 100% (колонка: CHIRALPAK IG A: н-гексан, В: EtOH (+ 0,1% DEA), А: 30%, В: 70%).

23i-2:

MS m/z (ESI): 422,3[M+1].

Метод анализа хиральной HPLC: время удерживания 6,53 мин, хиральная чистота: 100% (колонка: CHIRALPAK IG A: н-гексан, В: EtOH (+ 0,1% DEA), А: 70%, В: 30%).

#### Стадия 10

(R)-1-(4-(6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[циклобутан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 23j-1

(S)-1-(4-(6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[циклобутан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 23j-2

Соединение 23i-1 (47 мг, 0,11 моль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли разбавленную серную кислоту (2 М, 0,15 мл, 0,3 ммоль). Смесь оставляли реагировать при 60 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 23j-1 (41 мг, выход 100%).

MS m/z (ESI): 376,2[M+1].

Соединение 23i-2 (60 мг, 0,14 моль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли разбавленную серную кислоту (2 М, 0,25 мл, 0,5 ммоль). Смесь оставляли реагировать при 60 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали, нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 23j-2 (53 мг, выход 99%).

MS m/z (ESI): 376,3[M+1].

#### Стадия 11

3-(5-(4-((1-(4-((R)-6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[циклобутан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил) пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 23-1 (смесь диастереомеров 1:1)

3-(5-(4-((1-(4-((S)-6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[циклобутан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил) пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-



## 2,6-дион 23-2 (смесь диастереомеров 1:1)

Соединение 1g (60 мг, 0,16 ммоль) добавляли к 5 мл смешанного раствора дихлорметана и метанола (V/V = 4/1) и добавляли ацетат натрия (98 мг, 1,2 ммоль). Через 10 мин реакции добавляли соединение 23j-1 (41 мг, 0,11 ммоль). Через 15 мин реакции добавляли триацетоксиборгидрид натрия (43 мг, 0,20 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Waters 2545; колонка: SharpSil-T; система элюирования: 10 mM бикарбоната аммония, 60% воды, 40% ацетонитрила) с получением указанного в заголовке соединения 23-1 (35 мг, смесь диастереомеров 1:1, выход 46%).

MS m/z (ESI): 688,4[M+1].

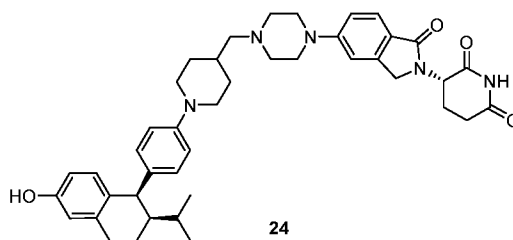
$^1\text{H NMR}$  (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,95 (bs, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,13-7,01 (m, 2H), 6,80, 6,79 (dd, 4H), 6,62 (d, 2H), 6,51 (d, 3H), 6,43-6,41 (m, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 3,81 (s, 1H), 3,64-3,55 (m, 2H), 3,39-3,24 (m, 8H), 2,96-2,69 (m, 3H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,22 (d, 2H), 2,08-1,93 (m, 2H), 1,91-1,73 (m, 6H), 1,72-1,56 (m, 3H), 1,30-1,13 (m, 3H).

Соединение 1g (69 мг, 0,19 ммоль) добавляли к 5 мл смешанного раствора дихлорметана и метанола (V/V = 4/1) и добавляли ацетат натрия (98 мг, 1,2 ммоль). Через 10 мин реакции добавляли соединение 23j-2 (53 мг, 0,14 ммоль). Через 15 мин реакции добавляли триацетоксиборгидрид натрия (53 мг, 0,25 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Waters 2545; колонка: SharpSil-T; система элюирования: 10 mM бикарбоната аммония, 60% воды, 40% ацетонитрила) с получением указанного в заголовке соединения 23-2 (43 мг, смесь диастереомеров 1:1, выход 44%).

MS m/z (ESI): 688,4[M+1].

$^1\text{H NMR}$  (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,95 (bs, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,13-7,01 (m, 2H), 6,80, 6,79 (dd, 4H), 6,62 (d, 2H), 6,51 (d, 3H), 6,43-6,41 (m, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 3,81 (s, 1H), 3,64-3,55 (m, 2H), 3,39-3,24 (m, 8H), 2,96-2,69 (m, 3H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,22 (d, 2H), 2,08-1,93 (m, 2H), 1,91-1,73 (m, 6H), 1,72-1,56 (m, 3H), 1,30-1,13 (m, 3H).

(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-изопропил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 24



С помощью схемы синтеза примера 14-1, в которой вместо сложного пинаколового эфира циклопентен-1-бороновой кислоты со стадии 1 использовали сложный пинаколовый эфир изопропенилбороновой кислоты и вместо исходного вещества 1g со стадии 5 использовали 5h, получали указанное в заголовке соединение 24.

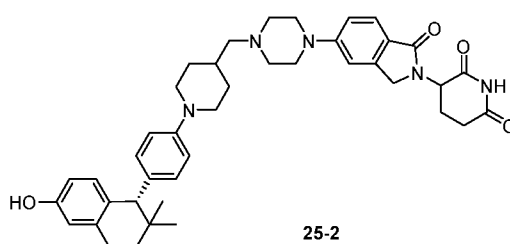
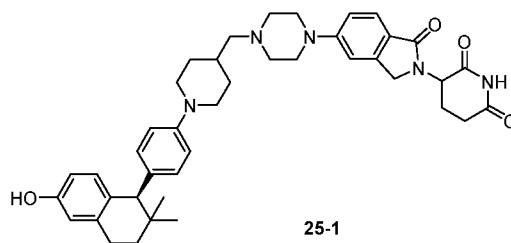
MS  $m/z$  (ESI): 690,4[M+1].

$^1\text{H}$  NMR (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,95 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,07-7,05 (m, 2H), 6,83, 6,77 (dd, 4H), 6,32 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,43-6,41 (m, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 4,04 (d, 1H), 3,61-3,58 (m, 2H), 3,30-3,27 (m, 5H), 2,94-2,86 (m, 3H), 2,75-2,69 (m, 2H), 2,62-2,55 (m, 3H), 2,49-2,35 (m, 1H), 2,22 (d, 2H), 2,03-1,94 (m, 2H), 1,80 (d, 2H), 1,76-1,67 (m, 2H), 1,54-1,47 (m, 2H), 1,21-1,16 (m, 2H), 1,03 (d, 3H), 0,86 (t, 1H), 0,63 (d, 3H).

#### Примеры 25-1 и 25-2

3-(5-(4-((1-(4-((R)-6-гидрокси-2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 25 (смесь диастереомеров 1:1)

3-(5-(4-((1-(4-((S)-6-гидрокси-2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 25-2 (смесь диастереомеров 1:1)



Используя схему синтеза примера 22, в которой вместо исходного вещества 1-бром-2-(2-бромэтокси)этана со стадии 1 использовали йодметан, на стадии 6 проводили препаративную хиральную хроматографию с получением двух энантиомеров, два энантиомера индивидуально подвергали следующей стадии и вместо исходного вещества 5h со стадии 8 использовали 1g, получали указанные в заголовке соединения 25-1 (20 мг, смесь диастереомеров 1:1) и 25-2 (20 мг, смесь диастереомеров 1:1).

25-1

MS m/z (ESI): 676,4[M+1].

<sup>1</sup>H NMR (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,95 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,11-7,01 (m, 2H), 6,80 (brs, 4H), 6,62-6,51 (m, 2H), 6,43-6,41 (m, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 3,60-3,57 (m, 2H), 3,50 (s, 1H), 3,35-3,22 (m, 8H), 2,98-2,54 (m, 6H), 2,45-2,43 (m, 1H), 2,23-2,20 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 1H), 1,95-1,75 (m, 2H), 1,74-1,52 (m, 2H), 1,45-1,30 (m, 1H), 1,25-1,10 (m, 2H), 0,91 (s, 3H), 0,66 (s, 3H).

25-2

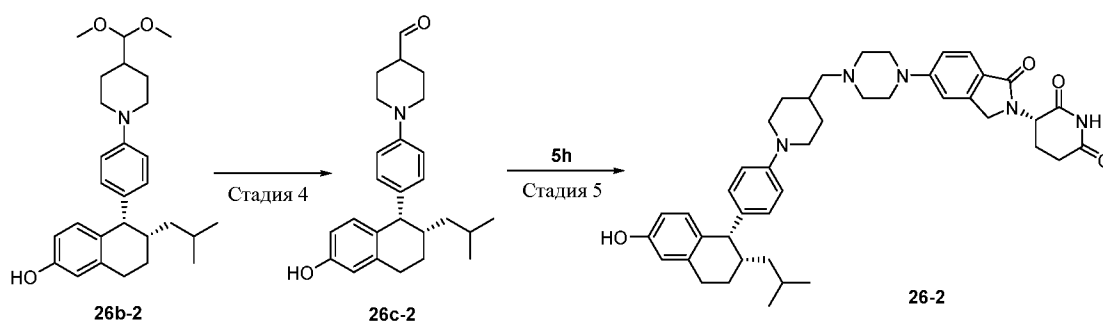
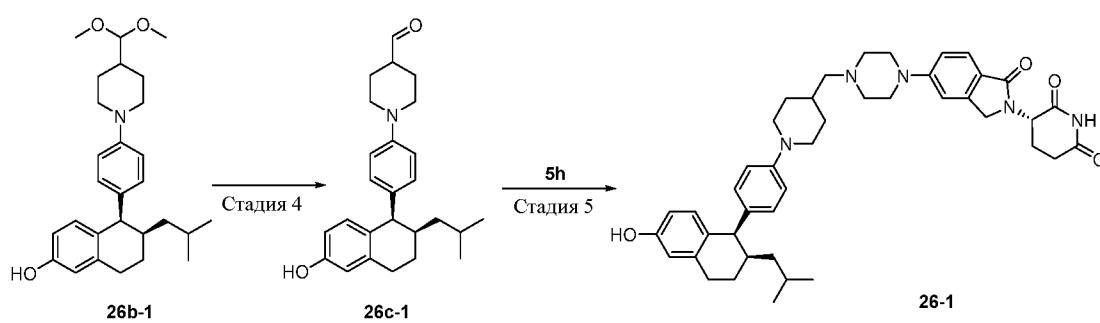
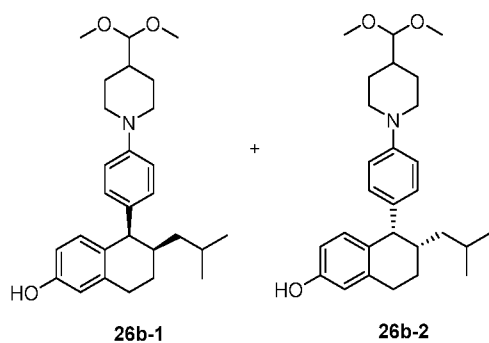
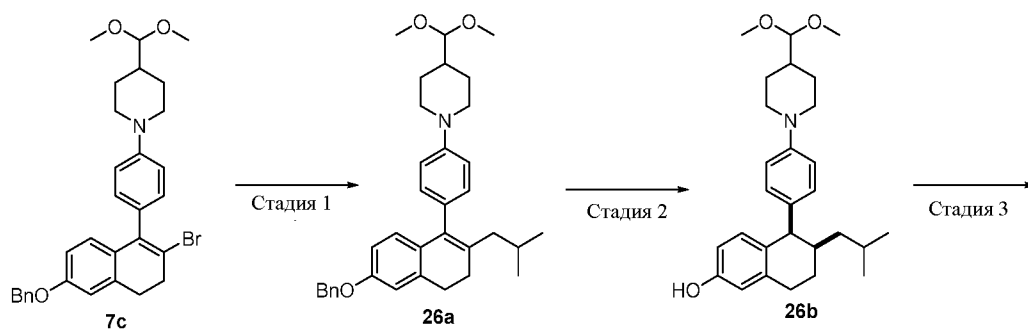
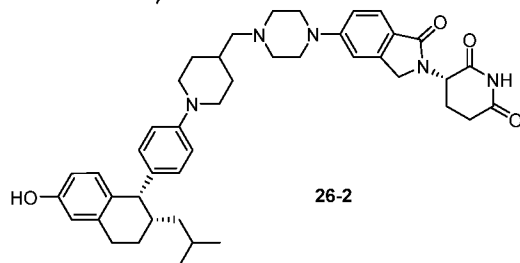
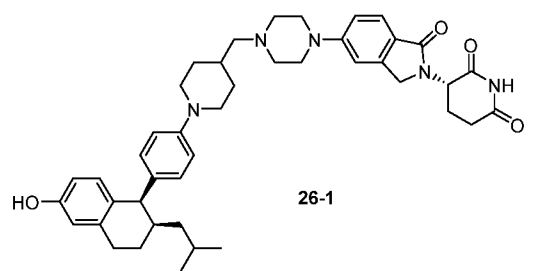
MS m/z (ESI): 676,4[M+1].

<sup>1</sup>H NMR (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,95 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,11-7,01 (m, 2H), 6,80 (brs, 4H), 6,62-6,51 (m, 2H), 6,43-6,41 (m, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 3,60-3,57 (m, 2H), 3,50 (s, 1H), 3,35-3,22 (m, 8H), 2,98-2,54 (m, 6H), 2,45-2,43 (m, 1H), 2,23-2,20 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 1H), 1,95-1,75 (m, 2H), 1,74-1,52 (m, 2H), 1,45-1,30 (m, 1H), 1,25-1,10 (m, 2H), 0,91 (s, 3H), 0,66 (s, 3H).

#### Примеры 26-1 и 26-2

(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-изобутил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 26-1

(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1S,2S)-6-гидрокси-2-изобутил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 26-2



## Стадия 1

## 1-(4-(6-(бензилокси)-2-изобутил-3,4-дигидронафталин-1-ил)фенил)-4-(диметоксиметил)пиперидин 26a

В атмосфере азота раствор хлорида цинка в тетрагидрофуране (1 М, 8,2 мл) медленно добавляли по каплям к охлажденному льдом раствору хлорида трет-бутилмагния в тетрагидрофуране (1 М, 7,5 мл, Shanghai Adamas Co., Ltd.). После добавления по каплям смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли раствор соединения 7c (400 мг, 0,73 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)(2-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия (II) (Ruphos-Pd G3, 90 мг, 0,11 ммоль, Jiangsu Aikon Biopharmaceutical R&D Co., Ltd.) в тетрагидрофуране (2 мл). После добавления по каплям смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (10 мл) и отделяли органическую фазу. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (15 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 26a (300 мг, выход 75%).

MS m/z (ESI): 526,3[M+1].

## Стадия 2

## (5,6)-цис-5-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-изобутил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол 26b

Соединение 26a (130 мг, 0,25 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли гидроксид палладия на углеводе (100 мг, 20 мас.%). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 16 ч. в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 26b (90 мг, выход 83%).

MS m/z (ESI): 438,3[M+1].

## Стадия 3

## (5R,6R)-цис-5-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-изобутил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол 26b-1

## (5S,6S)-цис-5-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)-6-изобутил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол 26b-2

Соединение 26b (90 мг, 0,21 ммоль) разделяли препаративной хиральной хроматографией (условия разрешения: колонка: CHIRALPAK IE, 20 мм × 250 мм, 5 мкм; подвижные фазы: А: н-гексан, В: этанол (+ 20 ммоль NH<sub>3</sub>), А: 85%, В: 15%, скорость потока:

20 мл/мин) на указанные в заголовке соединения 26b-1 (31 мг) и 26b-2 (35 мг).

26b-1:

MS m/z (ESI): 438,3[M+1].

Метод анализа хиральной HPLC: время удерживания 8,29 мин, хиральная чистота: 100% (колонка: CHIRALPAK IE A: н-гексан, В: EtOH (+ 0,1% DEA), А: 85%, В: 15%).

26b-2:

MS m/z (ESI): 438,3[M+1].

Метод анализа хиральной HPLC: время удерживания 4,93 мин, хиральная чистота: 100% (колонка: CHIRALPAK IE A: н-гексан, В: EtOH (+ 0,1% DEA), А: 85%, В: 15%).

#### Стадия 4

1-(4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-изобутил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 26с-1

1-(4-((1S,2S)-6-гидрокси-2-изобутил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 26с-2

Соединение 26b-1 (35 мг, 0,08 моль) растворяли в тетрагидрофуране (2,5 мл) и добавляли разбавленную серную кислоту (2 М, 0,15 мл, 0,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, делали нейтральной насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 26с-1 (31 мг, выход 99%).

MS m/z (ESI): 392,2[M+1].

Соединение 26b-2 (31 мг, 0,07 моль) растворяли в тетрагидрофуране (2,5 мл) и добавляли разбавленную серную кислоту (2 М, 0,15 мл, 0,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, делали нейтральной насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 26с-2 (27 мг, выход 98%).

MS m/z (ESI): 392,2[M+1].

#### Стадия 5

(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-изобутил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-

## дион 26-1

(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1S,2S)-6-гидрокси-2-изобутил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-

## дион 26-2

Соединение 5h (50 мг, 0,1 ммоль) добавляли к смешанному растворителю дихлорметану и метанолу (V/V = 4/1, 5 мл) и добавляли ацетат натрия (130 мг, 1,58 ммоль). Через 10 мин реакции добавляли соединение 26с-1 (31 мг, 0,08 ммоль). Через 15 мин реакции добавляли триацетоксиборгидрид натрия (34 мг, 0,16 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Waters 2767-SQ Detecor2; система элюирования: 10 mM бикарбоната аммония, 60% воды, 40% ацетонитрила) с получением указанного в заголовке соединения 26-1 (25 мг, выход 45%).

MS m/z (ESI): 704,4[M+1].

<sup>1</sup>H NMR (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,95 (bs, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,80-6,72 (m, 4H), 6,62 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,43-6,40 (m, 1H), 5,05-5,02 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 3,86 (d, 1H), 3,65-3,56 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 4H), 3,32-3,25 (m, 4H), 2,95-2,73 (m, 3H), 2,65-2,54 (m, 3H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 2H), 2,02-1,87 (m, 2H), 1,84-1,61 (m, 4H), 1,55-1,44 (m, 2H), 1,29-1,14 (m, 2H), 1,07-0,98 (m, 1H), 0,84 (t, 6H), 0,72-0,64 (m, 1H).

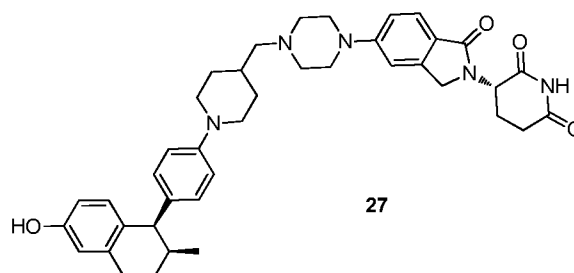
Соединение 5h (45 мг, 0,09 ммоль) добавляли к смешанному растворителю дихлорметану и метанолу (V/V = 4/1, 5 мл) и добавляли ацетат натрия (130 мг, 1,58 ммоль). Через 10 мин реакции добавляли соединение 26с-2 (27 мг, 0,07 ммоль). Через 15 мин реакции добавляли триацетоксиборгидрид натрия (34 мг, 0,16 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Waters 2767-SQ Detecor2; система элюирования: 10 mM бикарбоната аммония, 60% воды, 40% ацетонитрила) с получением указанного в заголовке соединения 26-2 (23 мг, выход 36%).

MS m/z (ESI): 704,4[M+1].

<sup>1</sup>H NMR (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,95 (bs, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,80-6,72 (m, 4H), 6,62 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,43-6,40 (m, 1H), 5,05-5,02 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 3,86 (d, 1H), 3,65-3,56 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 4H), 3,32-3,25 (m, 4H), 2,95-2,73 (m, 3H), 2,65-2,54 (m, 3H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 2H), 2,02-1,87 (m, 2H), 1,84-1,61 (m, 4H), 1,55-1,44 (m, 2H), 1,29-1,14 (m, 2H), 1,07-0,98 (m, 1H), 0,84 (t, 6H), 0,72-0,64 (m, 1H).

## Пример 27

(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 27



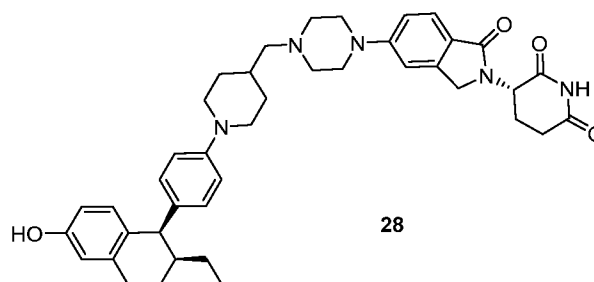
С помощью схемы синтеза примера 14-1, в которой вместо сложного пинаколового эфира циклопентен-1-бороновой кислоты со стадии 1 использовали триметилбороксин и вместо исходного вещества 1g со стадии 5 использовали 5h, получали указанное в заголовке соединение 27 (60 мг).

MS m/z (ESI): 662,3[M+1].

$^1\text{H NMR}$  (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,95 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 2H), 6,80-6,74 (m, 3H), 6,60-6,62 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,45-6,43 (m, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,35, 4,20 (dd, 2H), 3,85-3,84 (m, 1H), 3,61-3,59 (m, 2H), 3,30-3,28 (m, 8H), 2,94-2,88 (m, 1H), 2,79-2,75 (m, 2H), 2,61-2,51 (m, 3H), 2,41-2,33 (m, 1H), 2,23-2,21 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,69-1,67 (m, 1H), 1,51-1,47 (m, 2H), 1,24-1,17 (m, 4H), 0,71-0,70 (m, 3H).

## Пример 28

(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-этил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 28



С помощью схемы синтеза примера 14-1, в которой вместо сложного пинаколового эфира циклопентен-1-бороновой кислоты со стадии 1 использовали сложный пинаколовый эфир винилборной кислоты и вместо исходного вещества 1g со стадии 5 использовали 5h, получали указанное в заголовке соединение 28 (20 мг).

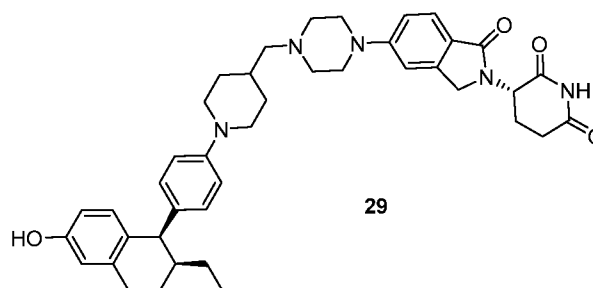
MS m/z (ESI): 676,3[M+1].



$^1\text{H NMR}$  (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,95 (bs, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,80-6,72 (m, 4H), 6,62 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,43 (dd, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 3,86 (d, 1H), 3,65-3,56 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 4H), 3,32-3,25 (m, 4H), 2,95-2,73 (m, 3H), 2,65-2,54 (m, 3H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 2H), 2,02-1,87 (m, 1H), 1,84-1,61 (m, 4H), 1,55-1,44 (m, 2H), 1,29-1,14 (m, 2H), 1,07-0,98 (m, 1H), 0,84 (t, 2H), 0,72-0,64 (m, 2H).

### Пример 29

(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-пропил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 29



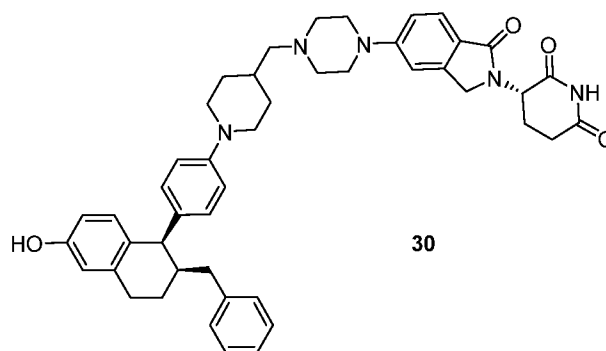
С помощью схемы синтеза примера 14-1, в которой вместо сложного пинаколового эфира циклопентен-1-бороновой кислоты со стадии 1 использовали сложный пинаколовый эфир изопропенилбороновая кислоты и вместо исходного вещества 1g со стадии 5 использовали 5h, получали указанное в заголовке соединение 29 (30 мг).

MS m/z (ESI): 690,4[M+1].

$^1\text{H NMR}$  (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,95 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,07-7,05 (m, 2H), 6,79-6,75 (m, 4H), 6,62 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,44-6,42 (m, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 3,90 (d, 1H), 3,61-3,59 (m, 2H), 3,34-3,25 (m, 8H), 2,94-2,74 (m, 3H), 2,65-2,59 (m, 2H), 2,42-2,35 (m, 1H), 1,82-1,79 (m, 2H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,82-1,79 (m, 2H), 1,69-1,66 (m, 1H), 1,56-1,45 (m, 3H), 1,39-1,33 (m, 2H), 1,25-1,15 (m, 3H), 0,87-0,82 (m, 3H), 0,77-0,73 (m, 1H).

### Пример 30

(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-2-бензил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 30



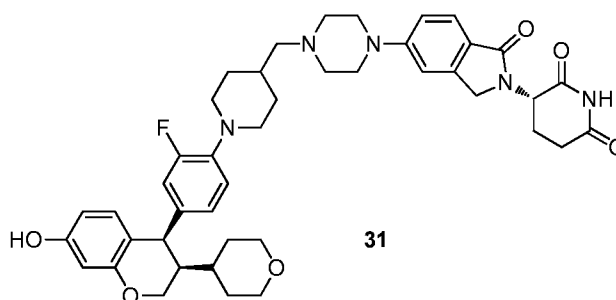
Используя схему синтеза примера 13-1, в которой вместо бромциклобутана со стадии 1 использовали бензилбромид, получали указанное в заголовке соединение 30 (18 мг).

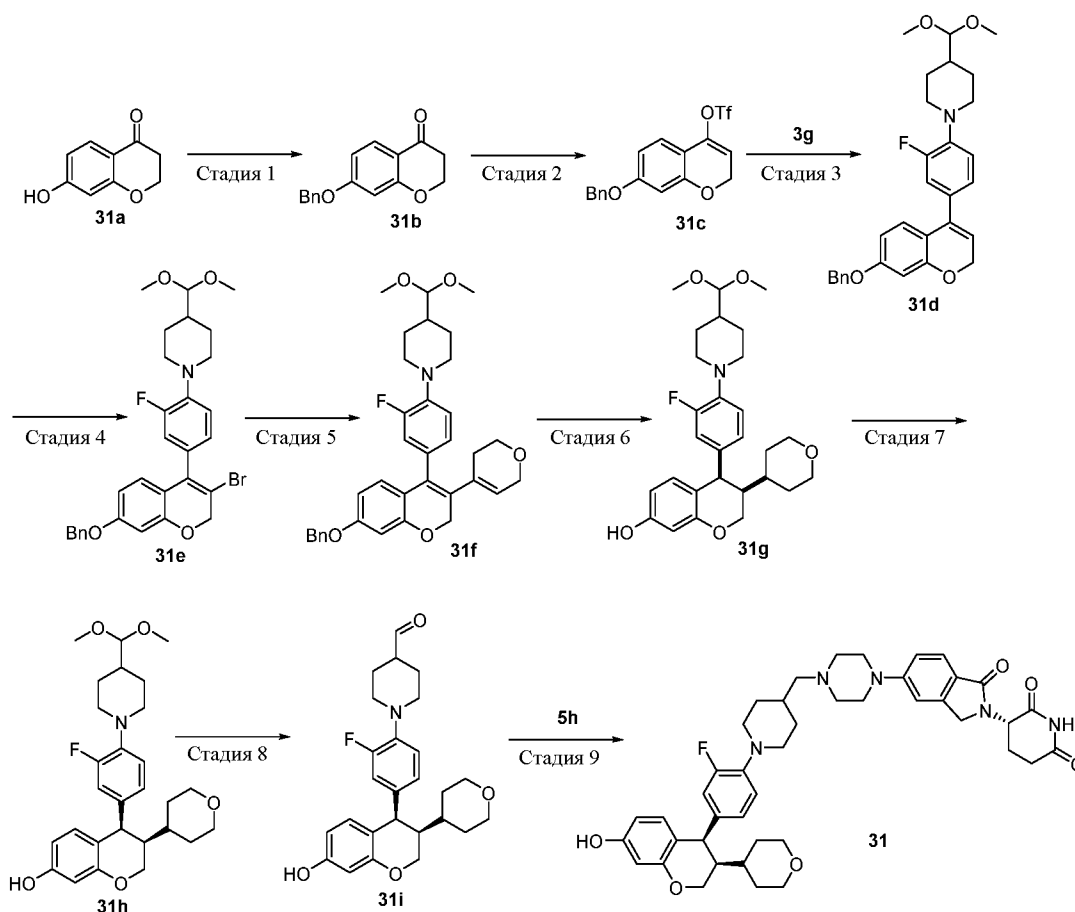
MS m/z (ESI): 738,4[M+1].

$^1\text{H NMR}$  (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,98 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,29-7,22 (m, 2H), 7,19-7,02 (m, 5H), 6,80 (brs, 4H), 6,62 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,06-5,03 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 4,00 (d, 1H), 3,66-3,57 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 4H), 3,32-3,22 (m, 4H), 2,95-2,65 (m, 3H), 2,65-2,55 (m, 4H), 2,41-2,30 (m, 1H), 2,26-2,13 (m, 3H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,89-1,76 (m, 3H), 1,71-1,61 (m, 1H), 1,55-1,37 (m, 2H), 1,28-1,15 (m, 2H).

#### Пример 31

(S)-3-(5-(4-((1-(2-фтор-4-((3R,4R)-7-гидрокси-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)хроман-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 31





## Стадия 1

## 7-(бензилокси)хроман-4-он 31b

7-гидроксихроман-4-он 31a (5 г, 30,5 ммоль, Shanghai Bide Pharmatech Ltd.) растворяли в N,N-диметилформамиде (25 мл) и добавляли карбонат калия (8,4 г, 60,9 ммоль). Добавляли по каплям бензилбромид (5,7 г, 33,5 ммоль) при 0 °С. Смесь естественным образом нагревали до комнатной температуры и оставляли реагировать в течение 16 ч. Добавляли воду (150 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (150 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов А с получением указанного в заголовке соединения 31b (7,74 г, выход 100%).

$^1\text{H NMR}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,88-7,86 (m, 1H), 7,45-7,35 (m, 5H), 6,69-6,67 (m, 1H), 6,51-6,50 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,53 (t, 2H), 2,78 (t, 2H).

## Стадия 2

## 6-(бензилокси)-3,4-дН-хромен-1-илтрифторметансульфонат 31c

Соединение 31b (5,00 г, 19,7 ммоль) растворяли в сухом тетрагидрофуране (60 мл). Реакционную смесь охлаждали до -78 °С в атмосфере аргона. По каплям добавляли [бис(триметилсилил)амино]литий (1 М, 23,6 мл, 23,6 ммоль). После добавления по каплям

смесь оставляли реагировать при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Медленно добавляли 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамид (8,43 г, 23,6 ммоль). Смесь естественным образом нагревали до комнатной температуры и оставляли реагировать в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 31c (5 г, выход 65%).

MS m/z (ESI): 387,0[M+1].

#### Стадия 3

1-(4-(7-(бензилокси)-2H-хромен-4-ил)-2-фторфенил)-4-(диметоксиметил)пиперидин  
31d

Соединение 3g (1,22 г, 3,2 ммоль), соединение 31c (2,49 г, 6,4 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (186 мг, 0,16 ммоль) и карбонат натрия (853 мг, 8 ммоль) растворяли в 12 мл смешанного растворителя 1,4-диоксана и воды (V/V = 5/1). Реакционную смесь нагревали при  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 4 ч. в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли этилацетат (100 мл). Смесь промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл  $\times$  3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 31d (1,05 г, выход 66%).

MS m/z (ESI): 490,2[M+1].

#### Стадия 4

1-(4-(7-(бензилокси)-3-бром-2H-хромен-4-ил)-2-фторфенил)-4-(диметоксиметил)пиперидин 31e

Соединение 31d (1,05 г, 2,1 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (832 мг, 6,4 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (10 мл). Раствор охлаждали до  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  и добавляли трибромид пиридиния (1,14 г, 2,37 ммоль). Смесь оставляли реагировать при  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 1 часа и при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь добавляли к этилацетату (100 мл), промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл  $\times$  3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 31e (700 мг, выход 57%).

MS m/z (ESI): 570,2[M+1].

## Стадия 5

1-(4-(7-(бензилокси)-3-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-2Н-хром-4-ил)-2-фторфенил)-4-(диметоксиметил)пиперидин 31f

Соединение 31e (300 мг, 0,5 ммоль), сложный pinaколовый эфир 3,6-дигидро-2Н-пиран-4-бороновой кислоты (333 мг, 1,6 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (61 мг, 0,05 моль) и карбонат натрия (168 мг, 1,6 ммоль) добавляли к 6 мл смешанного растворителя 1,4-диоксана и воды (V/V = 5/1). Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 4 ч. в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (25 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 31f (301 мг, выход 99%).

MS m/z (ESI): 572,2[M+1].

## Стадия 6

(3,4)-цис-4-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)-3-фторфенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)хроман-7-ол 31g

Соединение 31f (301 мг, 0,5 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл) и добавляли палладий на угле (113 мг, 10 мас.%). Смесь оставляли реагировать в атмосфере водорода в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 31g (255 мг, неочищенный продукт). Продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

MS m/z (ESI): 486,3[M+1].

## Стадия 7

(3R,4R)-4-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)-3-фторфенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)хроман-7-ол 31h

Соединение 31g (255 мг, 0,52 ммоль) разделяли с помощью препаративной хиральной хроматографии (условия разрешения: колонка: CHIRALPAK IE, 250 мм × 21,2 мм, 5 мкм; подвижные фазы: А: н-гексан, В: этанол (+ 10 нМ NH<sub>3</sub>), А: 70%, В: 30%) с получением указанного в заголовке соединения 31h (100 мг).

MS m/z (ESI): 486,3[M+1].

Метод анализа хиральной HPLC: время удерживания 15,5 мин, хиральная чистота: 100% (колонка: CHIRALPAK IE А: н-гексан, В: EtOH (+ 0,1% DEA), А: 30%, В: 70%).

## Стадия 8

1-(2-фтор-4-((3R,4R)-7-гидрокси-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)хроман-4-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 31i

Соединение 31h (100 мг, 0,2 моль) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и добавляли разбавленную серную кислоту (2 M, 1 мл, 2 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 31i (90 мг, выход 99%).

MS m/z (ESI): 440,2[M+1].

Стадия 9

(S)-3-(5-(4-((1-(2-фтор-4-((3R,4R)-7-гидрокси-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)хроман-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 31

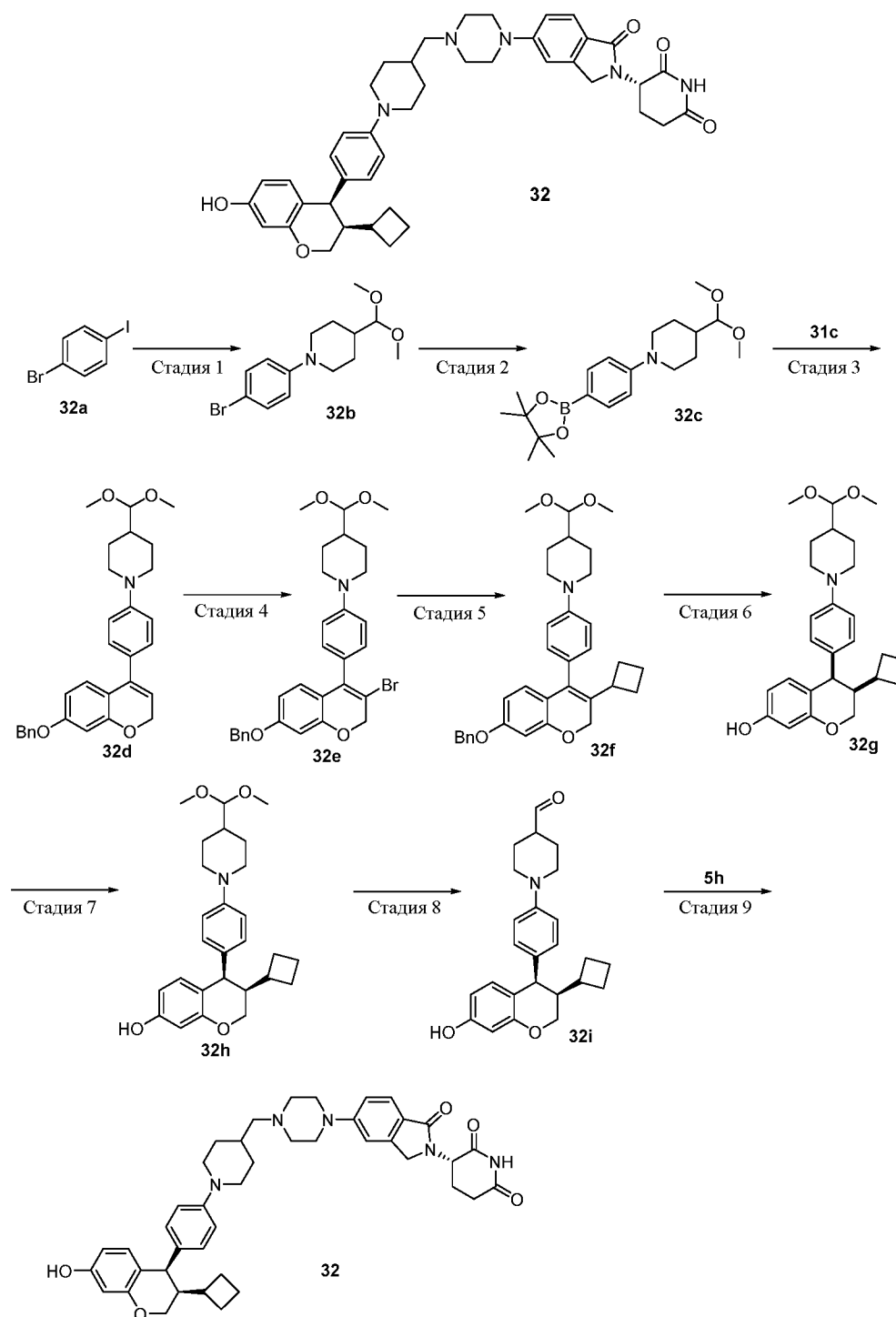
Соединение 5h (154 мг, 0,3 ммоль) добавляли к 6 мл смешанного растворителя дихлорметана и метанола (V/V = 1/1) и добавляли ацетат натрия (76 мг, 0,92 ммоль). Через 10 мин реакции добавляли соединение 31i (90 мг, 0,2 ммоль). Через 10 мин реакции добавляли триацетоксиборгидрид натрия (131 мг, 0,6 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (модель прибор: Waters 2545; система элюирования: 10 mM бикарбоната аммония, 60% воды, 40% ацетонитрила) с получением указанного в заголовке соединения 31 (65 мг, выход 39%).

MS m/z (ESI): 752,3[M+1].

<sup>1</sup>H NMR (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,94 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 6,94 (t, 1H), 6,83-6,76 (m, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,23-6,19 (m, 2H), 5,04-5,02 (m, 1H), 4,32, 4,20 (dd, 2H), 4,20 (d, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,89 (t, 1H), 3,86-3,81 (m, 1H), 3,74-3,69 (m, 1H), 3,32-3,25 (m, 8H), 3,19-3,12 (m, 1H), 3,08-3,03 (m, 1H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,64-2,56 (m, 3H), 2,40-2,31 (m, 1H), 2,22 (d, 2H), 2,02-1,90 (m, 3H), 1,84-1,76 (m, 2H), 1,72-1,61 (m, 1H), 1,35-1,07 (m, 8H).

Пример 32

(S)-3-(5-(4-((1-4-((3R,4R)-3-циклобутил-7-гидроксихроман-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 32



## Стадия 1

## 1-(4-бромфенил)-4-(диметоксиметил)пиперидин 32b

К толуолу (50 мл) добавляли 1-бром-4-йодбензол 32a (5,0 г, 17,7 ммоль, Accela ChemBio (Shanghai) Co., Ltd.), соединение 1c (2,8 г, 17,6 ммоль), трис(дипенилиденацетон)дипалладий (0) (810 мг, 0,9 ммоль), 4,5-бисдифенилфосфино-9,9-диметилксантен (1,03 г, 1,8 ммоль) и трет-бутоксид натрия (3,40 г, 35,37 ммоль). Смесь оставляли реагировать при 80 °С в течение 1 ч. в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью

колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 32b (2,05 г, выход 36%).

MS m/z (ESI): 314,0[M+1].

#### Стадия 2

4-(диметоксиметил)-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиперидин 32c

Соединение 32b (1,5 г, 4,8 ммоль), бис(пинаколато)дибор (1,82 г, 7,16 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) дихлорид (350 мг, 0,5 ммоль) и ацетат калия (938 мг, 9,6 ммоль) добавляли к 1,4-диоксану (20 мл). Смесь оставляли реагировать при 80 °С в течение ночи в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 32c (1,22 г, выход 70%).

MS m/z (ESI): 362,2[M+1].

#### Стадия 3

1-(4-(7-(бензилокси)-2Н-хромен-4-ил)фенил)-4-(диметоксиметил)пиперидин 32d

Соединение 32c (1,22 г, 3,4 ммоль), соединение 31c (2,61 г, 6,75 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (196 мг, 0,2 ммоль) и карбонат натрия (896 мг, 8,5 ммоль) растворяли в 12 мл смешанного растворителя 1,4-диоксана и воды (V/V = 5/1). Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 4 ч. в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли этилацетат (100 мл). Смесь промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 32d (1,30 г, выход 81%).

MS m/z (ESI): 472,2[M+1].

#### Стадия 4

1-(4-(7-(бензилокси)-3-бром-2Н-хромен-4-ил)фенил)-4-(диметоксиметил)пиперидин 32e

Соединение 32d (1,3 г, 2,8 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,07 г, 8,3 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (10 мл). Раствор охлаждали до 0 °С и добавляли трибромид пиридиния (1,46 г, 3 ммоль). Смесь оставляли реагировать при 0 °С в течение 1 ч. и при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь добавляли к этилацетату



(100 мл), промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 32e (1,2 г, выход 79%).

MS m/z (ESI): 550,1[M+1].

#### Стадия 5

1-(4-(7-(бензилокси)3-циклобутил-2H-хромен-4-ил)фенил)-4-(диметоксиметил)пиперидин 32f

Соединение 32e (600 мг, 1,1 ммоль), циклобутилбороновую кислоту (327 мг, 3,3 ммоль, Shanghai Bide Pharmatech Ltd.), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) дихлорид (81 мг, 0,1 моль) и карбонат цезия (711 мг, 2,2 ммоль) добавляли к 12,5 мл смешанного растворителя толуола и воды (V/V = 4/1). Смесь оставляли реагировать в микроволновом реакторе при 110 °C в течение 1 ч. в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (20 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 32f (40 мг, выход 7%).

MS m/z (ESI): 526,2[M+1].

#### Стадия 6

(3,4)-цис-3-циклобутил-4-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)хроман-7-ол 32g

Соединение 32f (40 мг, 0,08 ммоль) растворяли в метаноле (3 мл) и добавляли палладий на угле (16 мг, 10 мас.%). Смесь оставляли реагировать в атмосфере водорода в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 32g (33 мг, неочищенный продукт).

MS m/z (ESI): 438,3[M+1].

#### Стадия 7

(3R,4R)-цис-3-циклобутил-4-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)хроман-7-ол 32h

Соединение 32g (33 мг, 0,08 ммоль) разделяли с помощью препаративной хиральной хроматографии (условия разрешения: колонка: CHIRALPAK IF, 250 мм × 21,2 мм, 5 мкм;

подвижные фазы: А: н-гексан, В: этанол (0,5% NH<sub>3</sub>), А: 40%, В: 60%) с получением указанного в заголовке соединения 32h (16 мг).

MS m/z (ESI): 438,3[M+1].

Метод анализа хиральной HPLC: время удерживания 21,3 мин, хиральная чистота: 100% (колонка: CHIRALPAK IF А: н-гексан, В: EtOH (+ 0,1% DEA), А: 30%, В: 70%).

#### Стадия 8

1-(4-((3R,4R)-3-циклобутил-7-гидроксихроман-4-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 32i

Соединение 32h (16 мг, 0,036 моль) растворяли в тетрагидрофуране (1 мл) и добавляли разбавленную серную кислоту (2 М, 1 мл, 2 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 32i (14 мг, неочищенный продукт).

MS m/z (ESI): 392,2[M+1].

#### Стадия 9

(S)-3-(5-(4-((1-4-((3R,4R)-3-циклобутил-7-гидроксихроман-4-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 32

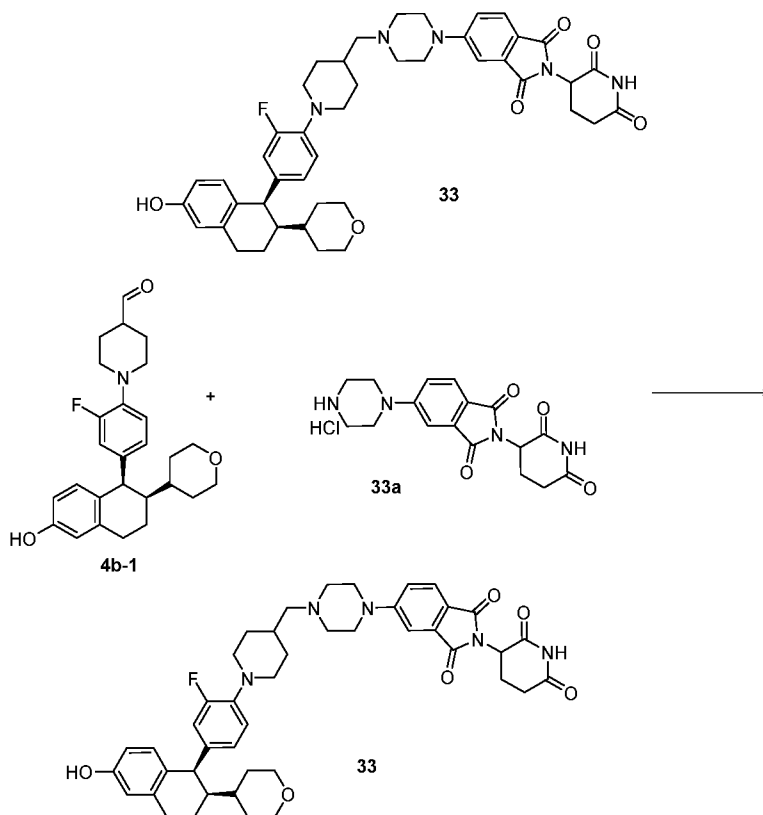
Соединение 5h (26 мг, 0,05 ммоль) добавляли к 2 мл смешанного раствора дихлорметана и метанола (V/V = 1/1) и добавляли ацетат натрия (14 мг, 0,17 ммоль). Через 10 мин реакции добавляли соединение 32i (14 мг, 0,03 ммоль). Через 10 мин реакции добавляли триацетоксиборгидрид натрия (23 мг, 0,1 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (модель прибор: Waters 2545; система элюирования: 10 mM бикарбоната аммония, 60% воды, 40% ацетонитрила) с получением указанного в заголовке соединения 32 (5 мг, выход 20%).

MS m/z (ESI): 704,4[M+1].

<sup>1</sup>H NMR (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,94 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,84-6,75 (m, 4H), 6,62 (d, 1H), 6,23-6,19 (m, 2H), 5,04-5,02 (m, 1H), 4,32, 4,20 (dd, 2H), 3,91-3,85 (m, 2H), 3,67-3,57 (m, 3H), 3,32-3,25 (m, 4H), 2,93-2,86 (m, 1H), 2,64-2,54 (m, 4H), 2,40-2,31 (m, 1H), 2,22 (d, 2H), 2,15-1,85 (m, 5H), 1,84-1,62 (m, 7H), 1,58-1,49 (m, 1H), 1,32-1,12 (m, 4H).

## Пример 33

2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-((1-(2-фтор-4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион 33 (смесь диастереомеров 1:1)



2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона гидрохлорид 33а (38 мг, 0,1 ммоль, полученный с использованием «способа синтеза Соединения 393 на странице 523 описания в патентной заявке US20180155322A1») добавляли к 6 мл смешанного раствора дихлорметана и метанола (V/V = 1/1) и добавляли ацетат натрия (68 мг, 0,82 ммоль). Через 10 мин реакции добавляли соединение 4b-1 (35 мг, 0,08 ммоль). После еще 10 мин реакции добавляли триацетоксиборгидрид натрия (35 мг, 0,16 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (модель прибор: Waters 2545; система элюирования: 10 mM бикарбоната аммония, 60% воды, 40% ацетонитрила) с получением указанного в заголовке соединения 33 (30 мг, смесь диастереомеров 1:1, выход 49%).

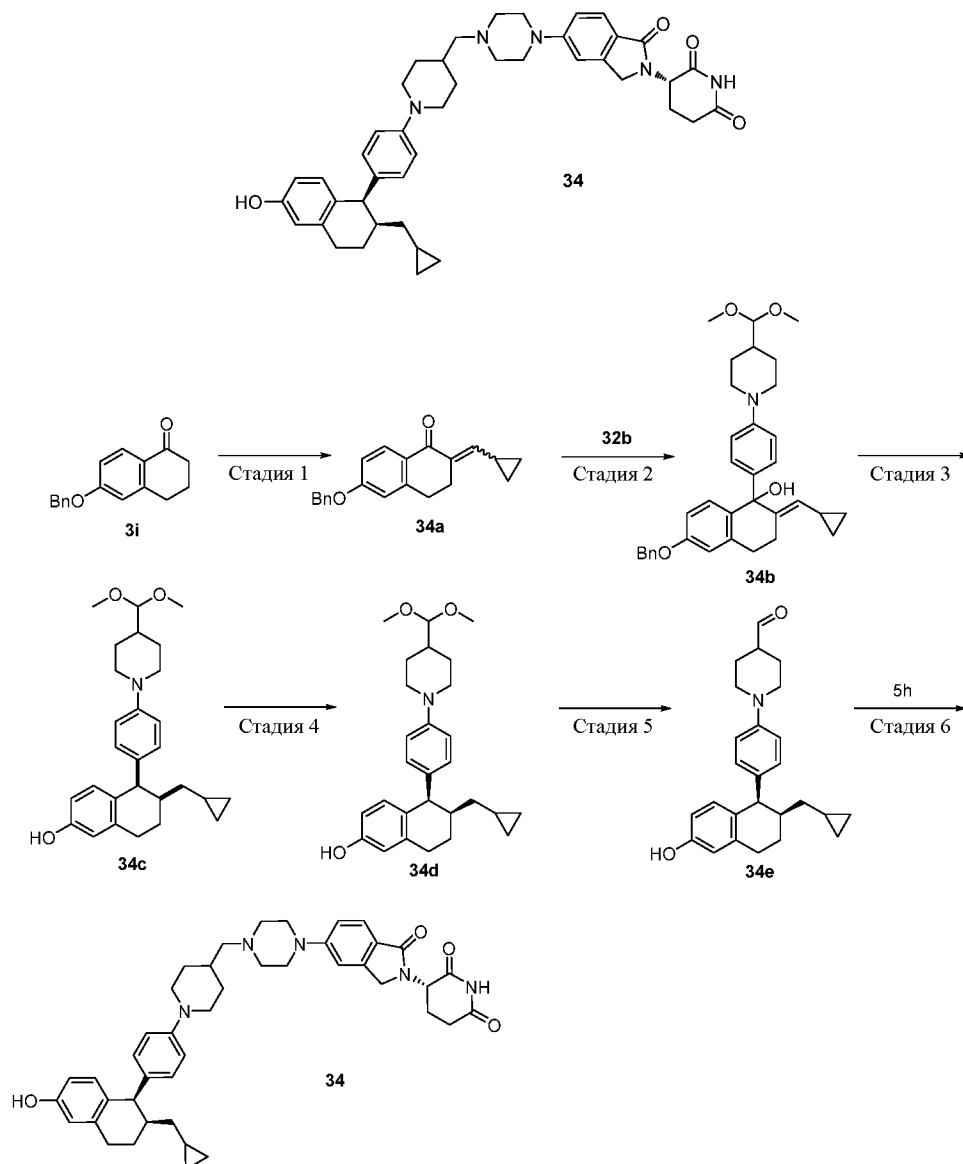
MS m/z (ESI): 764,3[M+1].

<sup>1</sup>H NMR (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,08 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,69-7,68 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 6,91-6,87 (m, 1H), 6,76-6,75 (m, 1H), 6,69-6,64 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,45-6,43 (m, 1H), 5,10-5,06 (m, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,76-3,74 (m, 1H), 3,45-

3,43 (m, 3H), 3,30-3,25 (m, 8H), 3,22-3,17 (m, 1H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,93-2,89 (m, 2H), 2,76-2,74 (m, 1H), 2,65-2,49 (m, 4H), 2,24-2,23 (m, 1H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,83-1,60 (m, 5H), 1,49-1,46 (m, 2H), 1,27-1,16 (m, 5H).

### Пример 34

(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-2-(циклопропилметил)-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 34



#### Стадия 1

6-(бензилокси)-2-(циклопропилметил)-3,4-дигидронафталин-1(2H)-он 34a

Соединение 3i (2,52 г, 10 ммоль) растворяли в этаноле (3,5 мл) и последовательно добавляли раствор гидроксида натрия (3 М, 5 мл) и циклопропилформальдегида (1,05 г, 15 ммоль). Смесь оставляли реагировать при 50 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (20 мл). Смесь хорошо

перемешивали и фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (10 мл × 3) и сушили с получением указанного в заголовке соединения 34a (3 г, выход 99%).

MS m/z (ESI): 305,2[M+1].

#### Стадия 2

6-(бензилокси)-2-(циклопропилметил)-1-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ол 34b

Соединение 32b (1,83 г, 5,8 ммоль) добавляли к 2-метилтетрагидрофурану (10 мл) и охлаждали раствор до -78 °С. По каплям добавляли раствор н-бутиллития в тетрагидрофуране (2,5 М, 3,5 мл). Смесь оставляли реагировать при -78 °С в течение 1,5 ч. Добавляли раствор соединения 34a (1,77 г, 5,8 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (5 мл). Смесь оставляли реагировать при -78 °С в течение 1 ч., естественным образом нагревали до комнатной температуры и оставляли реагировать в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением по каплям насыщенного раствора хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединения 34b (3,14 г, неочищенный продукт). Продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

MS m/z (ESI): 540,3[M+1].

#### Стадия 3

(5,6)-цис-6-(циклопропилметил)-5-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол 34c

Соединение 34b (3,14 г, 5,8 ммоль) растворяли в этилацетате (50 мл) и добавляли палладий на углеводе (1,24 г, 10 мас.%). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 16 ч. и при 50 °С в течение 3 ч в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 34c (130 мг, выход 5%).

MS m/z (ESI): 436,2[M+1].

#### Стадия 4

(5R,6R)-6-(циклопропилметил)-5-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол 34d

Соединение 34c (130 мг, 0,30 ммоль) разделяли с помощью препаративной хиральной хроматографии (условия разрешения: колонка: CHIRALPAK IE, 20 мм × 250 мм,

5 мкм; подвижные фазы: А: н-гексан, В: этанол (0,5% NH<sub>3</sub>), А: 70%, В: 30%, скорость потока: 20 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения 34d (60 мг).

MS m/z (ESI): 436,2[M+1].

Метод анализа хиральной HPLC: время удерживания 5,67 мин, хиральная чистота: 100% (колонка: CHIRALPAK IE А: н-гексан, В: EtOH (+ 0,1% DEA), А: 30%, В: 70%).

#### Стадия 5

1-(4-((1R,2R)-2-(циклопропилметил)-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 34e

Соединение 34d (60 мг, 0,1 моль) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и добавляли разбавленную серную кислоту (2 М, 1 мл, 2 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 34e (53 мг, неочищенный продукт, выход 98%).

MS m/z (ESI): 390,3[M+1].

#### Стадия 6

(S)-3-(5-(4-((1-4-((1R,2R)-2-(циклопропилметил)-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 34

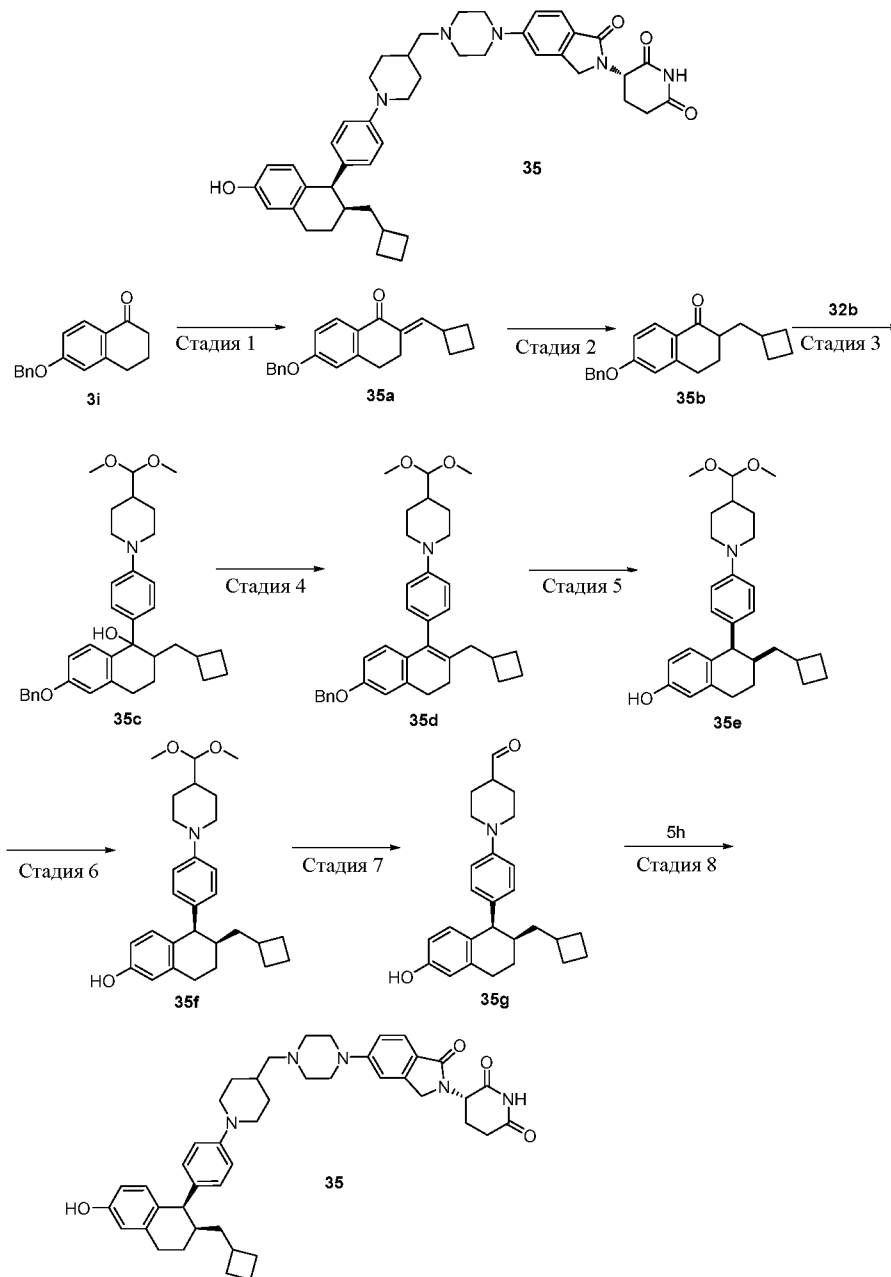
Соединение 5h (102 мг, 0,2 ммоль) добавляли к 5 мл смешанного растворителя дихлорметана и метанола (V/V = 1/1) и добавляли ацетат натрия (50 мг, 0,6 ммоль). Через 10 мин реакции добавляли соединение 34e (53 мг, 0,1 ммоль). Через 10 мин реакции добавляли триацетоксиборгидрид натрия (86 мг, 0,4 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (модель прибор: Waters 2545; система элюирования: 10 mM бикарбоната аммония, 60% воды, 40% ацетонитрила) с получением указанного в заголовке соединения 34 (60 мг, выход 62%).

MS m/z (ESI): 702,3[M+1].

<sup>1</sup>H NMR (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,95 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,09-7,04 (m, 2H), 6,79-6,75 (m, 4H), 6,62 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,43 (dd, 1H), 5,05-5,02 (m, 1H), 4,33, 4,21 (dd, 2H), 3,90 (d, 1H), 3,60 (d, 2H), 3,31-3,26 (m, 4H), 2,94-2,73 (m, 3H), 2,64-2,52 (m, 4H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,22 (d, 2H), 2,04-1,91 (m, 4H), 1,80 (d, 2H), 1,76-1,62 (m, 2H), 1,58-1,42 (m, 1H), 1,31-1,11 (m, 6H), 0,54-0,48 (m, 1H), 0,83-0,74 (m, 1H), 0,46-0,33 (m, 2H).

## Пример 35

(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-2-(циклобутилметил)-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 35



## Стадия 1

6-(бензилокси)-2-(циклобутилметилен)-3,4-дигидронафталин-1(2H)-он 35a

Соединение 3i (5 г, 19,8 ммоль) растворяли в этаноле (25 мл) и последовательно добавляли гидроксид калия (611 мг, 10,9 ммоль) и циклобутилформальдегид (1,84 г, 21,9 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь добавляли к этилацетату (150 мл), промывали водой (50 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при

пониженном давлении для удаления растворителя. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 35a (1,66 г, выход 26%).

MS m/z (ESI): 319,2[M+1].

#### Стадия 2

6-(бензилокси)-2-(циклобутилметил)-3,4-дигидронафталин-1(2H)-он 35b

Соединение 35a (1,66 г, 5,2 ммоль) растворяли в этилацетате (15 мл) и добавляли палладий на угле (555 мг, 10 мас.%). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 16 ч. в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл) и последовательно добавляли карбонат калия (360 мг, 2,6 ммоль) и бензилбромид (267 мг, 1,6 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 35b (350 мг, выход 21%).

MS m/z (ESI): 321,2[M+1].

#### Стадия 3

6-(бензилокси)-2-(циклобутилметил)-1-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ол 35c

Соединение 32b (686 г, 2,2 ммоль) добавляли к 2-метилтетрагидрофурану (10 мл) и охлаждали раствор до -78 °С. По каплям добавляли раствор н-бутиллития в тетрагидрофуране (2,5 М, 1 мл). Смесь оставляли реагировать при -78 °С в течение 1,5 ч. Добавляли раствор соединения 35b (350 г, 1,1 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (3 мл). Смесь оставляли реагировать при -78 °С в течение 1 ч., естественным образом нагревали до комнатной температуры и оставляли реагировать в течение 16 ч. Реакцию гасили добавлением метанола по каплям (5 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 35c (320 мг, выход 52%).

MS m/z (ESI): 556,3[M+1].

#### Стадия 4

1-(4-(6-(бензилокси)-2-(циклобутилметил)-3,4-дигидронафталин-1-ил)фенил)-4-(диметоксиметил)пиперидин 35d

Соединение 35c (320 мг, 0,57 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл) и добавляли



моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (6 мг, 0,03 ммоль). Смесь оставляли реагировать при 80 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре сушили с получением указанного в заголовке соединения 35d (200 мг, выход 64%).

MS m/z (ESI): 538,2[M+1].

#### Стадия 5

(5,6)-цис-6-(циклобутилметил)-5-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол 35e

Соединение 35d (200 мг, 0,4 ммоль) растворяли в 7,5 мл смешанного растворителя этилацетата и метанола (V/V = 2/1) и добавляли палладий на угле (80 мг, 10 мас.%). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 16 ч. в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 35e (167 мг, выход 99%).

MS m/z (ESI): 450,2[M+1].

#### Стадия 6

(5R,6R)-цис-6-(циклобутилметил)-5-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол 35f

Соединение 35e (167 мг, 0,4 ммоль) разделяли с помощью препаративной хиральной хроматографии (условия разрешения: колонка: CHIRALPAK IE, 20 мм × 250 мм, 5 мкм; подвижные фазы: А: н-гексан, В: этанол (0,5% NH<sub>3</sub>), А: 70%, В: 30%, скорость потока: 20 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения 35f (70 мг).

MS m/z (ESI): 450,2[M+1].

Метод анализа хиральной HPLC: время удерживания 4,94 мин, хиральная чистота: 100% (колонка: CHIRALPAK IE А: н-гексан, В: EtOH (+ 0,1% DEA), А: 30%, В: 70%).

#### Стадия 7

1-(4-((1R,2R)-2-(циклобутилметил)-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 35g

Соединение 35f (70 мг, 0,15 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и добавляли разбавленную серную кислоту (2 М, 1 мл, 2 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 35g (62 мг, неочищенный продукт, выход 98%).

MS m/z (ESI): 390,3[M+1].

### Стадия 8

(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-2-(циклобутилметил)-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 35

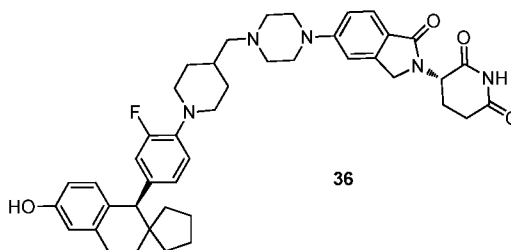
Соединение 5h (115 мг, 0,23 ммоль) добавляли к 5 мл смешанного растворителя дихлорметана и метанола (V/V = 1/1) и добавляли ацетат натрия (57 мг, 0,69 ммоль). Через 10 мин реакции добавляли соединение 35g (62 мг, 0,15 ммоль). Через 10 мин реакции добавляли триацетоксиборгидрид натрия (98 мг, 0,46 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (модель прибор: Waters 2545; система элюирования: 10 mM бикарбоната аммония, 60% воды, 40% ацетонитрила) с получением указанного в заголовке соединения 35 (60 мг, выход 54%).

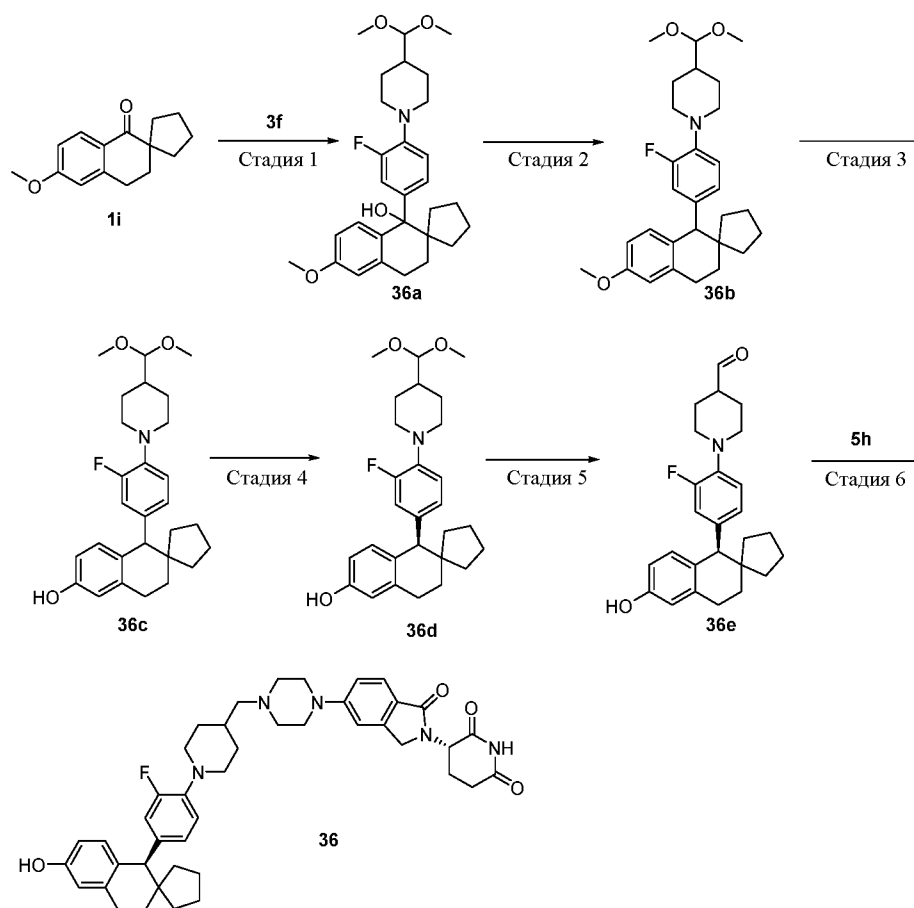
MS m/z (ESI): 716,5[M+1].

$^1\text{H NMR}$  (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,95 (bs, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,79-6,74 (m, 4H), 6,60 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,43 (dd, 1H), 5,05-5,02 (m, 1H), 4,33, 4,21 (dd, 2H), 3,84 (d, 1H), 3,63-3,57 (m, 2H), 3,31-3,26 (m, 4H), 2,94-2,68 (m, 5H), 2,63-2,55 (m, 5H), 2,46-2,32 (m, 2H), 2,22 (d, 2H), 2,04-1,93 (m, 3H), 1,84-1,61 (m, 6H), 1,59-1,41 (m, 4H), 1,34-1,30 (m, 1H), 1,26-1,15 (m, 2H), 0,87-0,81 (m, 1H).

### Пример 36

(S)-3-(5-(4-((1-(2-фтор-4-((R)-(6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 36





## Стадия 1

1'-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)-3-фторфенил)-6'-метокси-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-1'-ол 36а

Соединение 3f (1,7 г, 5,1 ммоль) добавляли к сухому тетрагидрофурану (30 мл) и по каплям добавляли н-бутиллитий (2,5 М, 2,5 мл, 6,25 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота. После добавления по каплям смесь оставляли реагировать при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин. По каплям добавляли раствор соединения 1i (1,2 г, 5,2 ммоль) в тетрагидрофуране. Смесь оставляли реагировать при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч., нагревали до комнатной температуры и оставляли реагировать в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл  $\times$  3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов А с получением указанного в заголовке соединения 36а (650 мг, выход 26%).

MS m/z (ESI): 484,1[M+1].

## Стадия 2

4-(диметоксиметил)-1-(2-фтор-4-(6'-метокси-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин 36b

Соединение 36a (600 мг, 1,2 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл). В условиях ледяной бани добавляли триэтилсилан (435 мг, 3,7 ммоль) и по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (285 мг, 2,5 ммоль). После добавления по каплям смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным бикарбонатом натрия и экстрагировали дихлорметаном (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов А с получением указанного в заголовке соединения 36b (640 мг, выход 100%).

MS m/z (ESI): 468,5[M+1].

### Стадия 3

1'-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)-3-фторфенил)-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-6'-ол 36c

Соединение 36b (640 мг, 1,4 ммоль) растворяли в дихлорметане (15 мл) и добавляли трибромид бора (1 M, 2,8 мл, 2,8 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным бикарбонатом натрия и экстрагировали дихлорметаном (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов А с получением указанного в заголовке соединения 36c (220 мг, выход 35%).

MS m/z (ESI): 454,2[M+1].

### Стадия 4

(R)-1'-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)-3-фторфенил)-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-6'-ол 36d

Соединение 36c (220 мг, 0,48 ммоль) разделяли с помощью препаративной хиральной хроматографии (условия разрешения: колонка: CHIRALPAK IE, 250 мм × 21,2 мм, 5 мкм; подвижные фазы: А: н-гексан, В: этанол (+ 10 нМ NH<sub>3</sub>), А: 70%, В: 30%) с получением указанного в заголовке соединения 36d (43 мг).

MS m/z (ESI): 454,3[M+1].

Метод анализа хиральной HPLC: время удерживания 5,8 мин, хиральная чистота: 100% (колонка: CHIRALPAK IE А: н-гексан, В: EtOH (+ 0,1% DEA), А: 30%, В: 70%).

### Стадия 5

(R)-1-(2-фтор-4-(6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-

## 1'-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 36e

Соединение 36d (40 мг, 0,09 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли разбавленную серную кислоту (2 М, 1 мл, 2 ммоль). Смесь оставляли реагировать при 70 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 36e (36 мг, неочищенный продукт, выход 100%).

MS m/z (ESI): 408,2[M+1].

## Стадия 6

(S)-3-(5-(4-((1-(2-фтор-4-((R)-(6'-гидрокси-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-1'-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 36

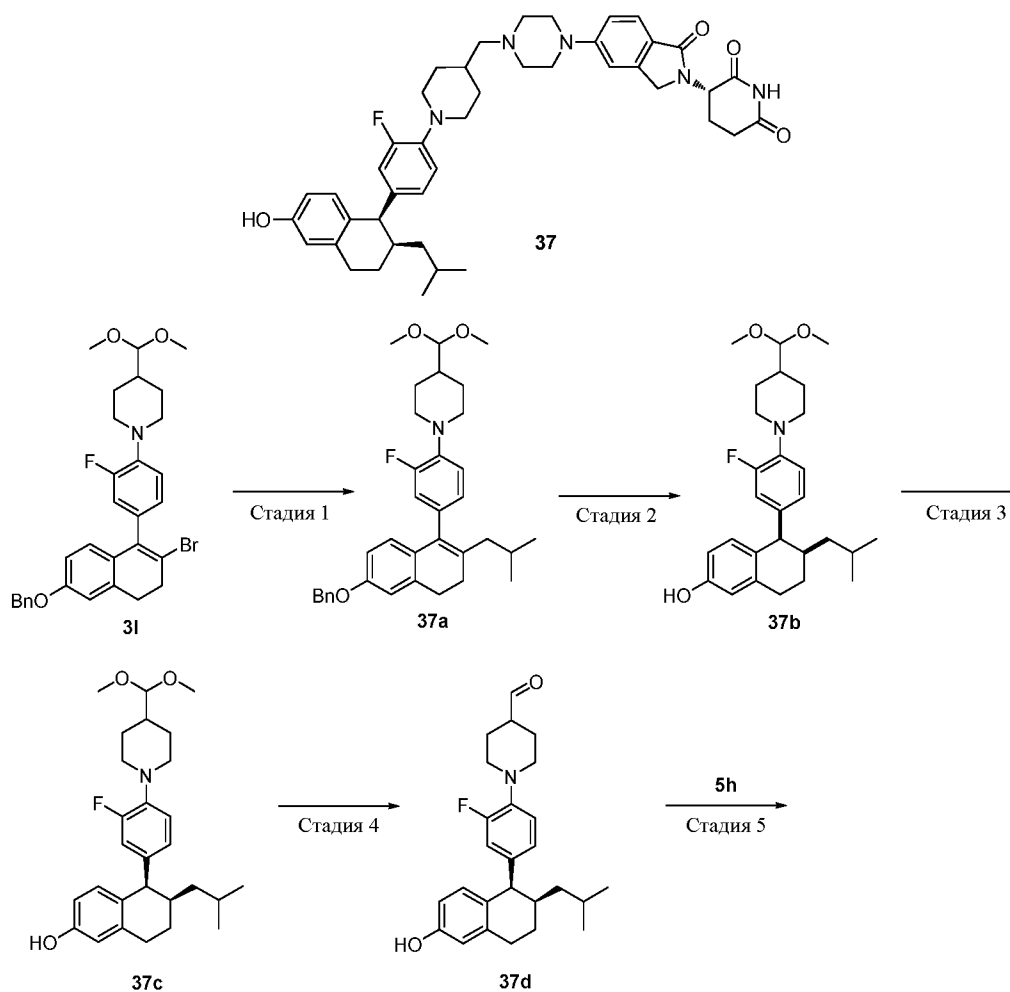
Соединение 5h (29 мг, 0,09 ммоль) добавляли к 5 мл смешанного растворителя дихлорметана и метанола (V/V = 4/1) и добавляли ацетат натрия (37 мг, 0,17 ммоль). Через 10 мин реакции добавляли соединение 36e (35 мг, 0,08 ммоль). Через 10 мин реакции добавляли триацетоксиборгидрид натрия (37 мг, 0,17 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (модель прибор: Waters 2545; система элюирования: 10 mM бикарбоната аммония, 60% воды, 40% ацетонитрила) с получением указанного в заголовке соединения 36 (35 мг, выход 57%).

MS m/z (ESI): 720,6[M+1].

<sup>1</sup>H NMR (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,90 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 2H), 6,90-6,87 (m, 1H), 6,72-6,70 (m, 1H), 6,63-6,60 (m, 2H), 6,54-6,52 (m, 1H), 6,45-6,43 (m, 1H), 5,07-5,04 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 3,63 (s, 1H), 3,34-3,30 (m, 4H), 2,93-2,87 (m, 2H), 2,81-2,77 (m, 2H), 2,61-2,52 (m, 4H), 2,39-2,37 (m, 2H), 2,24-2,22 (m, 2H), 1,97-1,95 (m, 2H), 1,82-1,79 (m, 2H), 1,76-1,74 (m, 2H), 1,65-1,63 (m, 3H), 1,55-1,43 (m, 4H), 1,39-1,36 (m, 5H).

## Пример 37

(S)-3-(5-(4-((1-(2-фтор-4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-изобутил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 37



1-(4-(6-(бензилокси)-2-изобутил-3,4-дигидронафталин-1-ил)-2-фторфенил)-4-(диметоксиметил)пиперидин 37a

В атмосфере азота раствор хлорида цинка в тетрагидрофуране (1 М, 5,5 мл) медленно добавляли по каплям к охлажденному льдом раствору хлорида трет-бутилмагния в тетрагидрофуране (1 М, 5 мл, Shanghai Adamas Reagent Co., Ltd.). После добавления по каплям смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли раствор соединения 31 (300 мг, 0,53 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)(2-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия (II) (Ruphos-Pd G3, 66 мг, 0,08 ммоль, Jiangsu Aikon Biopharmaceutical R&D Co., Ltd.) в тетрагидрофуране (2 мл). После добавления по каплям смесь оставляли реагировать при комнатной температуре

в течение 16 ч. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (7 мл) и отделяли органическую фазу. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (15 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов В с получением указанного в заголовке соединения 37а (230 мг, выход 79%).

MS m/z (ESI): 544,3[M+1].

#### Стадия 2

(5,6)-цис-5-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)-3-фторфенил)-6-изобутил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол 37b

Соединение 37а (230 мг, 0,42 ммоль) добавляли к метанолу (20 мл) и добавляли гидроксид палладия на углеводе (150 мг, 20 мас.%). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 16 ч. в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 37b (80 мг, неочищенный продукт, выход 93%).

MS m/z (ESI): 456,3[M+1].

#### Стадия 3

(5R,6R)-цис-5-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)-3-фторфенил)-6-изобутил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол 37c

Соединение 37b (180 мг, 0,40 ммоль) разделяли с помощью препаративной хиральной хроматографии (условия разрешения: колонка: CHIRALPAK IE, 20 мм × 250 мм, 5 мкм; подвижные фазы: А: н-гексан, В: этанол (+ 20 ммоль NH<sub>3</sub>), А: 85%, В: 15%, скорость потока: 20 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения 37c (47 мг).

MS m/z (ESI): 456,3[M+1].

Метод анализа хиральной HPLC: время удерживания 3,98 мин, хиральная чистота: 100% (колонка: CHIRALPAK IE А: н-гексан, В: EtOH (+ 0,1% DEA), А: 85%, В: 15%).

#### Стадия 4

1-(2-фтор-4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-изобутил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-карбальдегид 37d

Соединение 37c (47 мг, 0,10 моль) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и добавляли разбавленную серную кислоту (2 М, 0,15 мл, 0,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, делали нейтральной насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и

фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 37d (42 мг, выход 99%).

MS m/z (ESI): 410,2[M+1].

#### Стадия 5

(S)-3-(5-(4-((1-(2-фтор-4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-изобутил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 37

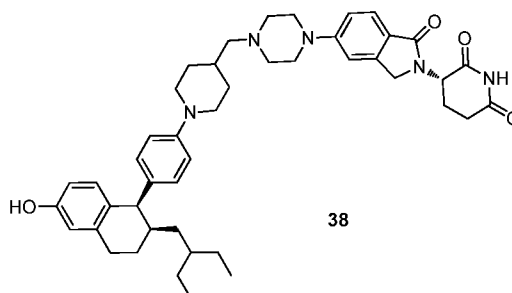
Соединение 5h (64 мг, 0,13 ммоль) добавляли к 3,5 мл смешанного растворителя дихлорметана и метанола (V/V = 6/1) и добавляли ацетат натрия (160 мг, 1,95 ммоль). Через 10 мин реакции добавляли соединение 37d (47 мг, 0,10 ммоль). Через 15 мин реакции добавляли триацетоксборгидрид натрия (45 мг, 0,21 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (Waters 2767-SQ Detecor2; система элюирования: 10 mM бикарбоната аммония, 60% воды, 40% ацетонитрила) с получением указанного в заголовке соединения 37 (26 мг, выход 35%).

MS m/z (ESI): 722,5[M+1].

$^1\text{H NMR}$  (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,95 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,08-7,05 (m, 2H), 6,89 (t, 1H), 6,71-6,57 (m, 3H), 6,53 (d, 1H), 6,45 (dd, 1H), 5,05-5,02 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 3,93 (d, 1H), 3,38-3,34 (m, 6H), 3,31-3,26 (m, 4H), 2,96-2,73 (m, 3H), 2,66-2,56 (m, 3H), 2,43-2,32 (m, 1H), 2,23 (d, 2H), 2,01-1,90 (m, 2H), 1,85-1,41 (m, 6H), 1,32-1,21 (m, 2H), 1,09-0,98 (m, 1H), 0,84 (t, 6H), 0,73-0,64 (m, 1H).

#### Пример 38

(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-(2-этилбутил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 38



Используя схему синтеза примера 26-1, в которой вместо исходного вещества трет-бутилмагния хлорида со стадии 1 использовали 2-этилбутилмагния бромид, получали



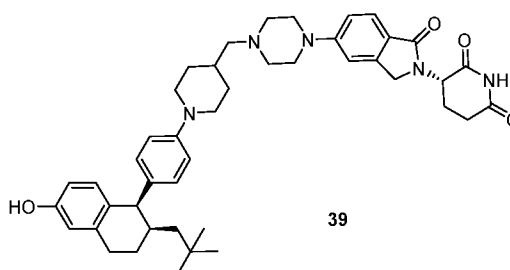
указанное в заголовке соединение 38 (200 мг).

MS m/z (ESI): 732,5[M+1].

<sup>1</sup>H NMR (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,95 (bs, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,80-6,72 (m, 4H), 6,62 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,43 (dd, 1H), 5,05-5,02 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 3,86 (d, 1H), 3,65-3,56 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 4H), 3,32-3,25 (m, 4H), 2,95-2,73 (m, 3H), 2,65-2,54 (m, 3H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 2H), 2,02-1,87 (m, 2H), 1,84-1,61 (m, 4H), 1,55-1,44 (m, 2H), 1,29-1,14 (m, 2H), 1,07-1,25 (m, 6H), 0,72-0,64 (m, 6H).

### Пример 39

(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-неопентил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 39



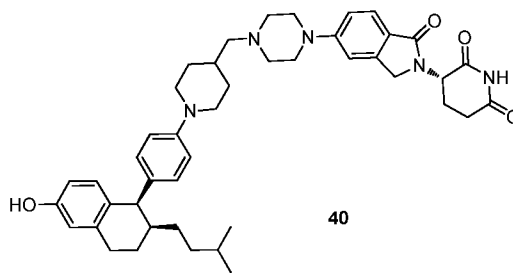
Используя схему синтеза примера 26-1, в которой вместо исходного вещества трет-бутилмагния хлорида со стадии 1 использовали 2,2-диметилпропилмагния бромид, получали указанное в заголовке соединение 39 (230 мг).

MS m/z (ESI): 718,3[M+1].

<sup>1</sup>H NMR (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,90 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 2H), 6,81-6,77 (m, 4H), 6,60-6,59 (m, 1H), 6,63-6,51 (m, 1H), 6,43-6,41 (m, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 3,77-3,76 (m, 1H), 3,61-3,58 (m, 2H), 3,35-3,28 (m, 4H), 2,94-2,81 (m, 1H), 2,83-2,80 (m, 2H), 2,65-2,54 (m, 4H), 2,39-2,45 (m, 1H), 2,23-2,22 (m, 2H), 1,98-1,95 (m, 1H), 1,93-1,90 (m, 4H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,68-1,62 (m, 2H), 1,39-1,36 (m, 1H), 1,24-1,11 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,57-0,53 (m, 1H).

### Пример 40

(S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-изоопентил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 40



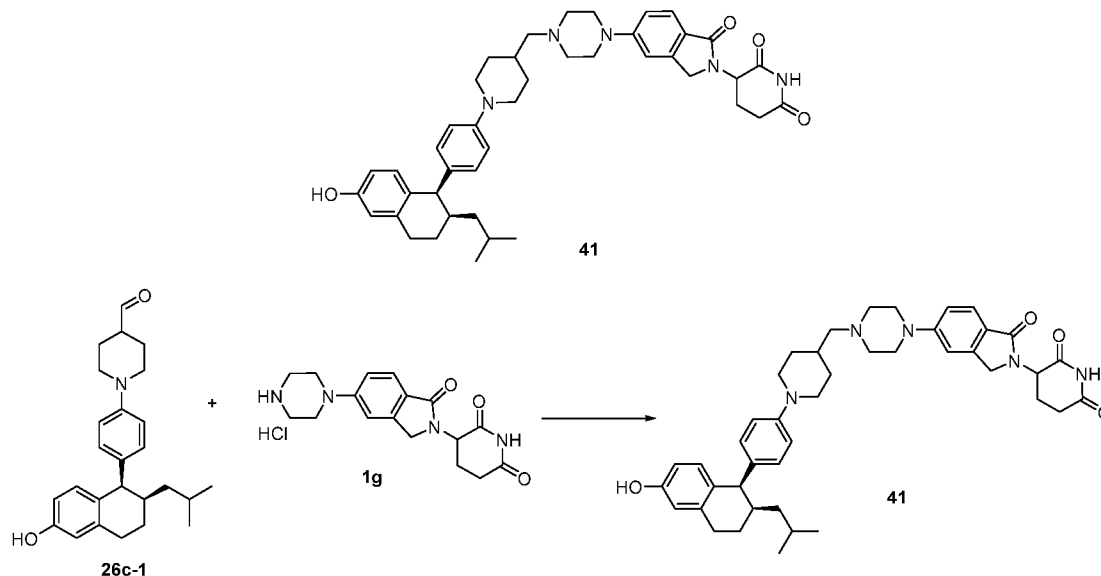
Используя схему синтеза примера 26-1, в которой вместо исходного вещества трет-бутилмагния хлорида со стадии 1 использовали изопентилмагния бромид, получали указанное в заголовке соединение 40 (180 мг).

MS m/z (ESI): 718,4[M+1].

$^1\text{H}$  NMR (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,90 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,08-7,05 (m, 2H), 6,88-6,77 (m, 4H), 6,63-6,61 (m, 1H), 6,53-6,51 (m, 1H), 6,44-6,42 (m, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,35, 4,23 (dd, 2H), 3,92-3,91 (m, 1H), 3,63-3,58 (m, 2H), 3,29-3,28 (m, 4H), 2,94-2,71 (m, 3H), 2,61-2,55 (m, 4H), 3,41-3,33 (m, 1H), 2,23-2,21 (m, 2H), 2,00-1,95 (m, 1H), 1,94-1,92 (m, 2H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,77-1,73 (m, 1H), 1,69-1,64 (m, 1H), 1,58-1,51 (m, 2H), 1,49-1,41 (m, 1H), 1,34-1,29 (m, 1H), 1,23-1,16 (s, 5H), 0,84 (d, 6H).

#### Пример 41

3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-изобутил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион 41 (смесь диастереомеров 1:1)



Соединение 1g (8 мг, 0,02 ммоль) добавляли к 2 мл смешанного растворителя дихлорметана и метанола (V/V = 4/1) и добавляли ацетат натрия (10 мг, 0,12 ммоль). Через 10 мин реакции добавляли соединение 26c-1 (6 мг, 0,015 ммоль). Через 15 мин реакции добавляли триацетоксиборгидрид натрия (8 мг, 0,04 ммоль). Смесь оставляли реагировать

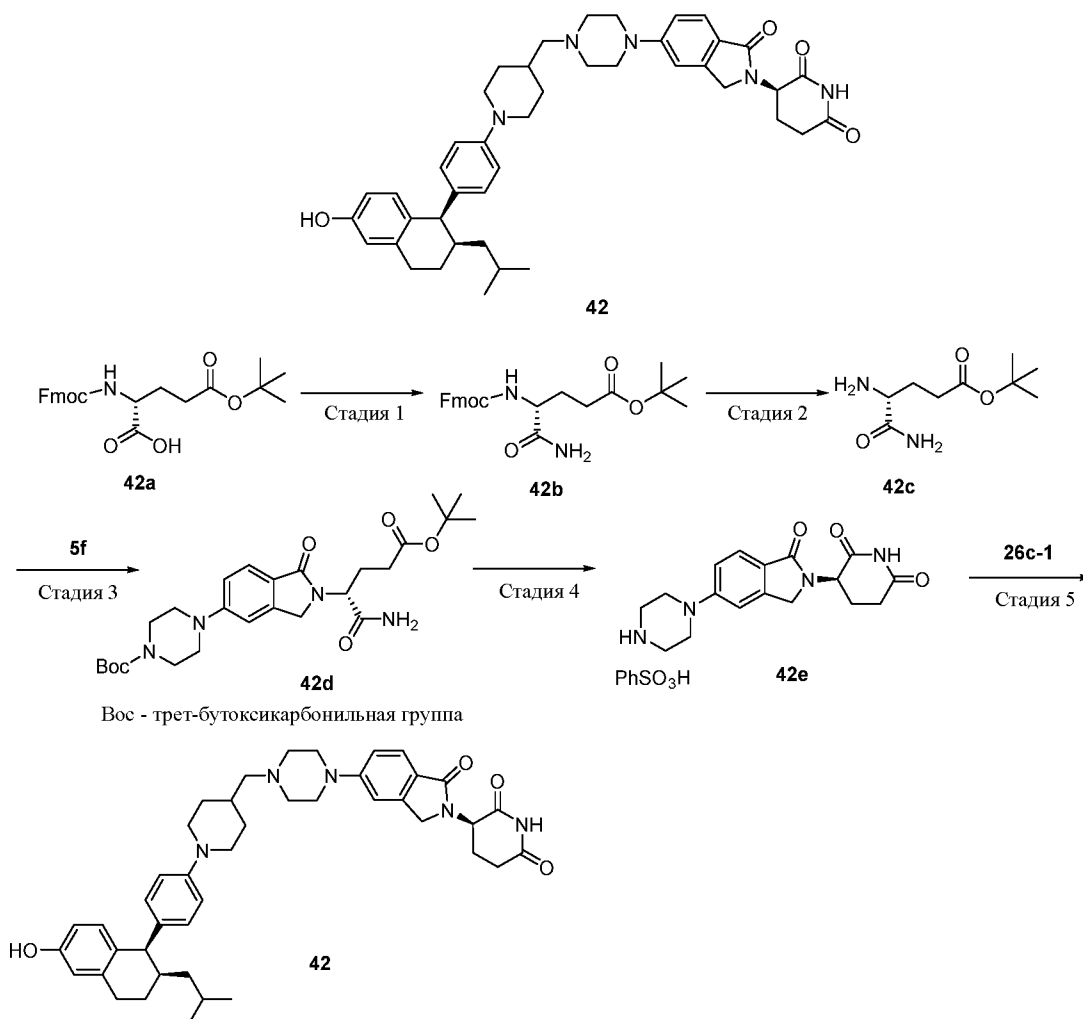
при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов А с получением указанного в заголовке соединения 41 (4 мг, смесь диастереомеров 1:1, выход 37%).

MS m/z (ESI): 704,4[M+1].

$^1\text{H NMR}$  (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,95 (bs, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,80-6,72 (m, 4H), 6,62 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,43 (dd, 1H), 5,05 (dd, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 3,86 (d, 1H), 3,65-3,56 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 4H), 3,32-3,25 (m, 4H), 2,95-2,73 (m, 3H), 2,65-2,54 (m, 3H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 2H), 2,02-1,87 (m, 2H), 1,84-1,61 (m, 4H), 1,55-1,44 (m, 2H), 1,29-1,14 (m, 2H), 1,07-0,98 (m, 1H), 0,84 (t, 6H), 0,72-0,64 (m, 1H).

### Пример 42

(R)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-изобутил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 42



## Стадия 1

## Трет-бутил-(R)-4-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-5-амино-5-оксопентаноат 42b

(R)-2-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-5-(трет-бутокси)-5-оксопентановую кислоту 42a (20 г, 47 ммоль, Shanghai Hanhong Scientific Co., Ltd.) и ди-трет-бутилдикарбонат (16,42 г, 75 ммоль) добавляли к 1,4-диоксану (150 мл). Внутреннюю температуру контролировали при температуре ниже 5 °C с использованием водяной бани со льдом в атмосфере азота. По каплям добавляли пиридин (7,44 г, 94 ммоль). После добавления по каплям смесь оставляли реагировать на ледяной водяной бане в течение 30 мин. Добавляли бикарбонат аммония (33,45 г, 141 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и оставляли реагировать в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя и добавляли этилацетат (500 мл) и воду (500 мл) для экстракции. Смесь промывали разбавленной соляной кислотой (500 мл × 3) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, что давало указанное в заголовке соединение 42b (24,13 г, неочищенный продукт). Продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

MS m/z (ESI): 425,1[M+1].

## Стадия 2

## Трет-бутил-(R)-4,5-диамино-5-оксопентаноат 42c

Соединение 42b (20 г, 47,1 ммоль) и диэтиламин (10 мл) растворяли в дихлорметане (100 мл). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток растворяли в метаноле (150 мл) и добавляли воду (5 мл). Смесь промывали н-гептаном (150 мл × 3). Слой метанола концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя с получением указанного в заголовке соединения 42c (9,8 г, неочищенный продукт). Продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

MS m/z (ESI): 203,1[M+1].

## Стадия 3

## Трет-бутил-(R)-4-(2-(1-амино-5-(трет-бутокси)-1,5-диоксопентан-2-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат 42d

Соединение 5f (3 г, 8,6 ммоль) и соединение 42c (2,6 г, 12,9 ммоль) добавляли к метанолу (25 мл), и внутреннюю температуру контролировали при температуре ниже 5 °C с использованием водяной бани со льдом. По каплям добавляли уксусную кислоту (0,77 мл, 12,9 ммоль) и цианоборгидрид натрия (1,1 г, 17,2 ммоль). Смесь оставляли реагировать при

комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. К остатку добавляли этилацетат (100 мл) и воду (100 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным раствором лимонной кислоты (100 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов А с получением указанного в заголовке продукта 42d (4,03 г, выход 93%).

MS m/z (ESI): 503,2[M+1].

#### Стадия 4

(R)-3-(1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона  
бензолсульфонат 42e

Соединение 42d (4,03 г, 8 ммоль) и бензолсульфоновую кислоту (2,54 г, 16,1 ммоль) добавляли к ацетонитрилу (30 мл) и реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток промывали этилацетатом (100 мл × 3) и сушили с получением указанного в заголовке соединения 42e (1,84 г, 47% выход).

MS m/z (ESI): 329,1[M+1].

<sup>1</sup>H NMR (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,97 (s, 1H), 8,71 (br, 2H), 7,60-7,58 (m, 3H), 7,32-7,30 (m, 3H), 7,16-7,13 (m, 2H), 5,09-5,04 (m, 1H), 4,38-4,21 (m, 2H), 3,52-3,49 (m, 4H), 3,25 (s, 4H), 2,94-2,87 (m, 1H), 2,62-2,58 (m, 1H), 2,41-2,36 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 1H).

Метод анализа хиральной HPLC: время удерживания 11,55 мин, хиральная чистота: 99% e.e. (колонок: CHIRALPAK OJ-H: А: n-гексан (+ 0,1% DEA), В: EtOH; А: 50%, В: 50%).

#### Стадия 5

(R)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-изобутил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 42

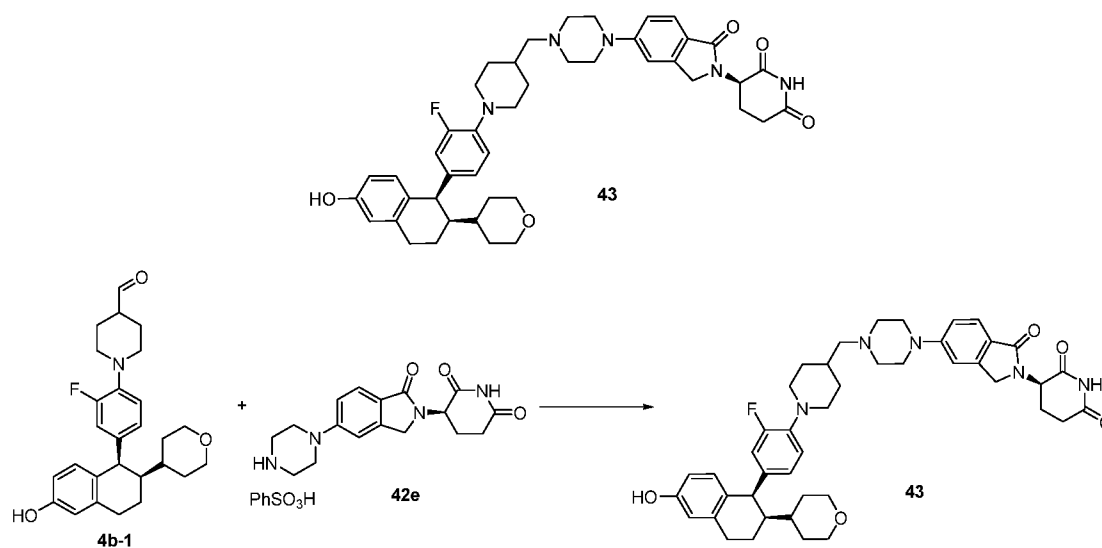
Соединение 42e (18 мг, 0,04 ммоль) добавляли к 2 мл смешанного растворителя дихлорметана и метанола (V/V = 4/1) и добавляли ацетат натрия (13 мг, 0,16 ммоль). Через 10 мин реакции добавляли соединение 26с-1 (6 мг, 0,015 ммоль). Через 15 мин реакции добавляли триацетоксиборгидрид натрия (13 мг, 61,3 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов А с получением указанного в заголовке соединения 42 (8 мг, выход 74%).

MS m/z (ESI): 704,4[M+1].

$^1\text{H NMR}$  (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,95 (bs, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,80-6,72 (m, 4H), 6,62 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,43 (dd, 1H), 5,05 (dd, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 3,86 (d, 1H), 3,65-3,56 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 4H), 3,32-3,25 (m, 4H), 2,95-2,73 (m, 3H), 2,65-2,54 (m, 3H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 2H), 2,02-1,87 (m, 2H), 1,84-1,61 (m, 4H), 1,55-1,44 (m, 2H), 1,29-1,14 (m, 2H), 1,07-0,98 (m, 1H), 0,84 (t, 6H), 0,72-0,64 (m, 1H).

### Пример 43

(R)-3-(5-(4-((1-(2-фтор-4-((1R,2R)-6-гидрокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион 43



Соединение 42e (117 мг, 0,24 ммоль) добавляли к 5 мл смешанного растворителя дихлорметана и метанола (V/V = 4/1) и добавляли ацетат натрия (88 мг, 0,92 ммоль). Через 10 мин реакции добавляли соединение 4b-1 (100 мг, 0,23 ммоль). Через 15 мин реакции добавляли триацетоксиборгидрид натрия (98 мг, 0,46 ммоль). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием системы элюентов А с получением указанного в заголовке соединения 43 (75 мг, выход 44%).

MS m/z (ESI): 750,3[M+1].

$^1\text{H NMR}$  (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,95 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,07-7,05 (m, 2H), 6,89 (t, 1H), 6,76-6,74 (m, 1H), 6,69-6,64 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,45-6,43 (m, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 4,32, 4,22 (dd, 2H), 4,12 (brs, 1H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,76-3,74 (m, 1H), 3,32-3,25 (m, 8H), 3,20 (t, 1H), 3,09 (t, 1H), 2,94-2,87 (m, 2H), 2,77-2,70 (m, 2H), 2,64-2,57 (m, 3H), 2,53-2,49 (m, 2H), 2,38-2,36 (m, 1H), 2,24-2,22 (m, 2H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,82-1,74 (m, 3H), 1,68-1,61 (m, 2H), 1,49-1,45 (m, 1H), 1,27-1,07 (m, 5H).

### Оценка биологического действия

Настоящее изобретение дополнительно описано и объяснено ниже со ссылкой на тестовые примеры. Однако эти тестовые примеры не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

Тестовый пример 1: Ингибирующее действие соединений по настоящему изобретению на пролиферацию клеток MCF7

Клетки MCF7 (ТСНu74, Национальная коллекция аутентифицированных клеточных культур) культивировали в полной среде MEM (минимальная эссенциальная среда) (GE Healthcare, SH30024.01), содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки. В день 1 эксперимента клетки MCF7 высевали в 96-луночный планшет с плотностью 3000 клеток/лунку с использованием MEM, содержащей 2% фетальной бычьей сыворотки, причем каждая лунка содержала 135 мкл клеточной суспензии. Планшет инкубировали в 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> клеточном инкубаторе в течение ночи. На следующий день добавляли различные концентрации тестируемых соединений, полученных в средах, по 15 мкл/лунку. Конечные концентрации соединений составляли 9 точек концентрации, полученных 4-кратным серийным разведением из 1000 нМ. В качестве контроля использовали холостой образец, содержащий 0,5% DMSO. Планшет инкубировали в инкубаторе при 37 °C с 5% CO<sub>2</sub> в течение 6 дней. На 8 день 96-луночный планшет для культивирования клеток вынимали и добавляли CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay 75 мкл/лунку. После того, как планшет оставляли при комнатной температуре в течение 10 мин, снимали показания сигнала люминесценции на многоканальном микропланшетном ридере (PerkinElmer, VICTOR 3). Значения IC<sub>50</sub> (концентрация полумаксимального ингибирования) для ингибирующей активности соединений рассчитывали по концентрациям соединений и показаниям сигнала люминесценции с использованием программного обеспечения Graphpad Prism. Результаты приведены в Таблице 1.

Таблица 1 Ингибирующее действие соединений по настоящему изобретению на пролиферацию клеток MCF7

Пример №	IC <sub>50</sub> (нМ)
1	6,15
2-1	1,94
3	1,56
4-1	0,92
5	0,72

6	0,75
7	0,67
8-1	0,46
8-2	36,5
9	2,14
10	0,30
12-1	0,45
12-2	13,73
13-1	0,83
14-1	0,75
14-2	8,17
15-1	0,46
15-2	14,27
16	4,63
18-1	1,35
19	0,87
20	0,73
21	1,72
22	3,13
23-1	2,39
23-2	20,04
24	1,21
25-1	2,46
26-1	0,59
27	13,42
28	1,51
29	0,78
30	3,02
32	8,34
34	1,51
35	3,00
36	1,56
37	1,46
38	4,64



39	5,23
40	3,17
41	0,62
42	0,88
43	3,57

Закключение: Соединения, заявленные в настоящем описании, продемонстрировали значительное ингибирующее действие на пролиферацию клеток MCF7.

Тестовый пример 2: Биологическая оценка ингибирующей активности соединений по настоящему изобретению в отношении пролиферации клеток MCF7, экспрессирующих мутантный ER $\alpha$

#### 1. Цель

Целью этого эксперимента было определение ингибирующей активности соединений по настоящему изобретению в отношении пролиферации клеток MCF7, экспрессирующих мутантный ER $\alpha$ .

#### 2. Метод

Клетки MCF7, экспрессирующие мутантный ER $\alpha$  Y537S, конструировали лентивирусной инфекцией. Клетки MCF7/ER $\alpha$  Y537S культивировали в полной среде MEM (GE Healthcare, SH30024.01), содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки и 1 мкг/мл пурамицина. В день 1 эксперимента клетки высевали в 96-луночный планшет с плотностью 3000 клеток/лунку с использованием MEM, содержащей 2% фетальной бычьей сыворотки, причем каждая лунка содержала 135 мкл клеточной суспензии. Планшет инкубировали в 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> клеточном инкубаторе в течение ночи. На следующий день добавляли различные концентрации тестируемых соединений, полученных в средах, по 15 мкл/лунку. Конечные концентрации соединений составляли 9 точек концентрации, полученных 4-кратным серийным разведением из 1000 нМ. В качестве контроля использовали холостой образец, содержащий 0,5% DMSO. Планшет инкубировали в инкубаторе при 37 °C с 5% CO<sub>2</sub> в течение 6 дней. На 8 день 96-луночный планшет для культивирования клеток вынимали и добавляли CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay (Promega, G7573) 75 мкл/лунку. После того, как планшет оставляли при комнатной температуре в течение 10 мин, снимали показания сигнала люминесценции на многоканальном микропланштном ридере (PerkinElmer, VICTOR 3). Значения IC<sub>50</sub> (концентрация полумаксимального ингибирования) для ингибирующей активности соединений рассчитывали по концентрациям соединений и показаниям сигнала люминесценции с использованием программного обеспечения

Graphpad Prism. Результаты приведены в Таблице 2.

Таблица 2. Значения IC<sub>50</sub> для ингибирующих эффектов соединений по настоящему изобретению на пролиферацию клеток MCF7, экспрессирующих мутантный ER $\alpha$

Пример №	IC <sub>50</sub> (нМ)
1	14,93
2-1	7,83
3	5,79
4-1	4,71
5	2,29
6	3,19
7	3,31
8-1	2,80
8-2	92,20
9	8,73
10	1,38
12-1	1,28
12-2	39,38
13-1	4,79
14-1	2,45
14-2	24,45
15-1	2,18
15-2	31,44
16	14,95
18-1	7,77
19	5,04
20	2,74
21	5,66
22	9,19
23-1	7,53
23-2	72,09
24	5,44
25-1	12,87
26-1	1,67

27	44,65
28	5,21
29	3,62
30	12,72
32	28,84
34	19,17
35	8,48
36	8,35
37	5,27
38	13,84
39	15,82
40	8,89
41	2,89
42	3,09
43	36,29

Заключение: Соединения, заявленные в настоящем описании, показали значительный ингибирующий эффект в отношении пролиферации клеток MCF7, экспрессирующих мутантный ER $\alpha$ .

Тестовый пример 3: Действие деструкции соединений по настоящему изобретению на ER $\alpha$

Клетки MCF7 линии ER $\alpha$ -положительного рака молочной железы (TCHu74, Национальная коллекция аутентифицированных клеточных культур) культивировали в среде DMEM/F12 (минимальная эссенциальная среда Игла, модифицированная по способу Дульбекко) (HyClone, SH30023.01), содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (Corning, 35-010-CV). На 1-й день эксперимента клетки расщепляли, промывали один раз средой DMEM/F12 без фенолового красного (ThermoFisher, 11039-021), содержащей 5% фетальной бычьей сыворотки, очищенной на активированном угле (BIOSUN, BS-0004-500), ресуспендировали и подсчитывали. Клеточную суспензию добавляли в 96-луночный планшет (Corning, 3599) при 140 мкл/лунку, и клетки инкубировали в инкубаторе при 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> в течение ночи. На следующий день соединения серийно разбавляли DMSO и дополнительно разбавляли средой без фенолового красного DMEM/F12, содержащей 5% фетальной бычьей сыворотки, очищенной на активированном угле. Разбавленные соединения добавляли к клеткам в 96-луночном планшете при 10 мкл/лунку, причем

конечные концентрации составляли 300, 30, 3, 0,3, 0,03, 0,003, 0,0003 и 0,00003 нМ, соответственно. 96-луночный планшет помещали в инкубатор на 16-18 часов. 96-луночный планшет покрывали иммобилизованным антителом из набора для анализа общего белка ER $\alpha$ /NR3A1 человека (R&D, DYС5715-5). 1 мкг/мл захватывающего антитела получали в PBS (фосфатно-солевой буферный раствор) и добавляли в 96-луночный планшет (Corning, 3590) 100 мкл/лунку. Планшет оставляли в инкубаторе при 26 °С на ночь. На 3-й день эксперимента 96-луночный планшет, покрытый антителом, промывали один раз PBS и добавляли раствор блокатора казеина (Thermo, 37528) при 200 мкл/лунку. Планшет инкубировали в инкубаторе при 37 °С в течение 1,5 ч для блокирования. Супернатант среды для культивирования клеток отбрасывали. Клетки промывали один раз PBS и добавляли буфер для лизиса клеток при 60 мкл/лунку. Буфер для лизиса клеток представлял собой PBS, содержащий 6 М мочевины, 1 мМ EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота), 0,5% TritonX-100, 1 мМ PMSF (фенилметилсульфонил фторид) и ингибитор протеазы (Roche, 04693159001). Клетки лизировали на льду в течение 15 мин, и добавляли PBS, содержащий 1 мМ EDTA и 0,5% TritonX-100, при 300 мкл/лунку для разбавления мочевины до 1 М. Блокирующий раствор в заблокированном 96-луночном планшете отбрасывали, а разбавленный буфер для лизиса клеток добавляли при 100 мкл/лунку. Планшет инкубировали в инкубаторе при 37 °С в течение 2 ч. и промывали пять раз PBS. Биотинилированное аналитическое антитело разбавляли до 0,4 мкг/мл 10-кратным разбавленным раствором блокатора казеина, а затем добавляли при 100 мкл/лунку. Планшет инкубировали в инкубаторе при 37 °С в течение 1 ч. Затем планшет промывали еще пять раз и добавляли авидин-HRP, разбавленный в 200 раз 10-кратным разбавленным раствором блокатора казеина при 100 мкл/лунку. Планшет инкубировали при 37 °С в течение 30 мин. Затем планшет промывали еще пять раз и добавляли субстрат ТМВ (3,3',5,5'-тетраметилбензидин) при 100 мкл/лунку. Планшет инкубировали при комнатной температуре до появления синего цвета и добавляли стоп-раствор при 100 мкл/лунку. Показания сигнала OD450 снимали на многорежимном микропланшете ридере PHERAstar. Значения IC<sub>50</sub> для эффекта деструкции соединений рассчитывали с использованием программного обеспечения Graphpad Prism.

Рассчитанные значения IC<sub>50</sub> для эффектов деструкции соединений по настоящему изобретению на ER $\alpha$  приведены в таблице 3.

Таблица 3. Эффект деструкции соединений по настоящему изобретению на ER $\alpha$

Пример №	IC <sub>50</sub> (нМ)
1	17,65

2-1	0,72
3	0,69
4-1	0,23
5	0,98
6	0,94
7	0,46
8-1	0,31
9	1,77
10	0,15
12-1	0,38
12-2	3,69
13-1	0,29
14-1	2,49
15-1	0,66
16	2,60
18-1	0,53
19	1,12
20	2,93
21	0,84
22	1,79
23-1	2,99
23-2	51,99
24	0,77
25-1	1,02
26-1	0,66
28	1,55
29	1,06
30	15,21
31	2,18
32	6,15
33	2,50
34	3,53
35	4,72
36	1,63

37	5,01
38	3,58
39	4,57
40	6,27
41	1,42
42	4,21
43	1,12

Закключение: Соединения, заявленные в настоящем описании, продемонстрировали значительное действие деструкции на ER $\alpha$ .

#### Тестовый Пример 4: Оценка фармакокинетики у крыс

##### I. Тест C57 на мышах

###### 1. Выдержка

На мышах C57 в качестве подопытных животных концентрацию соединения по примеру 26-1 в плазме определяли с помощью LC/MS/MS в разные моменты времени после внутрижелудочного (i.g.)/внутривенного (i.v.) введения мышам C57. Изучали фармакокинетическое поведение соединения по настоящему изобретению у C57 мышей и оценивали его фармакокинетический профиль.

###### 2. Протокол испытаний

###### 2.1 Испытуемое соединение

Соединение примера 26-1.

###### 2.2 Тестируемые животные

Восемнадцать самок C57 мышей были равномерно разделены на 2 группы и натошак в течение ночи, и 2 группам вводили внутрижелудочно и внутривенно, соответственно. Мыши были предоставлены компанией Zhejiang Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd.

###### 2.3. Получение лекарственного средства

Соответствующее количество соединения примера 26-1 взвешивали и смешивали с 5% DMSO + 5% Tween 80 (твин 80) + 90% физиологический раствор с получением 0,1 мг/мл бесцветного прозрачного раствора (для группы внутрижелудочного введения) и 0,1 мг/мл бесцветного прозрачного раствора (для группы внутривенного введения).

###### 2.4. Введение

Группа внутрижелудочного введения: доза составляла 2,0 мг/кг, и объем составлял 0,2 мл/10 г.

Группа внутривенного введения: доза составляла 1,0 мг/кг, а объем составлял 0,1 мл/10 г.

### 3. Процедуры

Группу внутрижелудочного введения: кровь (0,1 мл) собирали в антикоагулянтные пробирки EDTA-K2 перед введением и через 0,25 ч, 0,5 ч, 1,0 ч, 2,0 ч, 4,0 ч, 6,0 ч, 8,0 ч, 11,0 ч и 24,0 ч после введения и центрифугировали при 10000 об/мин в течение 1 мин (4 °С). Плазму отделяли в течение 1 часа и хранили при -20 °С перед анализом. Процесс от забора крови до центрифугирования проводили на ледяной бане. Через два часа после введения кормление возобновили.

Группа внутривенного введения: кровь собирали перед введением и через 5 мин, 15 мин, 0,5 ч, 1,0 ч, 2,0 ч, 4,0 ч, 8,0 ч, 11,0 ч и 24 ч после введения и обрабатывали, как в группе внутрижелудочного введения.

Концентрацию тестируемого соединения в плазме определяли после введения различных концентраций тестируемого соединения мышам C57: образцы плазмы (25 мкл) собирали у C57 мышей в различные моменты времени после введения, белки осаждали 200 мкл ацетонитрила и добавляли 50 мкл камптотецина (100 нг/мл). Смеси перемешивали на вортексе в течение 5 мин и центрифугировали при 4000 об/мин в течение 10 мин. 1 мкл супернатанта собирали для анализа LC/MS/MS.

### 4. Фармакокинетические параметры

Таблица 4. Фармакокинетические параметры соединения по настоящему изобретению

№	Способ введения/доза (мг/кг)	Концентрация в плазме C <sub>max</sub> (нг/мл)	Площадь под кривой AUC <sub>0-t</sub> (кривая зависимость AUC от времени приема до определенной точки времени)	Период полувыведения T <sub>1/2</sub> (ч)	Клиренс CL/F (кажущийся клиренс) (мл/мин/кг)	Кажущийся объем распределения V <sub>z</sub> /F (кажущийся объем распределения в терминальной фазе) (мл/кг)
---	------------------------------	--	--	---	--	---

			после приема) (ч*нг/мл)			
Соединение пример а 26-1	i.g./2,0	59,0	517	5,3	62,1	28321
	i.v./1,0	1219	1072	4,0	15,4	5376

Заключение: Соединение по настоящему изобретению показало хорошую фармакокинетическую абсорбционную активность у C57 мышей: оно обладает фармакокинетическими преимуществами.

## II. Тест на крысах SD (Спрег-Доули)

### 1. Выдержка

На крысах SD в качестве подопытных животных концентрацию соединения по примеру 26-1 в плазме определяли с помощью LC/MS/MS в разные моменты времени после внутрижелудочного (i.g.)/внутривенного (i.v.) введения крысам SD. Изучали фармакокинетическое поведение соединения по настоящему изобретению у крыс SD и оценивали его фармакокинетический профиль.

### 2. Протокол испытаний

#### 2.1 Испытуемое соединение

Соединение примера 26-1.

#### 2.2 Тестируемые животные

Восемь крыс SD, из которых половина были самцами, а половина - самками, были равномерно разделены на 2 группы. Крысы были предоставлены компанией Zhejiang Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd. 2 группы голодали в течение ночи, а затем вводили дозы внутрижелудочно и внутривенно, соответственно.

#### 2.3. Получение лекарственного средства

Соответствующее количество соединения примера 26-1 взвешивали и смешивали с 5% EtOH + 95% (15% раствор полиэтиленгликоля 15-гидроксистеарата, полученный в 5% водном растворе глюкозы) с получением бесцветного прозрачного раствора 0,2 мг/мл (для группы внутрижелудочного введения) и бесцветного прозрачного раствора 0,2 мг/мл (для группы внутривенного введения).

#### 2.4. Введение

Группа внутрижелудочного введения: доза составляла 2,0 мг/кг, и объем составлял



10,0 мл/кг.

Группа внутривенного введения: доза составляла 1,0 мг/кг, а объем составлял 5,0 мл/кг.

### 3. Процедуры

Группу внутрижелудочного введения: кровь (0,2 мл) собирали из глазницы в антикоагулянтные пробирки EDTA-K2 перед введением и через 0,25 ч, 0,5 ч, 1,0 ч, 2,0 ч, 4,0 ч, 6,0 ч, 8,0 ч, 11,0 ч и 24,0 ч после введения и центрифугировали при 10000 об/мин в течение 1 мин (4 °C). Плазму отделяли в течение 1 часа и хранили при -20 °C перед анализом. Процесс от забора крови до центрифугирования проводили на ледяной бане. Через два часа после введения кормление возобновили.

Группа внутривенного введения: кровь собирали перед введением и через 5 мин, 15 мин, 0,5 ч, 1,0 ч, 2,0 ч, 4,0 ч, 8,0 ч, 11,0 ч и 24 ч после введения и обрабатывали, как в группе внутрижелудочного введения.

Концентрацию тестируемого соединения в плазме определяли после введения различных концентраций тестируемого соединения крысам SD: образцы плазмы (25 мкл) собирали у крыс SD в различные моменты времени после введения, и к каждому из образцов добавляли 50 мкл камптотецина (100 нг/мл); белки осаждали 200 мкл ацетонитрила; смеси перемешивали на вортексе в течение 5 мин и центрифугировали при 4000 об/мин в течение 10 мин. 1 мкл супернатанта собирали для анализа LC/MS/MS.

### 4. Фармакокинетические параметры

Таблица 5. Фармакокинетические параметры соединения по настоящему изобретению

№	Способ введения/доза (мг/кг)	Концентрация в плазме C <sub>max</sub> (нг/мл)	Площадь под кривой AUC <sub>0-t</sub> (ч*нг/мл)	Период полувыведения T <sub>1/2</sub> (ч)	Клиренс CL/F (мл/мин /кг)	Кажущийся объем распределения V <sub>z</sub> /F (мл/кг)
Соединение примера 26-1	i.g./2,0	32,9	302	4,4	102	38512
	i.v./1,0	4045	2643	4,8	6,4	2695

Заключение: Соединение по настоящему изобретению показало хорошую фармакокинетическую абсорбционную активность у крыс SD: оно обладает фармакокинетическими преимуществами.

### III. Тест собак породы бигль.

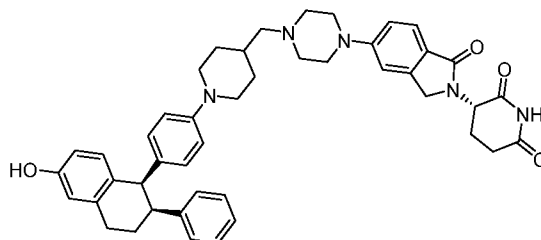
#### 1. Выдержка

При использовании собак породы бигль в качестве подопытных животных концентрации соединения примера 26-1 и Сравнительного примера 1 в плазме определяли с помощью LC/MS/MS в разные моменты времени после внутрижелудочного (i.g.)/внутривенного (i.v.) введения собак породы бигль. Изучали фармакокинетическое поведение соединения по настоящему изобретению у собак породы бигль и оценивали его фармакокинетический профиль.

#### 2. Протокол испытаний

##### 2.1 Тестируемые соединения

Соединение примера 26-1 и сравнительного примера 1 (см. патент WO2018102725A1, пример 411), структура которого показана ниже:



##### 2.2 Тестируемые животные

Шестнадцать собак породы бигль, из которых половина были самцами, а половина - самками, были равномерно разделены на 4 группы. Собаки породы бигль был предоставлен Shanghai Medicilon Inc. 4 группы голодали в течение ночи, а затем им вводили дозы внутрижелудочно и внутривенно.

##### 2.3. Получение лекарственного средства

Определенные количества соединения примера 26-1 и соединения сравнительного примера 1 взвешивали и смешивали с 5% (об./об.) DMSO + 30% (об./об.) PG (пропиленгликоль) + 30% (об./об.) PEG400 (полиэтиленгликоль-400) + 35% (об./об.) физиологического раствора с получением 0,4 мг/мл прозрачных растворов (для групп внутрижелудочного введения) и 0,25 мг/мл прозрачных растворов (для групп внутривенного введения).

##### 2.4. Введение

Группа внутрижелудочного введения: доза составляла 2,0 мг/кг, и объем составлял 5,0 мл/кг.

Группы внутривенного введения: доза составляла 0,5 мг/кг, а объем составлял 2,0 мл/кг.

### 3. Процедуры

Группу внутривенного введения: кровь (1,0 мл) собирали брали из яремной вены или вены передних конечностей в антикоагулянтные пробирки EDTA-K2 перед введением и через 0,25 ч, 0,5 ч, 1,0 ч, 2,0 ч, 4,0 ч, 6,0 ч, 8,0 ч, 12,0 ч и 24,0 ч после введения и центрифугировали при 10000 об/мин в течение 5 мин (4 °С). Плазму отделяли в течение 1 часа и хранили при -80 °С перед анализом. Процесс от забора крови до центрифугирования проводили на ледяной бане. Через два часа после введения кормление возобновили.

Группа внутривенного введения: кровь собирали перед введением и через 5 мин, 0,25 ч., 0,5 ч., 1,0 ч., 2,0 ч., 4,0 ч., 8,0 ч., 12,0 ч. и 24 ч. после введения и обрабатывали, как в группе внутривенного введения.

Концентрации тестируемых соединений в плазме определяли после введения различных концентраций тестируемых соединений собакам породы бигль: образцы плазмы (50 мкл) собирали из собак породы бигль в различные моменты времени после введения, и белки осаждали 500 мкл метанола (содержащего 100 нг/мл внутреннего стандарта Verapamil) для каждого из образцов; смеси перемешивали на вортексе в течение 1 мин и центрифугировали при 18000 g в течение 7 мин. 500 мкл супернатанта переносили в 96-луночный планшет. 1 мкл супернатанта собирали для LC/MS/MS анализа.

### 4. Фармакокинетические параметры

Таблица 6. Фармакокинетические параметры соединения по настоящему изобретению

№	Способ введения/доза (мг/кг)	Концентрация в плазме $C_{max}$ (нг/мл)	Площадь под кривой $AUC_{0-t}$ (ч*нг/мл)	Период полувыведения $T_{1/2}$ (ч)	Клиренс $CL/F$ (мл/мин/кг)	Кажущийся объем распределения $V_z/F$ (мл/кг)
Соединение примера 26-1	i.g./2,0	436	4822	10,4	6,2	5669
	i.v./0,5	1602	4073	9,7	1,7	1461
Сравнительный пример 1	i.g./2,0	324	4050	9,0	7,3	5498
	i.v./0,5	600	2682	8,1	2,8	1959

Заключение: Соединение по настоящему изобретению показало низкий клиренс у собак породы биглей и продемонстрировало хороший профиль абсорбции: оно обладает

фармакокинетическими преимуществами.

### Тестовый пример 5: Фармакодинамический тест

#### 1. Цель

Оценить ингибирующее действие соединения по настоящему изобретению на рост ксенотрансплантатных опухолей рака молочной железы человека MCF-7 (Y537S) у мышей BEIGE SCID.

#### 2. Испытуемое соединение

Соединение примера 26-1.

Использовали 2% раствор Tween 80 + 98% PEG-400.

#### 3. Метод и материалы

##### 3.1 Животные и условия содержания

Животные: самки мышей BEIGE SCID, приобретенные у Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd. (сертификат № SCXK (Пекин) 2016-0006), весом около 19 г при покупке.

Условия содержания: 5 крыс/клетку, циклы 12 свет/12 часов темнота, при постоянной температуре  $23 \pm 1$  °C с влажностью от 50 до 60%, при свободном доступе к пище и воде.

##### 3.2 Группировка животных

Мышам BEIGE SCID дали акклиматизироваться, а затем сгруппировали следующим образом:

Группа	Количество мышей	Способ введения
Контроль растворителя	8	2% Tween 80 + 98% PEG-400 раствор (i.g./qd (один раз в сутки))
Пример 26-1	8	5 мг/кг массы тела (i.g./один раз в сутки)
Пример 26-1	8	15 мг/кг массы тела (i.g./один раз в сутки)
Пример 26-1	8	45 мг/кг массы тела (i.g./один раз в сутки)

Примечания: qd означает «один раз в сутки»; i.g. означает внутрижелудочное введение.

##### 3.3. Метод:

Клетки MCF-7 (Y537S) в логарифмической фазе роста подкожно инокулировали в количестве  $1,0 \times 10^7$ /мышь/200 мкл (содержащие 100 мкл матригеля (matrigel)) в правый бок самкам мышей BEIGE SCID. Через 18 дней, когда объем опухоли у мышей с опухолью



		тела)		ошиб ка средн его)				раствор ителем)	
Контроль растворителе м	один раз в сутки/28 дней	i.g., 0	171,7	11,8	657,3	73,4	/	/	8/8
Пример 26-1	один раз в сутки/28 дней	i.g., 5	170,2	11,8	305	23,7	72	менее 0,001	8/8
Пример 26-1	один раз в сутки/28 дней	i.g., 15	168,2	12,8	219,7	15,7	89	менее 0,001	8/8
Пример 26-1	один раз в сутки/28 дней	i.g., 45	168,6	13,0	192,0	12,3	95	менее 0,001	8/8

Примечания: qd означает «один раз в сутки»; d означает день; например, означает внутрижелудочное введение; SEM означает стандартную ошибку среднего.

## 5. Заключение

Введение соединения примера 26-1 начинали и проводили один раз в день через 18 дней после прививания опухолевых клеток. Через 28 дней после введения группа с низкой дозой 5 мг/кг массы тела показала 72% ингибирование роста опухоли, группа со средней дозой 15 мг/кг массы тела показала 89% ингибирование роста опухоли, группа с высокой дозой 45 мг/кг массы тела показала 95% ингибирование роста опухоли, и введение не влияло на массу тела мыши. Кроме того, комбинация соединения примера 26-1 и ингибитора CDK4/6 может дополнительно повысить эффективность.

Тестовый пример 6: Растворимость соединения по настоящему изобретению

### 1. Материалы

Реагенты: диметилсульфоксид (хроматографически чистый, Sigma-Aldrich, кат. № 472301-4X4L), этанол (хроматографически чистый, CNW, кат. № 4,016362,4000), ацетонитрил (хроматографически чистый, Merck, кат. № 1,00030,4008),  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (аналитически чистый, Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd., кат. № 20040717), ацетат аммония (хроматографически чистый, Fluka Honeywell, кат. № 17836-250G), таурохолат натрия (98%, J&K Scientific, кат. № 551055-25G), лецитин (99% или более, sigma aldrich, кат. № P3556-1G), гидроксид натрия (аналитически чистый, Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd., кат. № 10019718), хлорид натрия (аналитически чистый, Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd., кат. № 10019318), соляная кислота (аналитически чистая, Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd., кат. № 10011018), уксусная кислота (аналитически чистая, Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd., кат. № 10000218) и сверхчистая вода (полученная собственными силами с использованием лабораторной системы сверхчистой воды ELGA CHORUS).

Прибор: жидкостный хроматограф Agilent 1200 DAD (Agilent, США)

## 2. Получение материалов

### 2.1. Получение раствора FassIF

Раствор (A): 4,441 г  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 0,348 г гранул NaOH и 6,186 г NaCl добавляли к 900 мл сверхчистой воды и хорошо перемешивали, и раствор доводили до pH  $6,5 \pm 0,05$  1 М NaOH, доводили до объема (1000 мл) водой и хранили при 4 °C для дальнейшего применения.

Раствор FaSSIF (B): 0,161 г таурохолата натрия (NaTC) и 59 мг лецитина растворяли в 20 мл раствора (A). Полученный раствор энергично перемешивали в течение ночи с получением прозрачного мицеллярного раствора и добавляли раствор (A) с получением объема 100 мл. Полученный раствор хранили при 4 °C для дальнейшего использования (не более 2 недель).

### 2.2. Получение раствора FessIF

Раствор (A): 20,2 г гранул NaOH, 43,25 г уксусной кислоты и 59,37 г хлорида натрия точно взвешивали и растворяли в надлежащем количестве сверхчистой воды. Раствор доводили до объема (5 л), доводили до pH 5,0 с помощью 1 М NaOH или 1 М HCl и сохраняли при 4 °C для будущего применения.

Раствор FeSSIF (B): 0,80652 г таурохолата натрия (NaTC) и 295,5 мг лецитина растворяли в 25 мл раствора (A). Полученный раствор энергично перемешивали в течение ночи с получением прозрачного мицеллярного раствора и добавляли раствор (A) с получением объема 100 мл. Полученный раствор хранили при 4 °C для дальнейшего использования (не более 2 недель).

## 3. Процедуры

Испытания на растворение в растворе FassIF и растворе FessIF.

3.1. Надлежащее количество тестируемого соединения взвешивали для получения 10 мМ исходного раствора в DMSO. 10 мкл исходного раствора (концентрация 10 мМ, растворенного в DMSO) точно отмеряли и хорошо перемешивали с 990 мкл смеси органических растворителей (обычно DMSO:ацетонитрил:этанол = 1:1:1) в колбе для образца объемом 2 мл с получением 100 мкМ прозрачного раствора образца в качестве эталонного раствора.

3.2. 1 мг испытуемого образца растворяли в 900 мкл раствора FassIF (или раствора FessIF) и энергично перемешивали полученный раствор. Раствор получали в двух повторностях. Растворы встряхивали на водяной бане при 37 °С в течение 24 ч и центрифугировали при 12000 об/мин в течение 30 мин. Супернатанты использовали в качестве растворов образцов и переносили для анализа с помощью жидкостной хроматографии.

#### 4. Результаты

Растворимость (мкМ) = площадь пика образца/площадь эталонного пика × концентрация эталонного раствора (мкМ) × коэффициент разведения раствора образца.

Среднее значение двух измерений использовали в качестве конечной растворимости в растворе FassIF и растворе FessIF.

Таблица 8. Растворимость соединения по настоящему изобретению

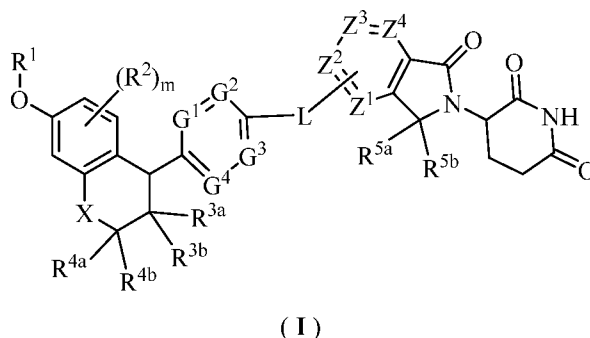
№	Раствор FassIF (мкМ)	Раствор FessIF (мкМ)
Соединение примера 26-1	97	553

Заключение: Соединение по настоящему изобретению обладает превосходной растворимостью как в растворе FassIF, так и в растворе FessIF.



## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



где:

$R^{3a}$  и  $R^{3b}$  являются идентичными или различными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, циклоалкила, гетероциклила, 8-10-членного арила и гетероарила, где каждый из алкила, циклоалкила, гетероциклила, 8-10-членного арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано,  $-NR^9R^{10}$ , нитро, гидроксид, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

или  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероциклил, где каждый циклоалкил или гетероциклил независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано,  $-NR^9R^{10}$ , нитро, гидроксид, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

X представляет собой атом кислорода или  $CH_2$ ;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, галогеналкила, гидроксидалкила и  $-C(O)R^6$ ;

$G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^3$  и  $G^4$  являются идентичными или различными и каждый независимо представляет собой атом азота или  $CR^7$ ;

один из  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$  представляет собой атом углерода, а остальные три являются идентичными или различными и каждый независимо представляет собой атом азота или  $CR^8$ ;

L представляет собой линкерное звено;

$R^{4a}$  и  $R^{4b}$  являются идентичными или различными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, алкокси, галогеналкила,

галогеналкокси и гидроксилалкила;

$R^{5a}$  и  $R^{5b}$  являются идентичными или различными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси и гидроксилалкила, или  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  вместе образуют оксо;

каждый из  $R^2$ ,  $R^7$  и  $R^8$  является идентичным или различным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, гидроксилалкила, циано,  $-NR^{9a}R^{10a}$ , гидрокси,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-C(O)NR^{9a}R^{10a}$ ,  $-S(O)_tR^{9a}$ ,  $-S(O)_tNR^{9a}R^{10a}$ , циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано,  $-NR^9R^{10}$ , нитро, гидрокси, гидроксилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

$R^6$  выбран из группы, состоящей из алкила, галогеналкила, гидроксилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

$R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{9a}$  и  $R^{10a}$  являются идентичными или различными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, гидроксилалкила, циклоалкила и гетероциклила, где каждый из алкила, циклоалкила и гетероциклила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила и галогеналкокси;

или  $R^9$  и  $R^{10}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, и гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, амина, нитро, гидрокси, гидроксилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

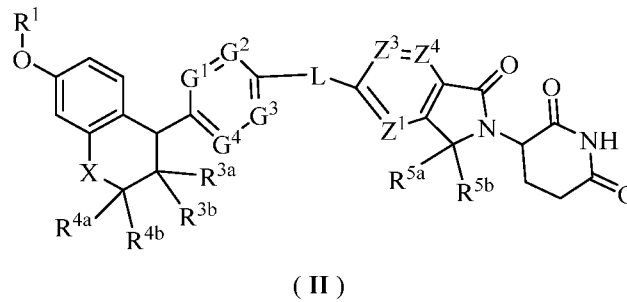
или  $R^{9a}$  и  $R^{10a}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, и гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, амина, нитро, гидрокси, гидроксилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

t равно 0, 1 или 2;

m равно 0, 1, 2 или 3.

2. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где каждый  $R^2$  является идентичным или различным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и  $C_{1-6}$  алкила.

3. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, представляющее собой соединение общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль:

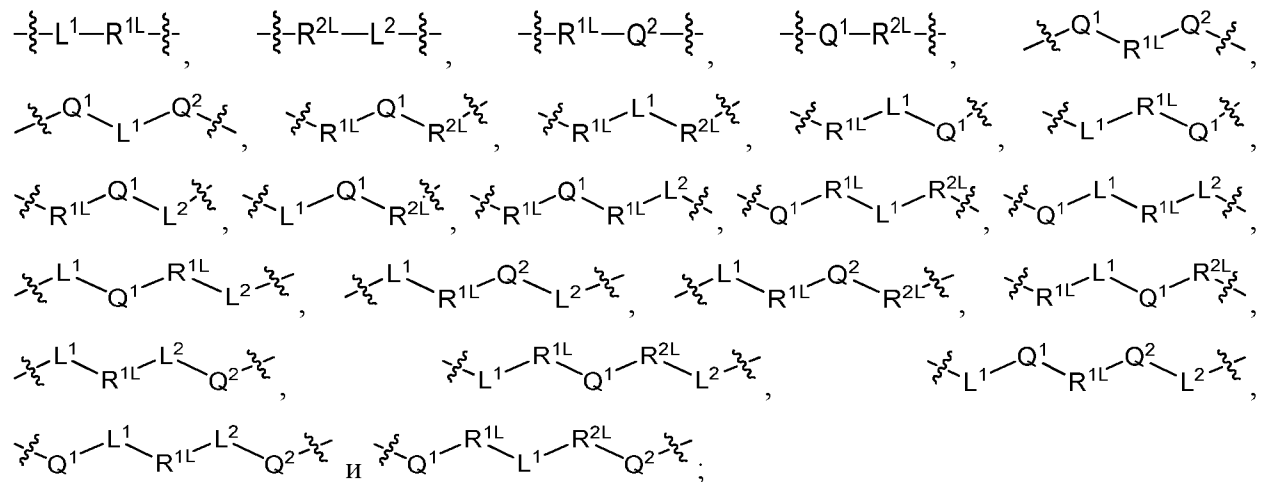


где:

$Z^1$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$  являются идентичными или различными и каждый независимо представляет собой атом азота или  $CR^8$ ;

$X$ ,  $L$ ,  $G^1-G^4$ ,  $R^1$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  и  $R^8$  являются такими, как определено в п. 1.

4. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-3, где  $L$  выбран из группы, состоящей из  $-L^1-$ ,  $-L^2-$ ,  $-R^{1L}-$ ,  $-R^{2L}-$ ,  $-Q^1-$ ,  $-Q^2-$ ,



$-L^1-$  и  $-L^2-$  являются идентичными или различными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из связи,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NR^{11}-$ ,  $-CR^{12a}R^{12b}-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-C(O)NR^{11}-$  и  $-NR^{11}C(O)-$ ;

$R^{1L}$  и  $R^{2L}$  являются идентичными или различными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из связи, алкилена, гетероалкилена, алкенилена и алкинилена, где каждый из алкилена, гетероалкилена, алкенилена и алкинилена независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, амина, оксо, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

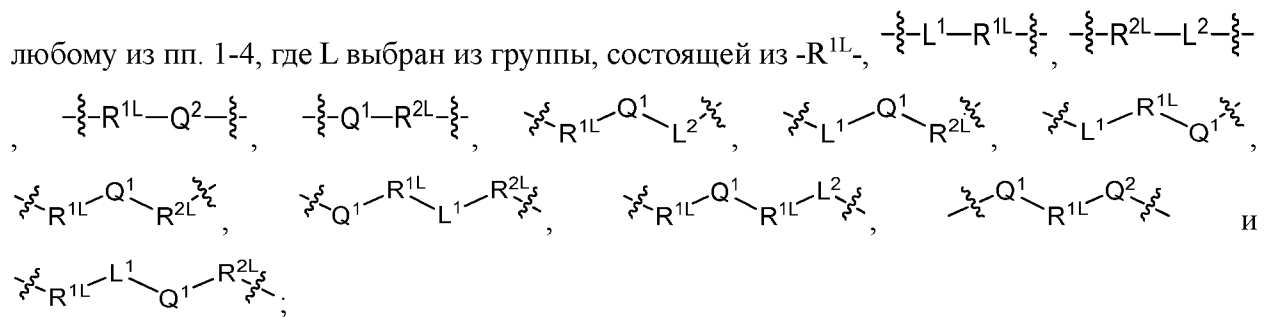
$Q^1$  и  $Q^2$  являются идентичными или различными и каждый независимо выбран из

группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, гидроксиды, гидроксиды алкила, циано, амино, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

$R^{11}$  выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

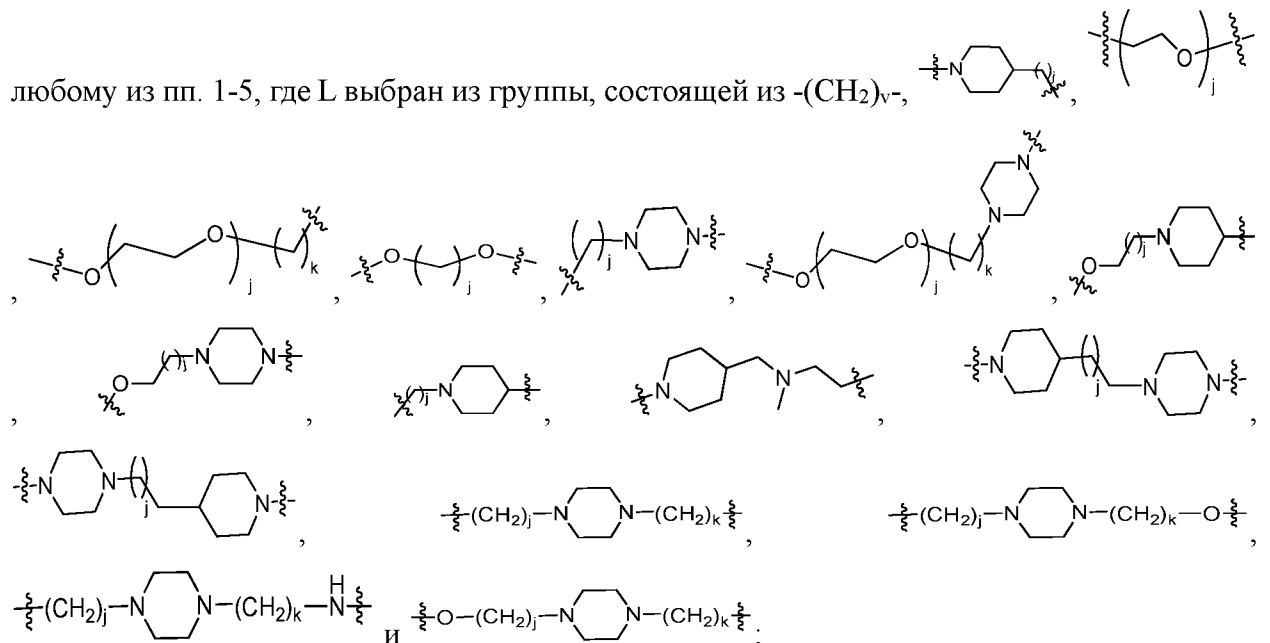
$R^{12a}$  и  $R^{12b}$  являются идентичными или различными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, гидроксиды, гидроксиды алкила, циано, амино, оксо, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

5. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по



$Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $R^{1L}$ ,  $R^{2L}$ ,  $L^1$  и  $L^2$  являются такими, как определено в п. 4.

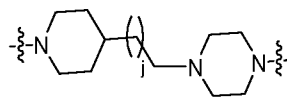
6. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по



v представляет собой целое число от 1 до 10;

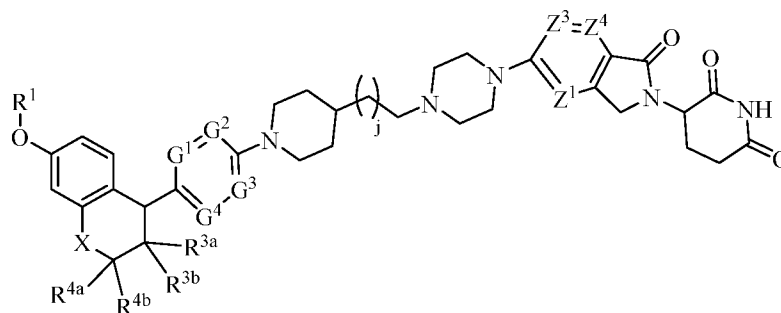
j представляет собой целое число от 0 до 10 и

k представляет собой целое число от 0 до 10;

предпочтительно, L представляет собой , и j представляет собой 0.

7. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-6, где R<sup>5a</sup> и R<sup>5b</sup> оба представляют собой атомы водорода, или R<sup>5a</sup> и R<sup>5b</sup> вместе образуют оксо; предпочтительно R<sup>5a</sup> и R<sup>5b</sup> оба представляют собой атомы водорода.

8. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-7, представляющее собой соединение общей формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль:



( III )

где:

j представляет собой целое число от 0 до 10;

X, G<sup>1</sup>-G<sup>4</sup>, Z<sup>1</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup> и R<sup>4b</sup> являются такими, как определено в п. 3.

9. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-8, где R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> являются идентичными или различными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, C<sub>1-6</sub> алкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, где каждый из C<sub>1-6</sub> алкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 8-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила независимо замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси, циано, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, нитро, гидроксид, C<sub>1-6</sub> гидроксидалкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила; R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> идентичны или различны и каждый независимо представляет собой атом водорода или C<sub>1-6</sub> алкил; или R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, и образованный 3-6-членный гетероциклил независимо замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси, гидроксид и C<sub>1-6</sub> гидроксидалкила.

10. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-8, где  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-8-членный циклоалкил или 3-8-членный гетероциклил, где каждый из 3-8-членного циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, циано,  $-NR^9R^{10}$ , нитро, гидроксид,  $C_{1-6}$  гидроксиалкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила;  $R^9$  и  $R^{10}$  идентичны или различны и каждый независимо представляет собой атом водорода или  $C_{1-6}$  алкила; или  $R^9$  и  $R^{10}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, и образованный 3-6-членный гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, гидроксид и  $C_{1-6}$  гидроксиалкила.

11. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-10, где  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  оба представляют собой атомы водорода.

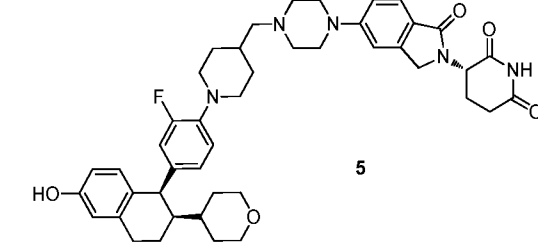
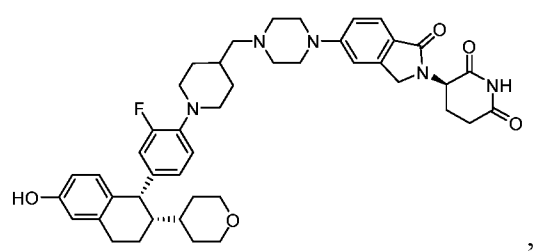
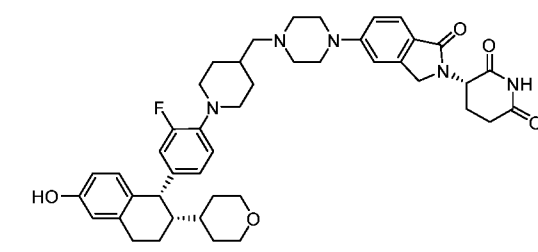
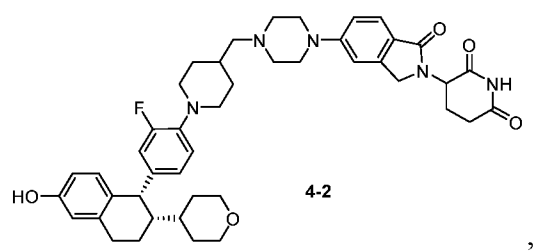
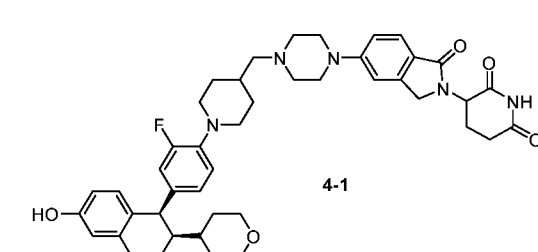
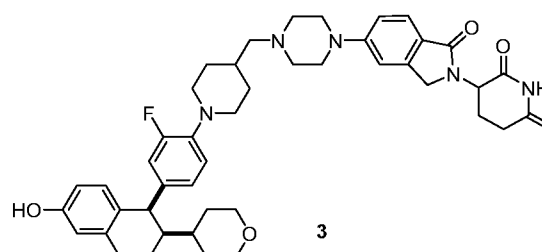
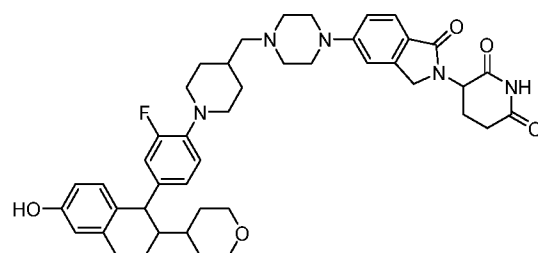
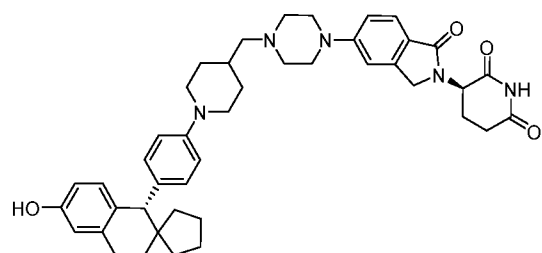
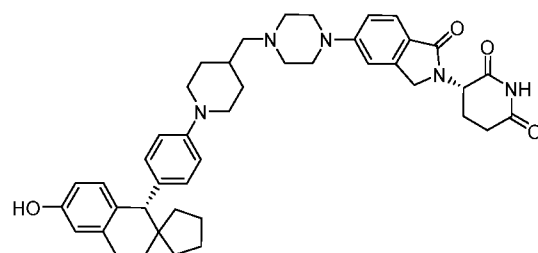
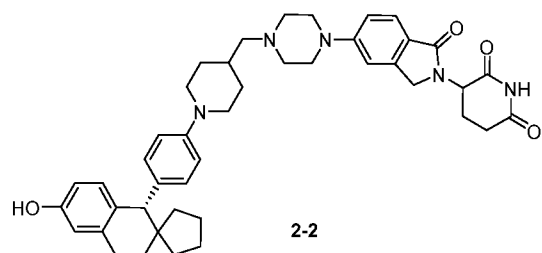
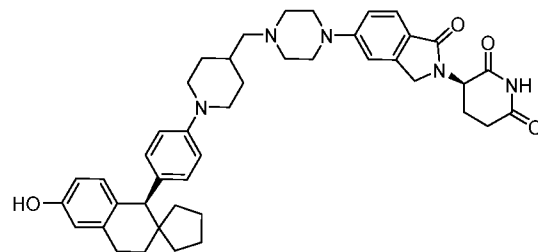
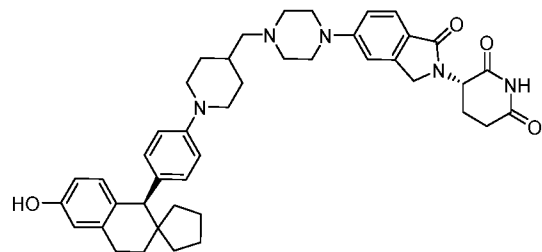
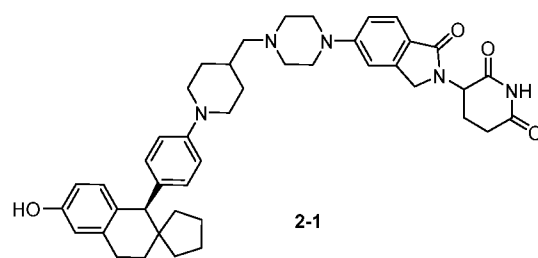
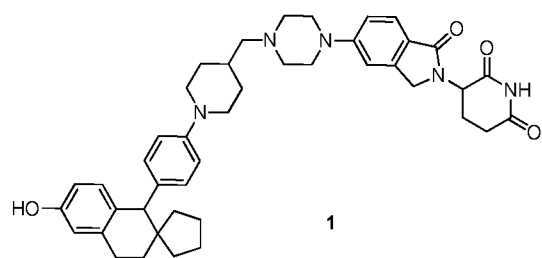
12. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-11, где все  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^3$  и  $G^4$  представляют собой  $CR^7$ ;  $R^7$  являются идентичными или различными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  галогеналкокси и  $C_{1-6}$  гидроксиалкила.

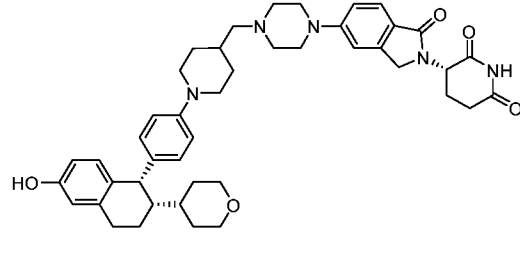
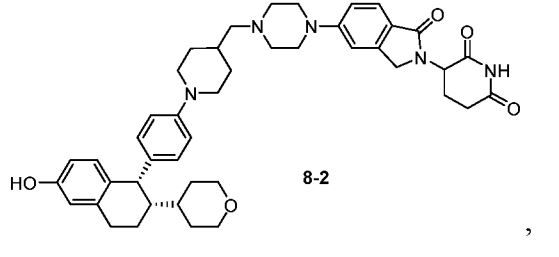
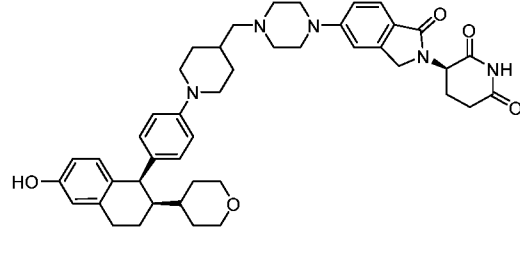
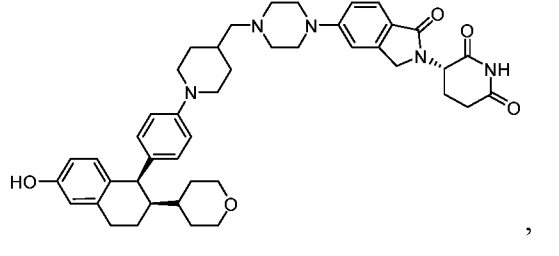
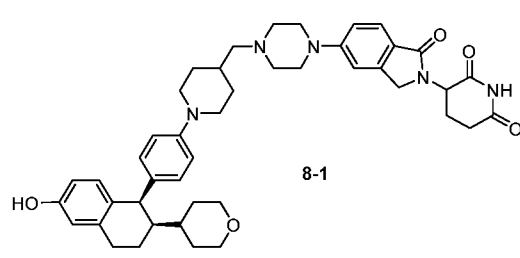
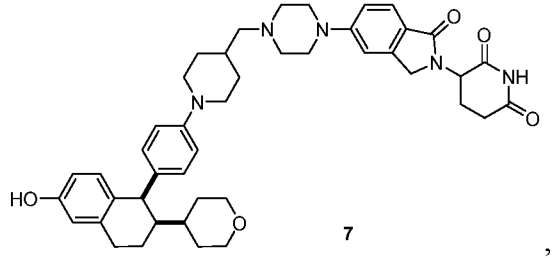
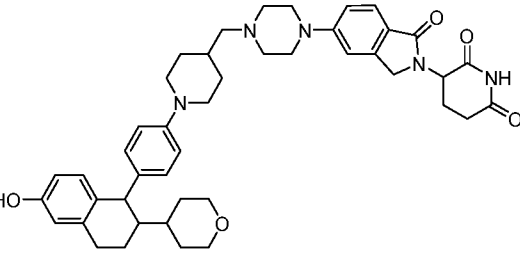
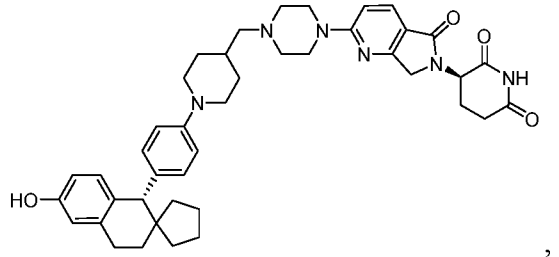
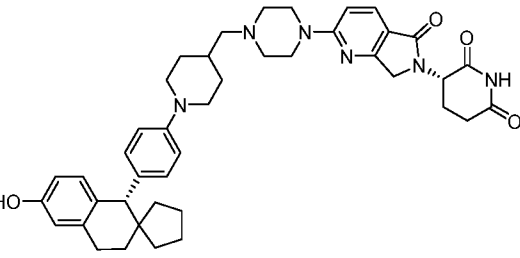
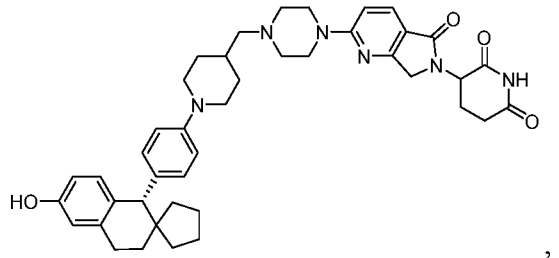
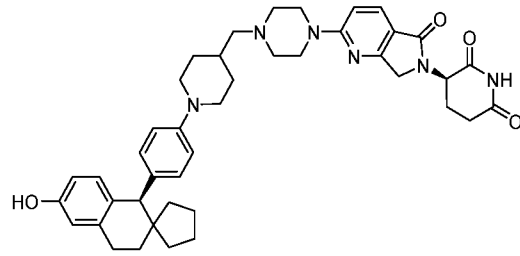
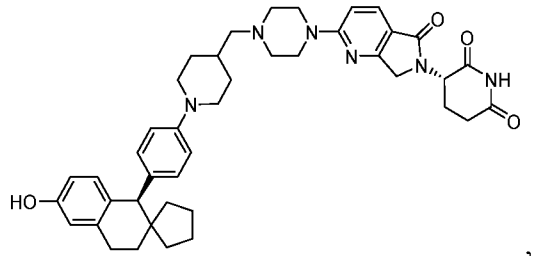
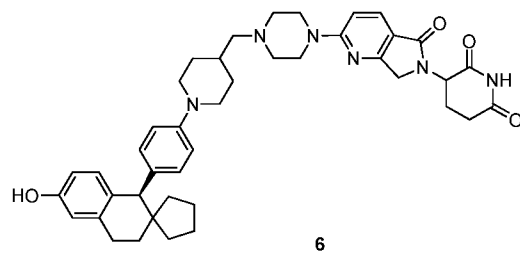
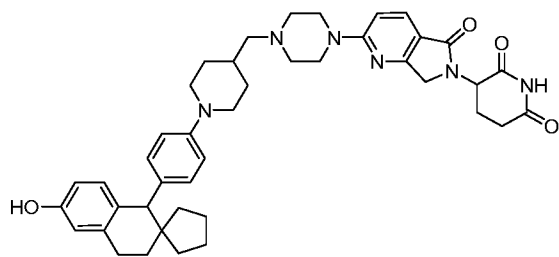
13. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-12, где все  $Z^1$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$  представляют собой  $CR^8$ ; или  $Z^1$  представляет собой атом азота, и  $Z^3$  и  $Z^4$  представляют собой  $CR^8$ ;  $R^8$  являются идентичными или различными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  галогеналкокси и  $C_{1-6}$  гидроксиалкила; предпочтительно, все  $Z^1$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$  представляют собой  $CH$ , или  $Z^1$  представляет собой атом азота, и  $Z^3$  и  $Z^4$  представляют собой  $CH$ ; более предпочтительно, все  $Z^1$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$  представляют собой  $CH$ .

14. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-13, где  $X$  представляет собой  $CH_2$ .

15. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-14, где  $R^1$  представляет собой атом водорода.

16. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-15, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:



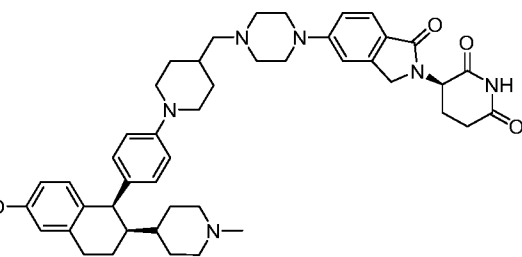
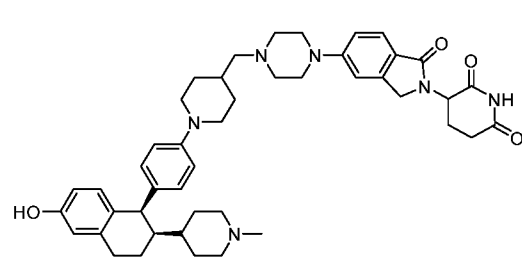
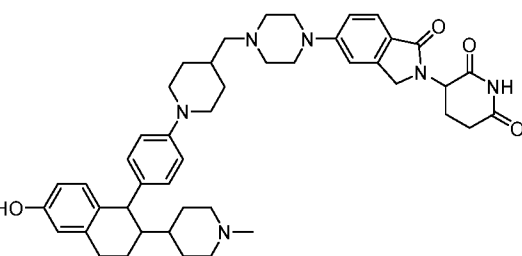
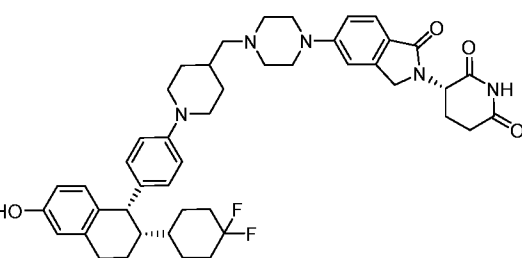
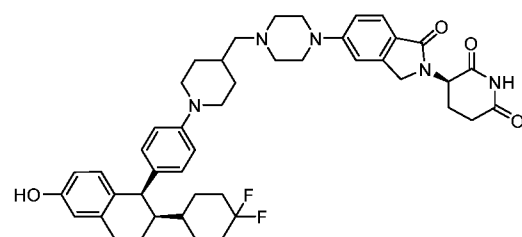
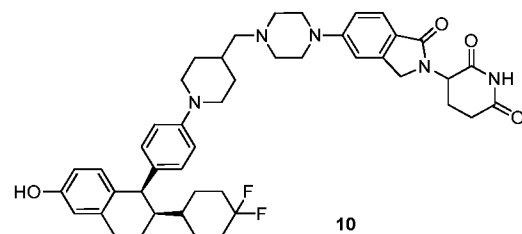
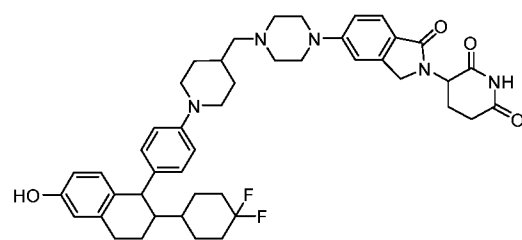
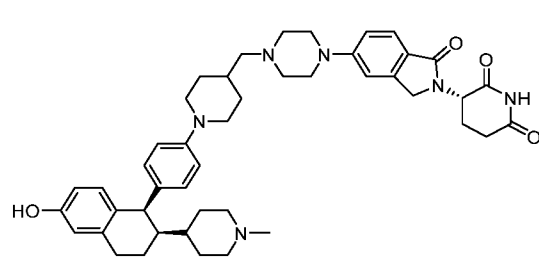
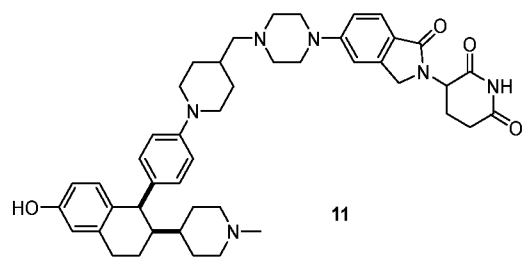
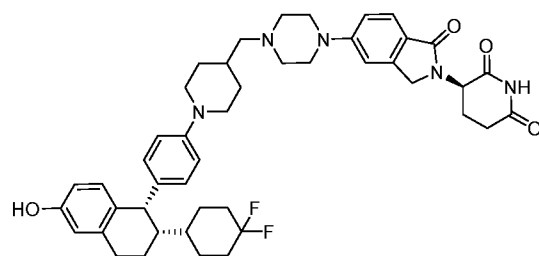
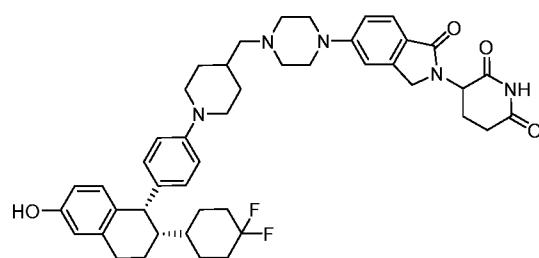
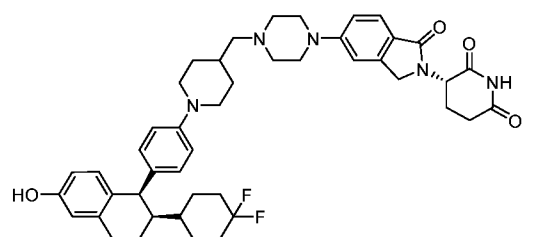
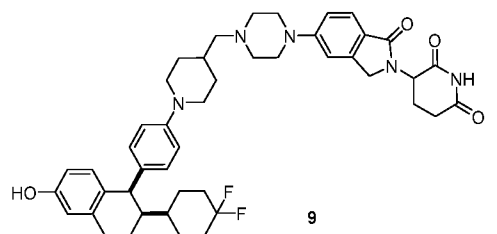
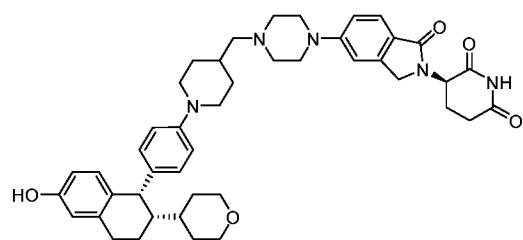


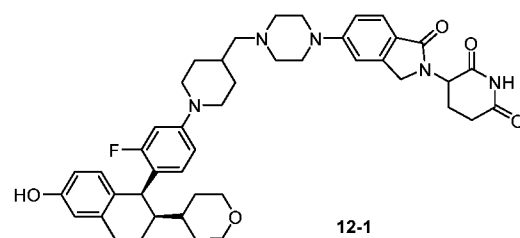
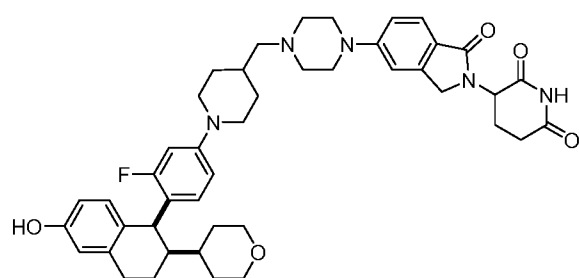
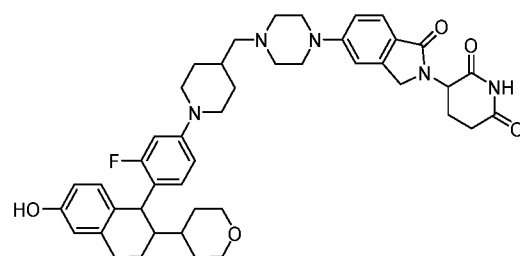
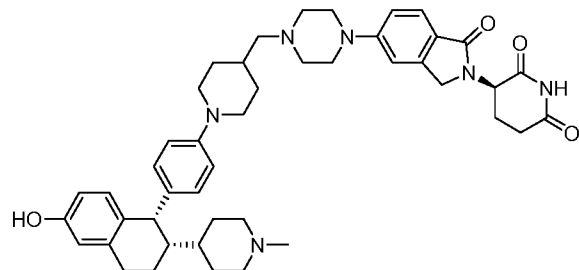
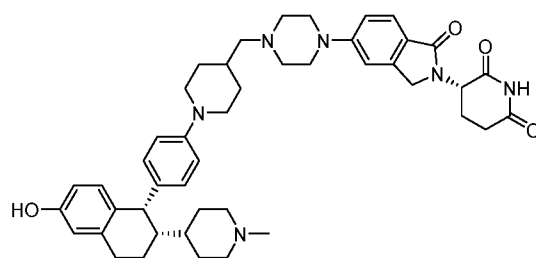
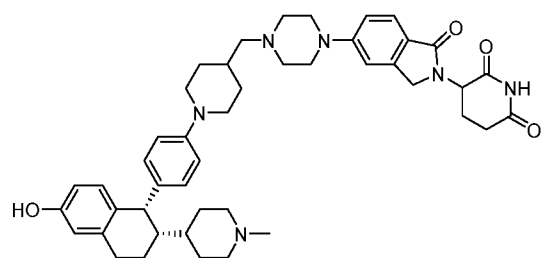
7

8-1

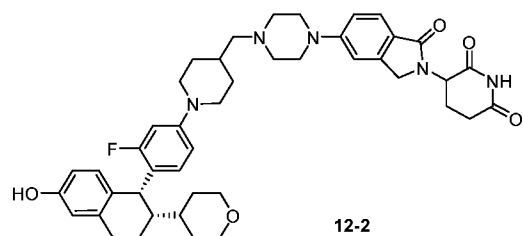
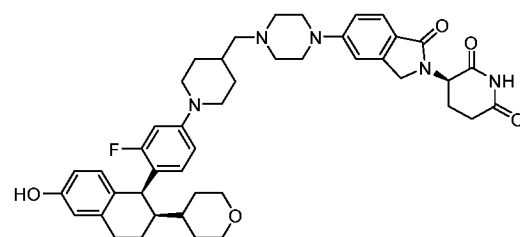
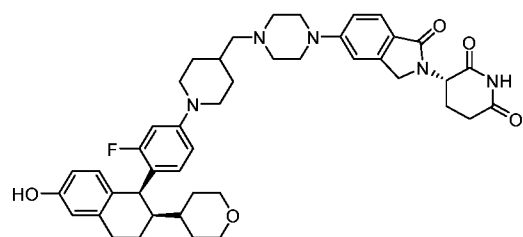
8-2



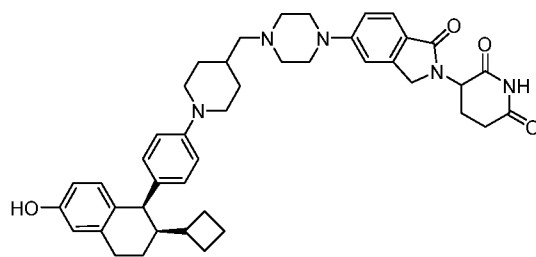
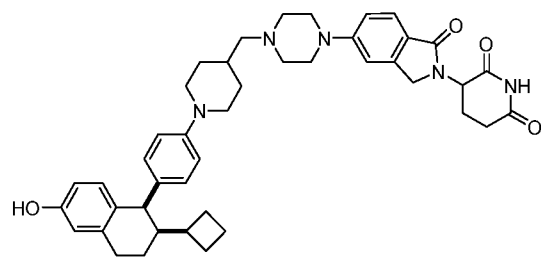
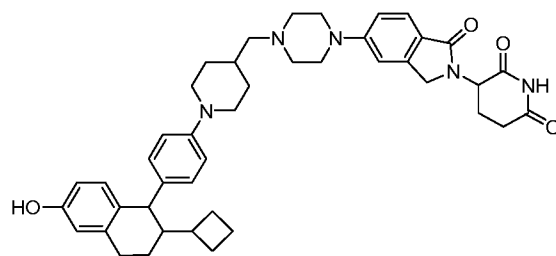
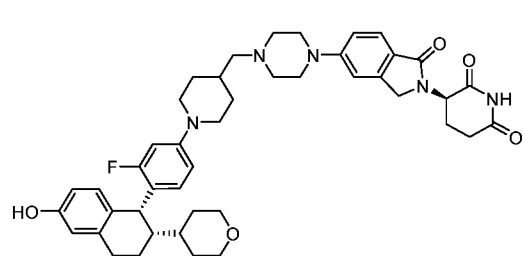
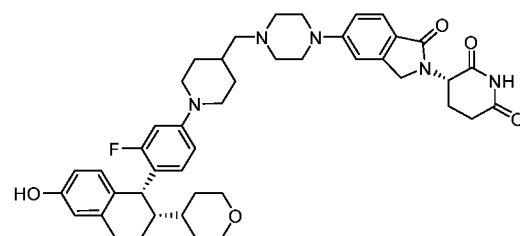


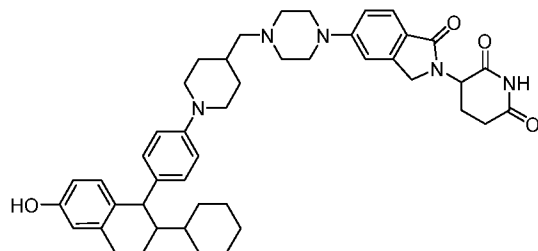
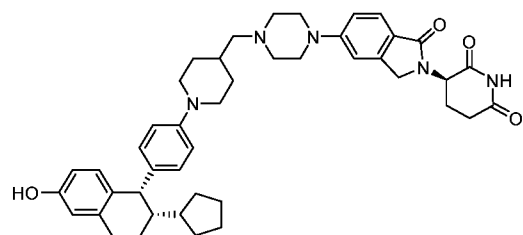
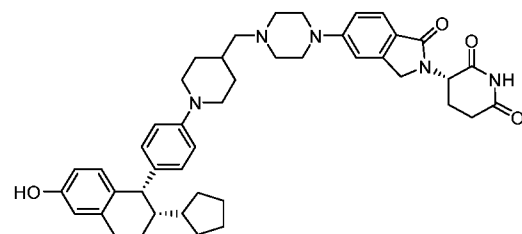
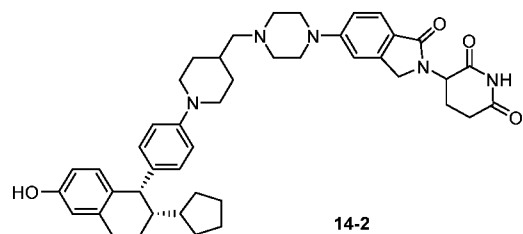
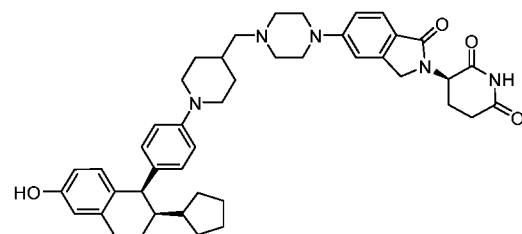
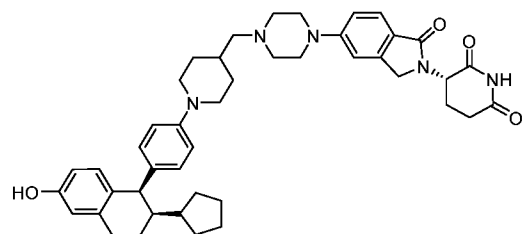
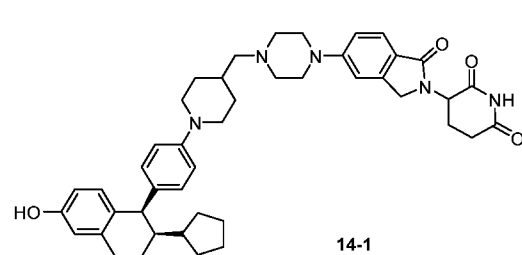
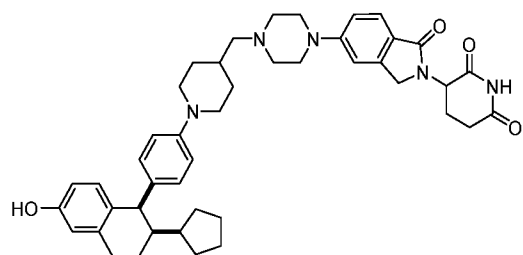
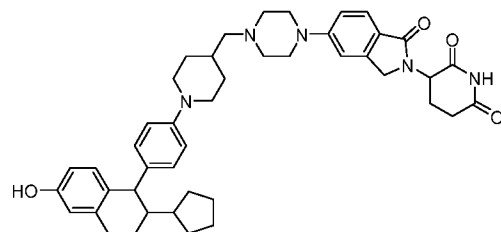
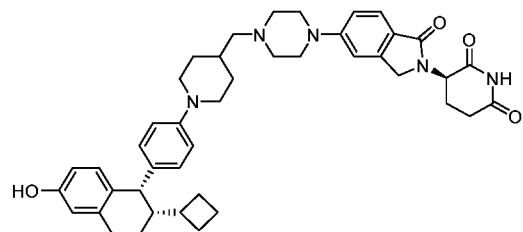
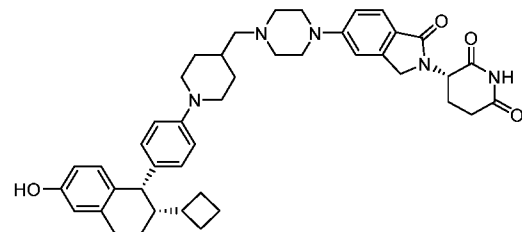
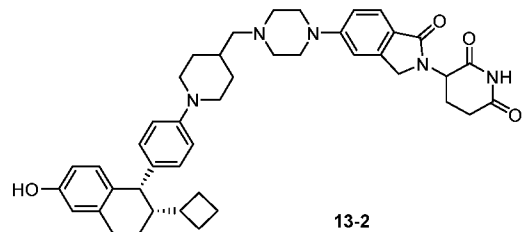
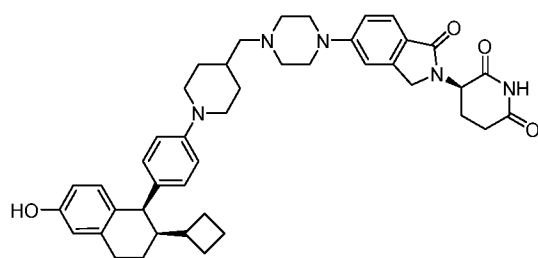
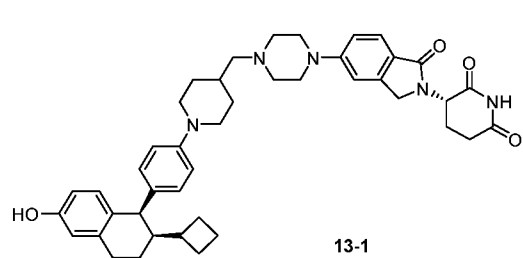


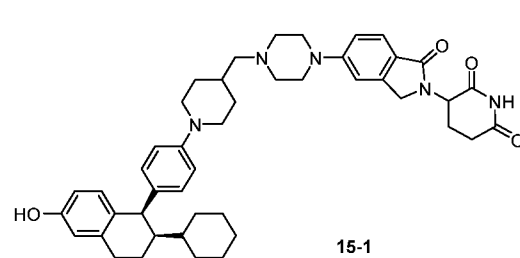
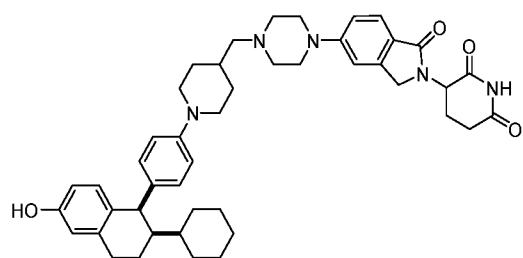
12-1



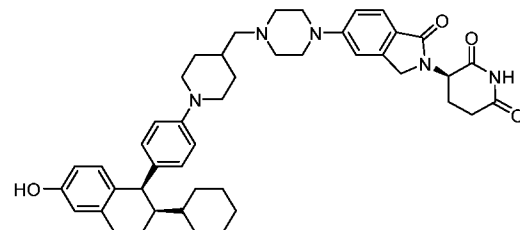
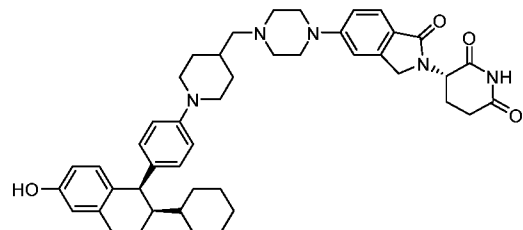
12-2



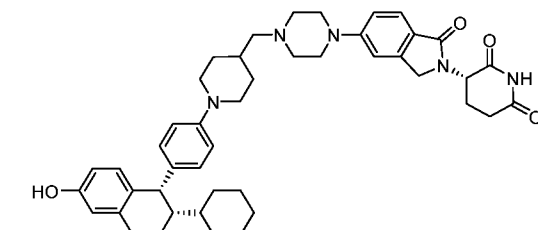
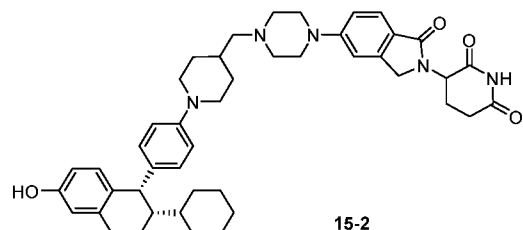




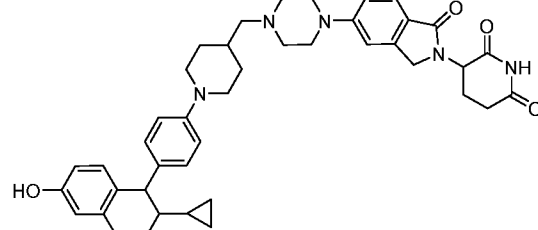
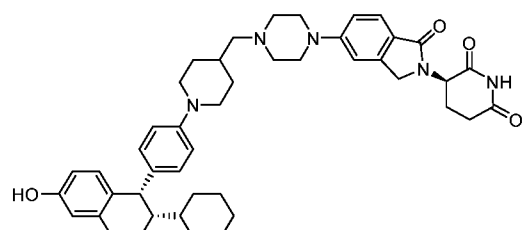
15-1



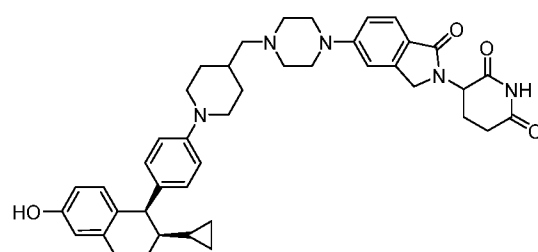
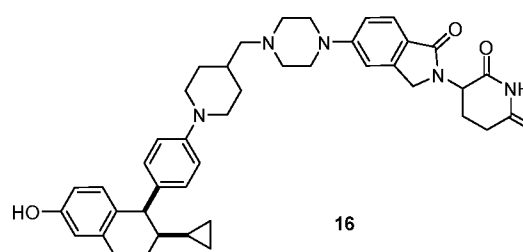
15-2



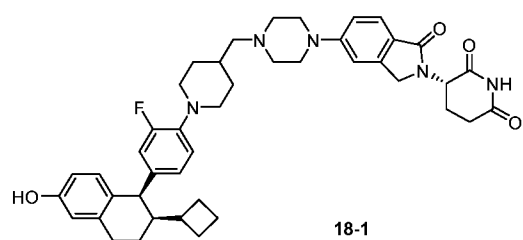
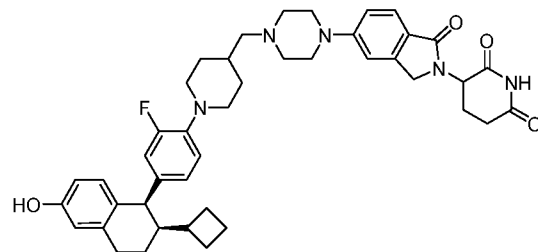
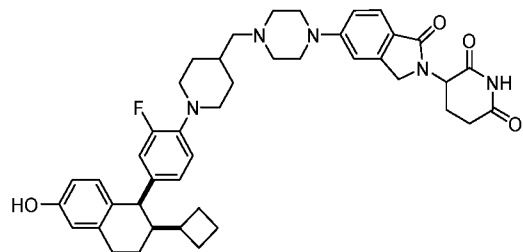
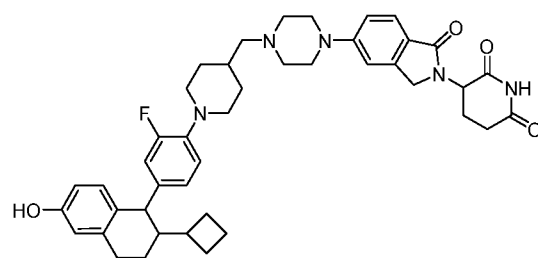
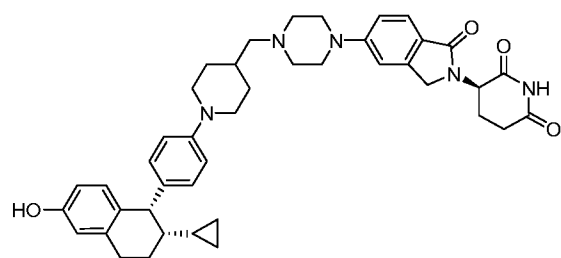
16



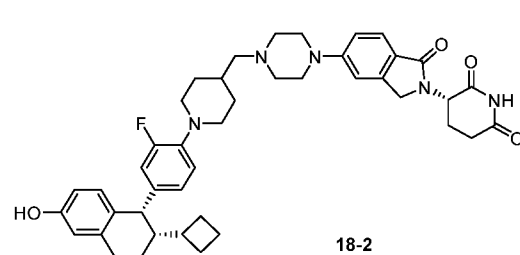
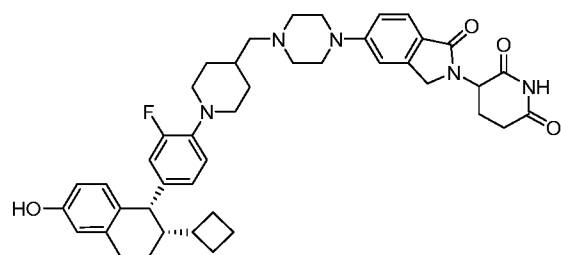
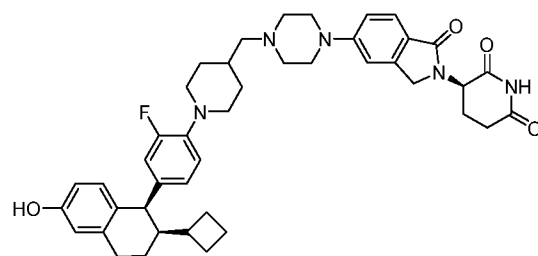
17-1



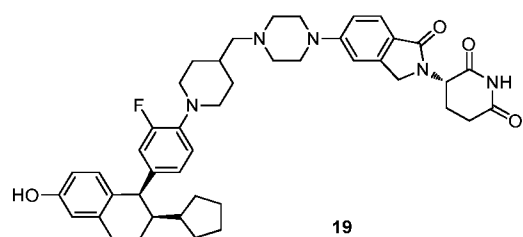
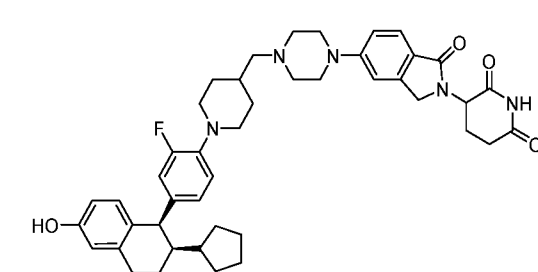
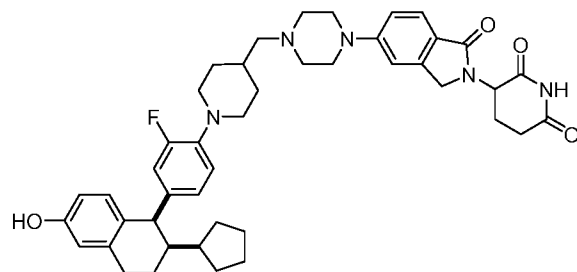
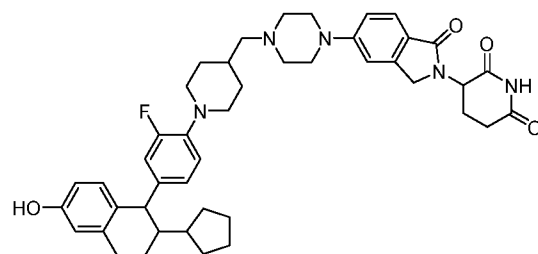
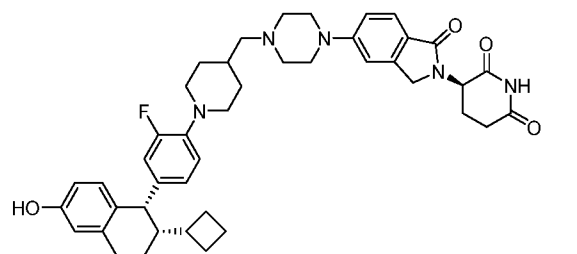
17-2



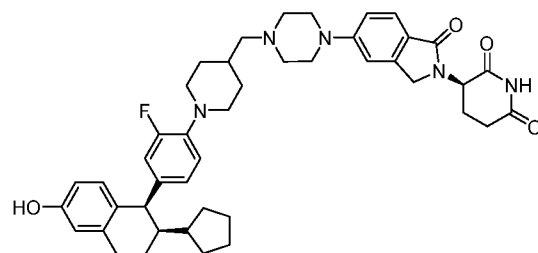
18-1

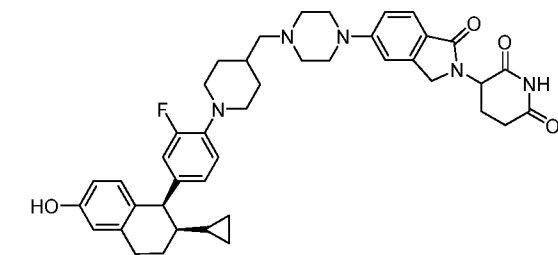
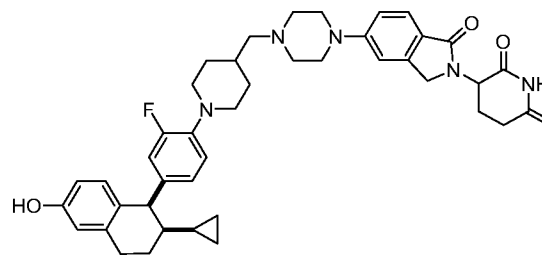
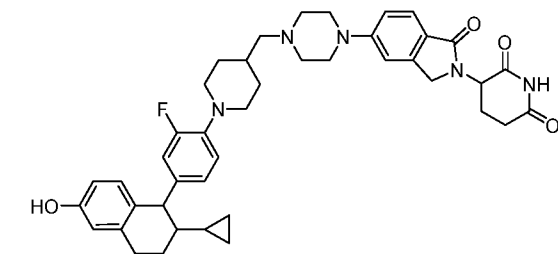
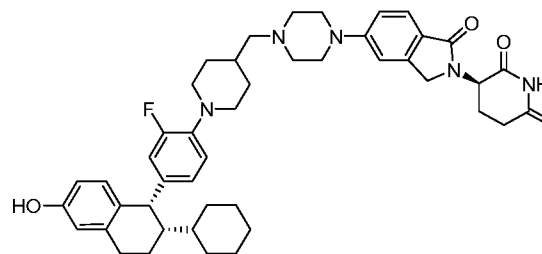
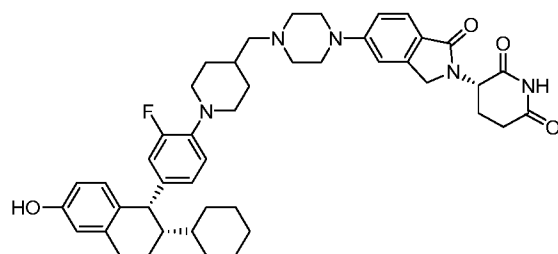
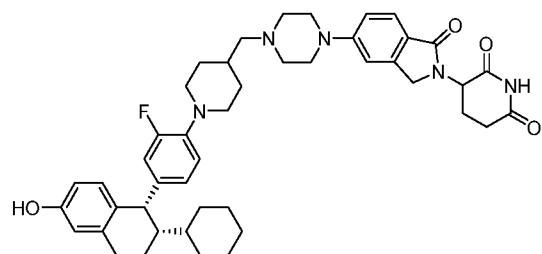
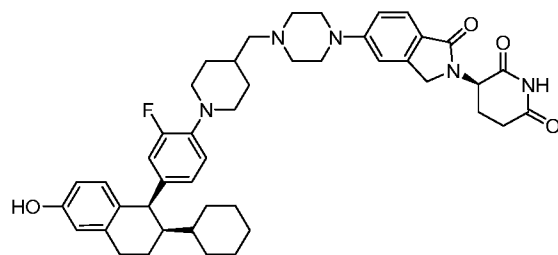
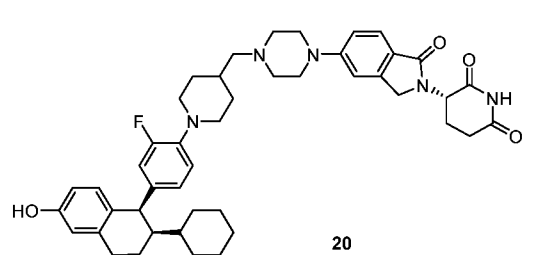
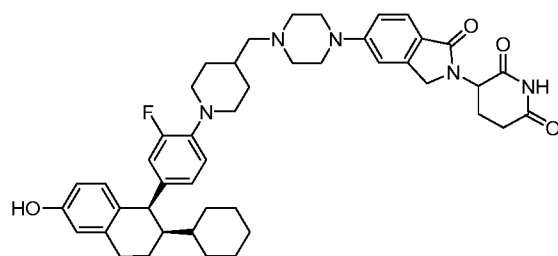
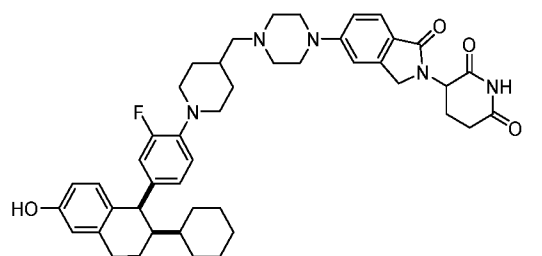
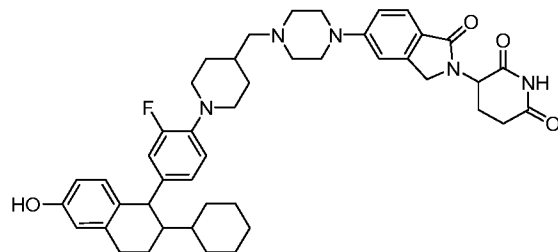
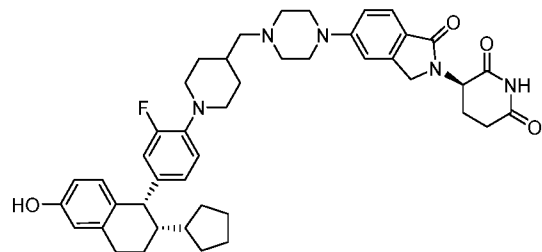
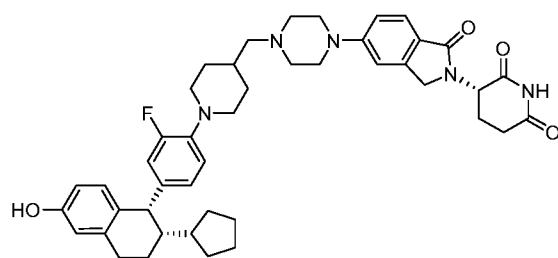
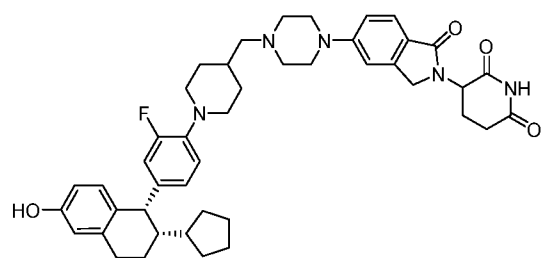


18-2

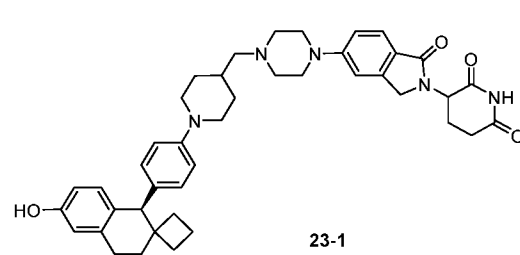
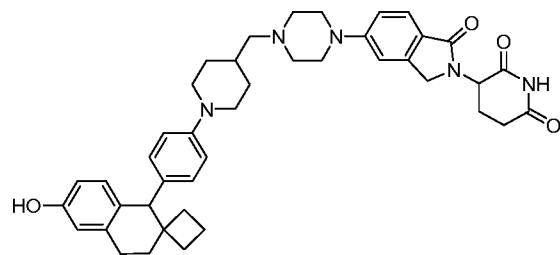
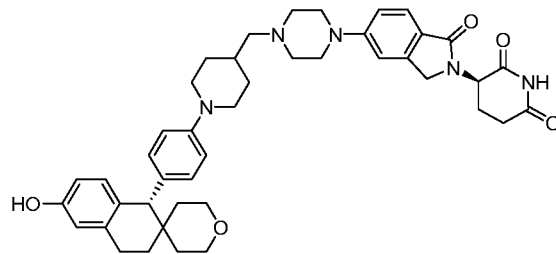
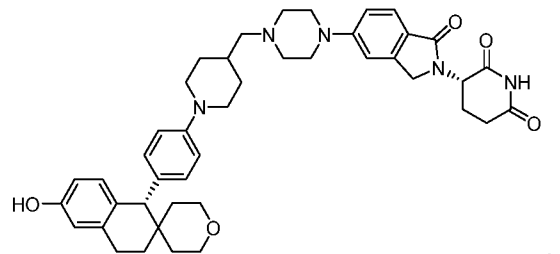
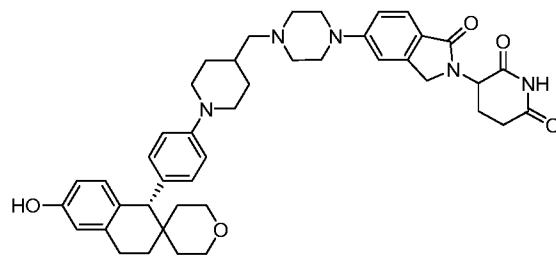
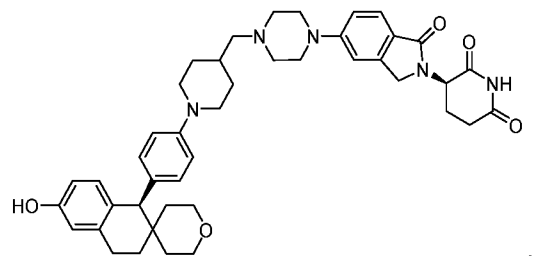
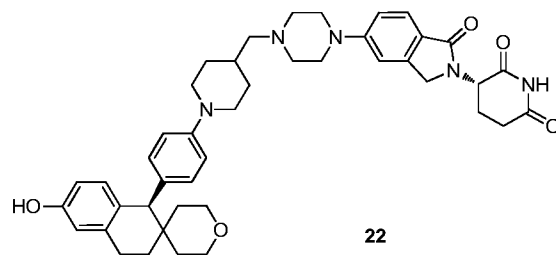
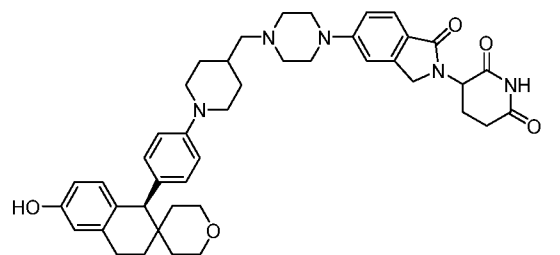
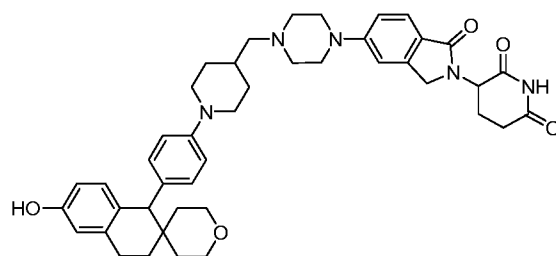
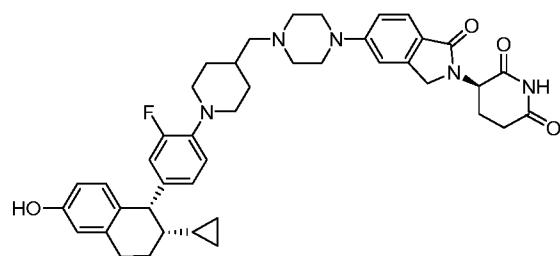
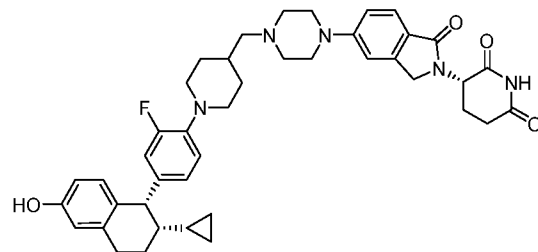
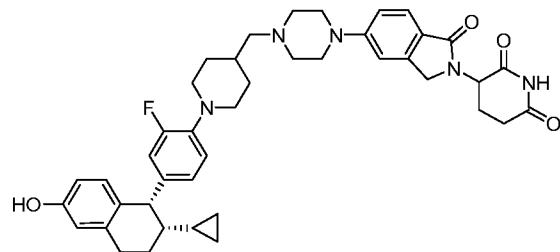
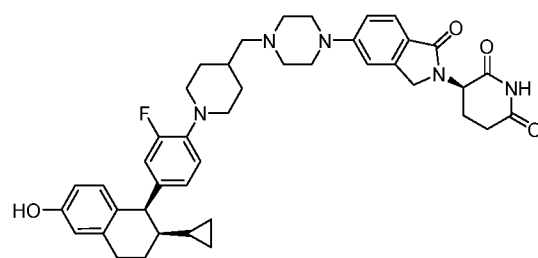
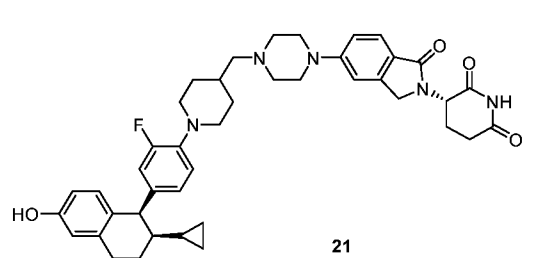


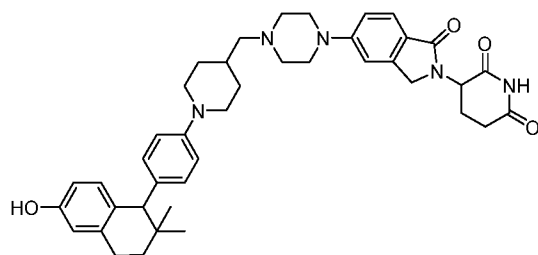
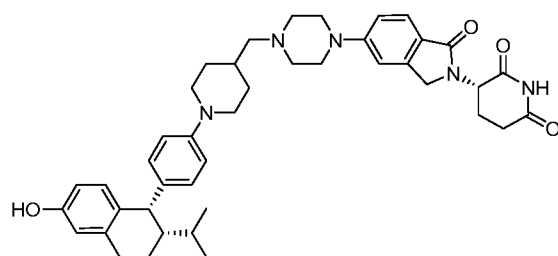
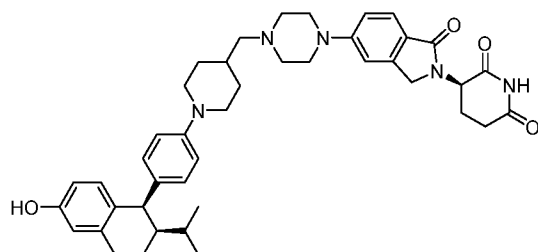
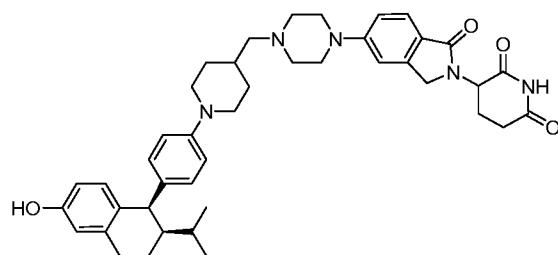
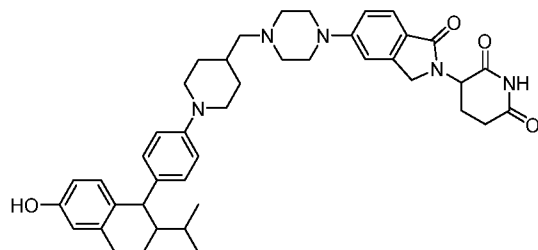
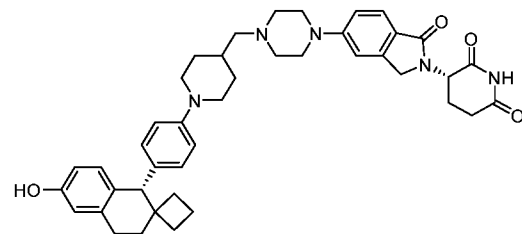
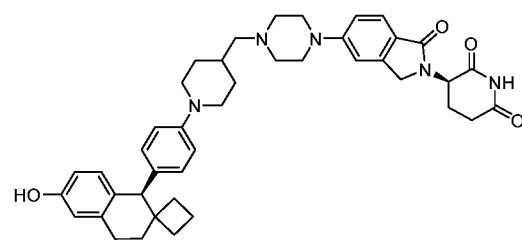
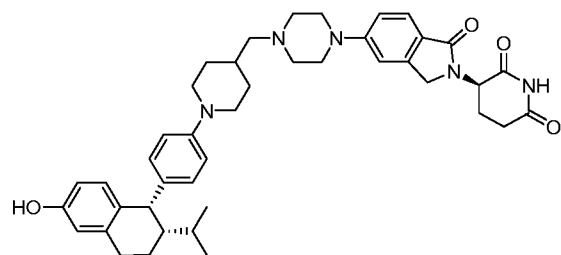
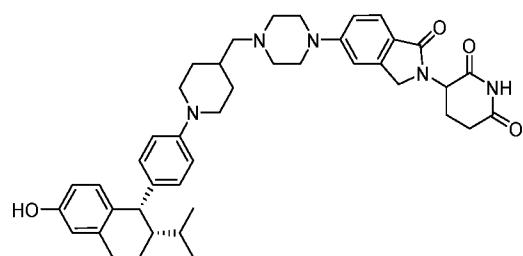
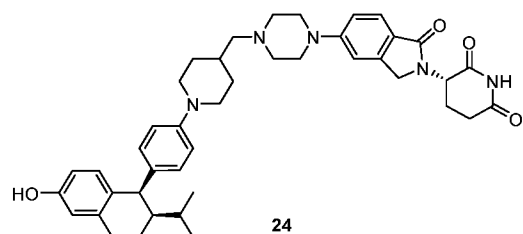
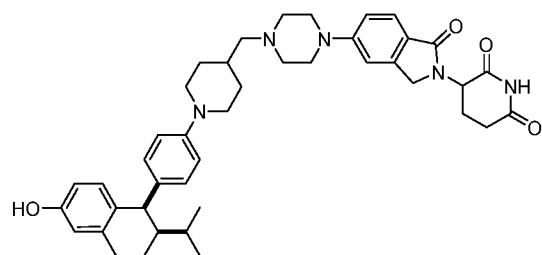
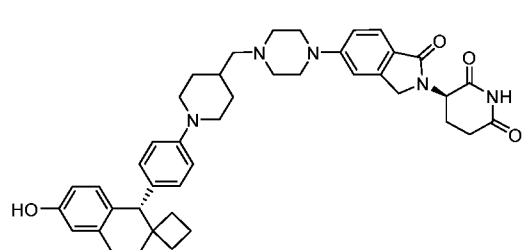
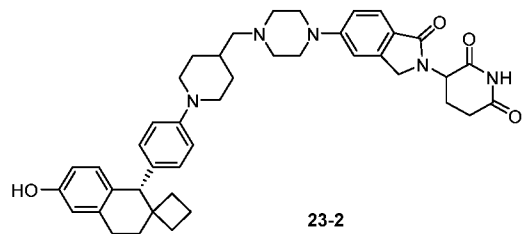
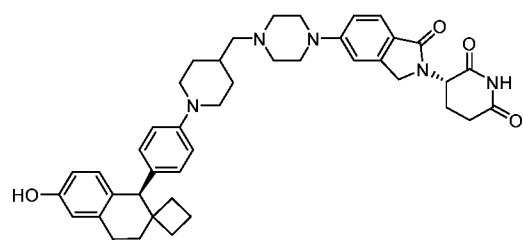
19



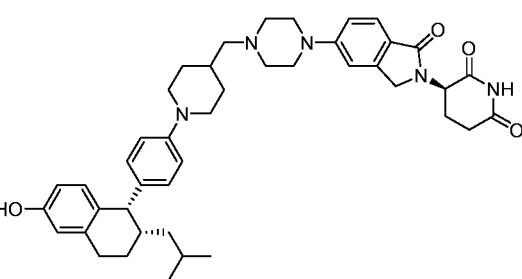
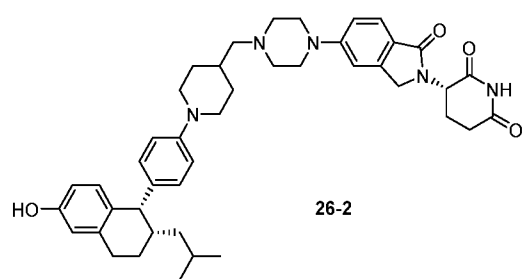
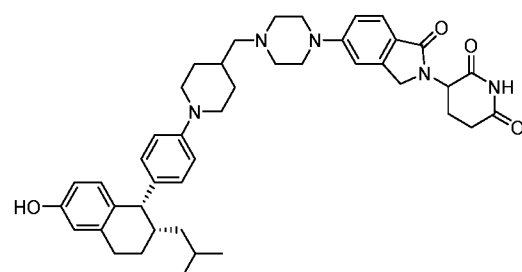
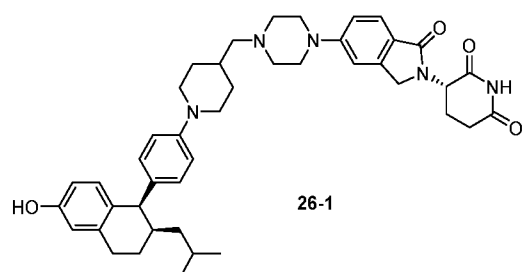
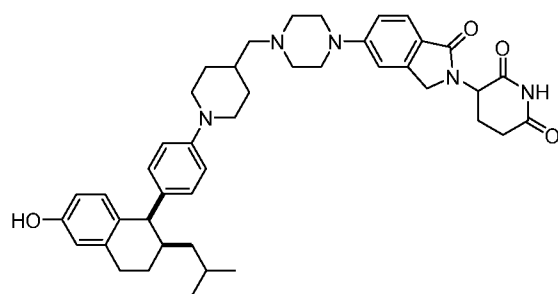
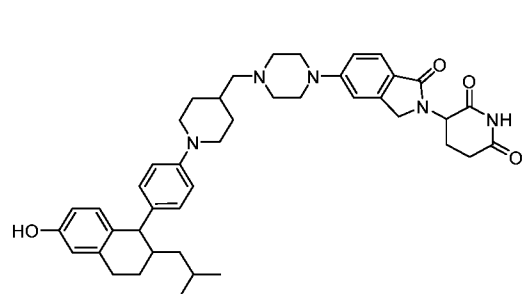
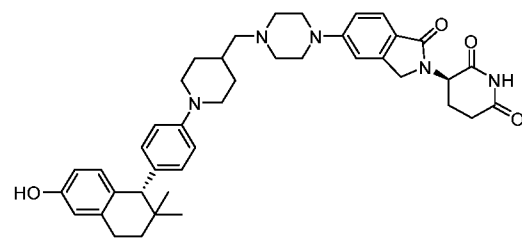
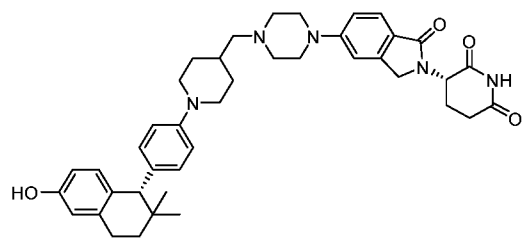
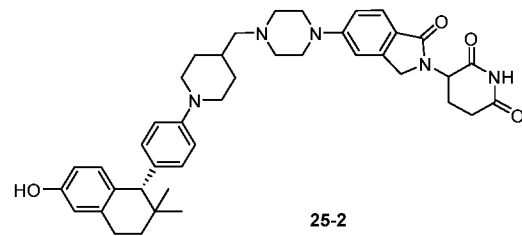
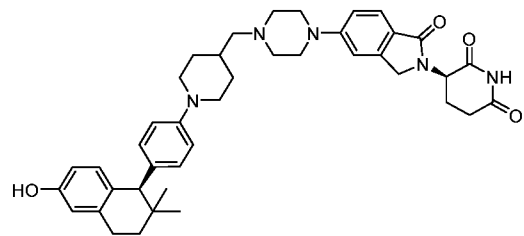
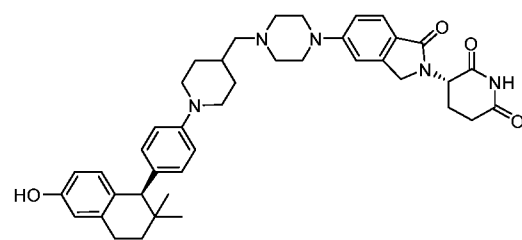
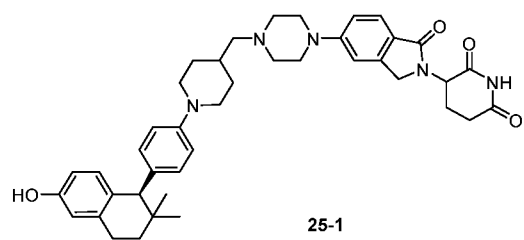


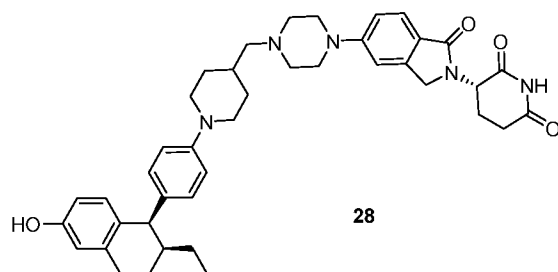
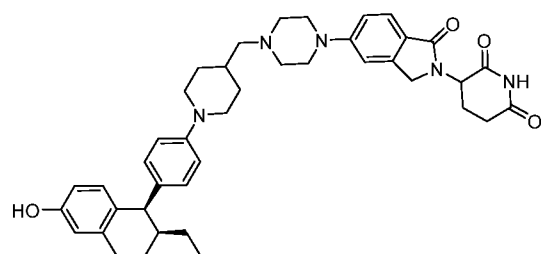
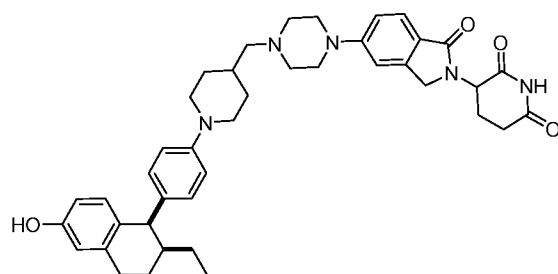
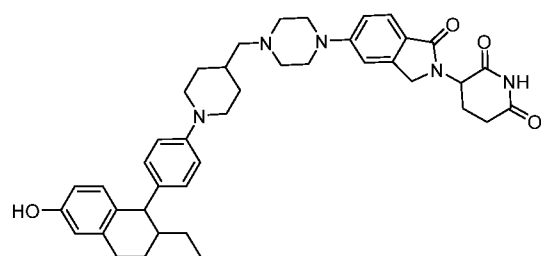
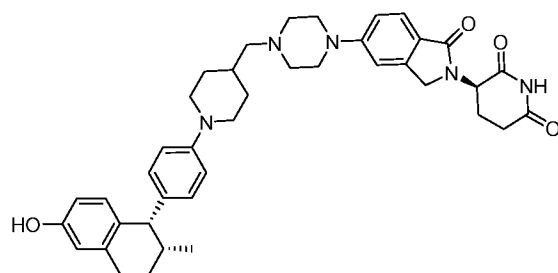
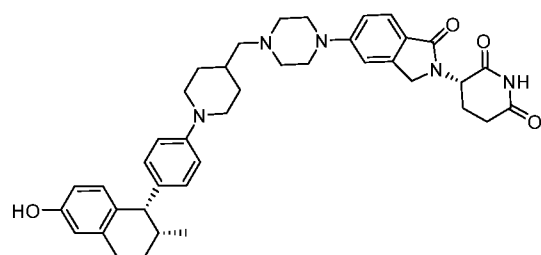
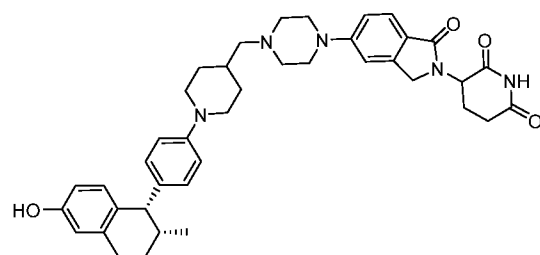
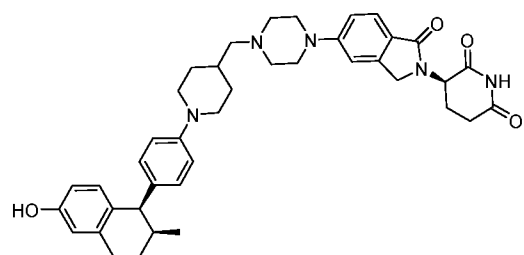
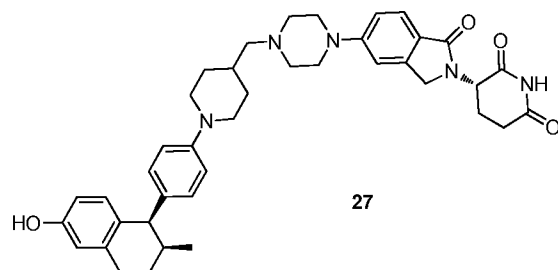
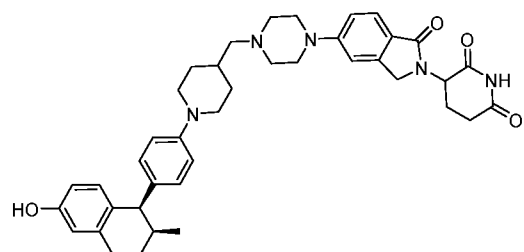
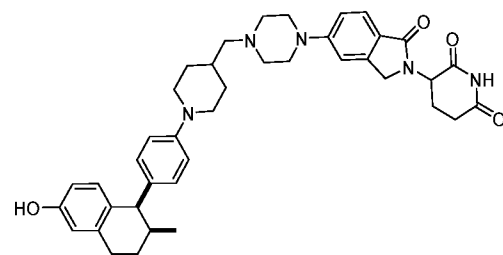
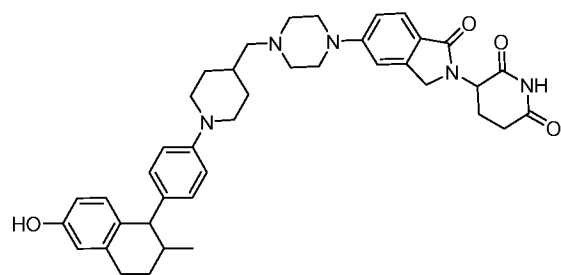
20

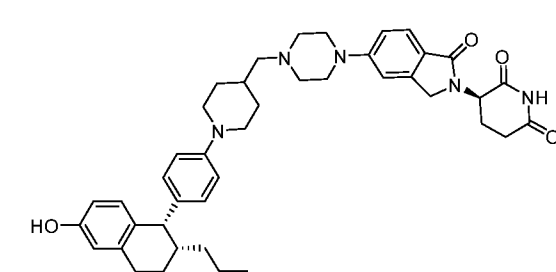
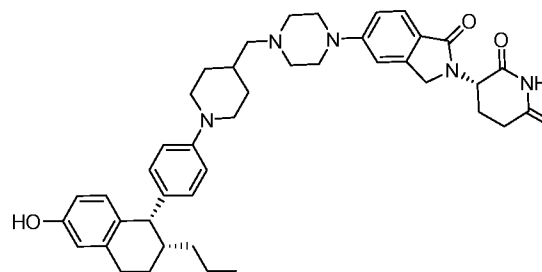
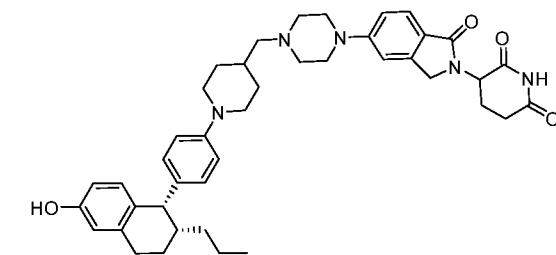
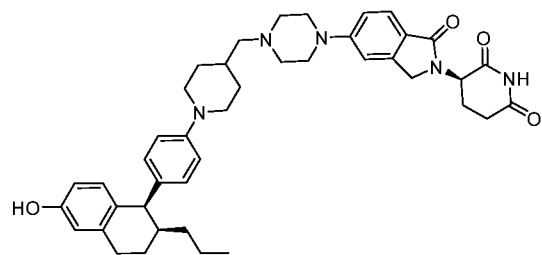
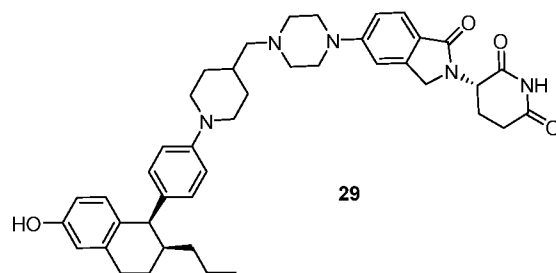
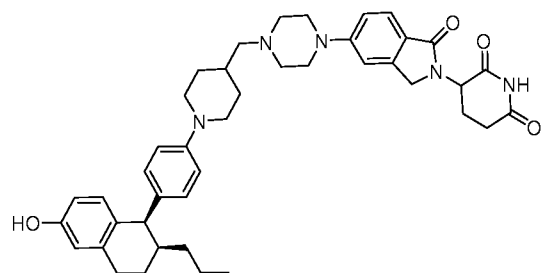
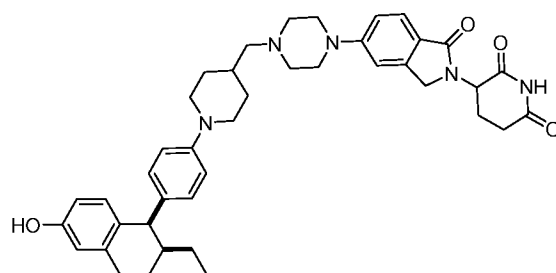
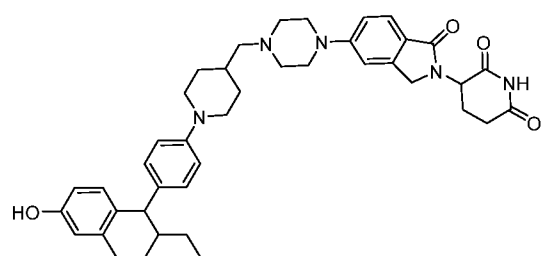
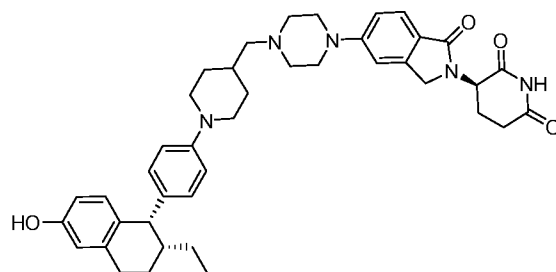
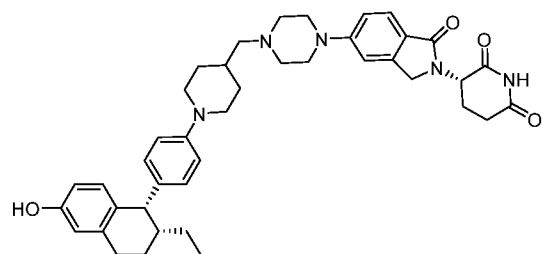
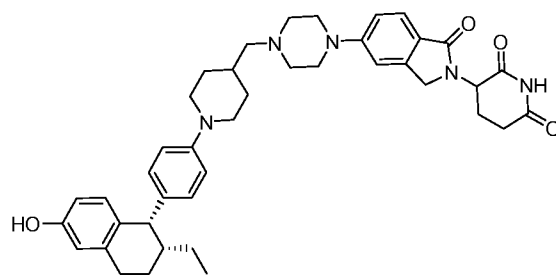
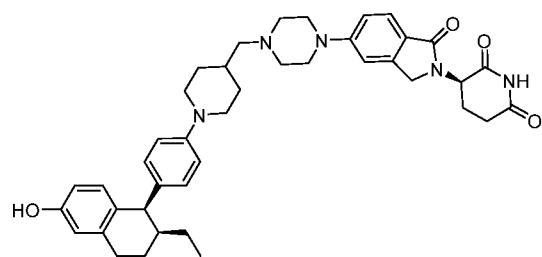


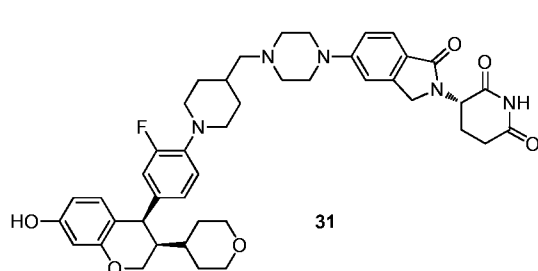
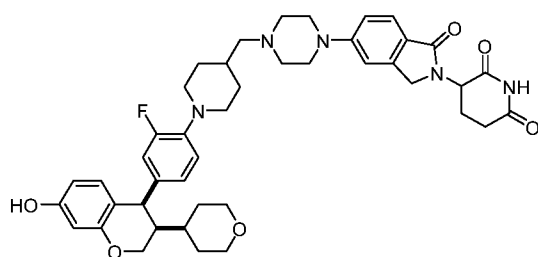
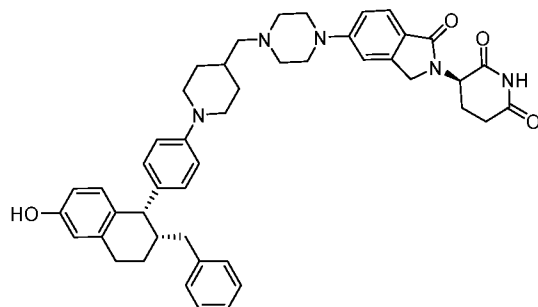
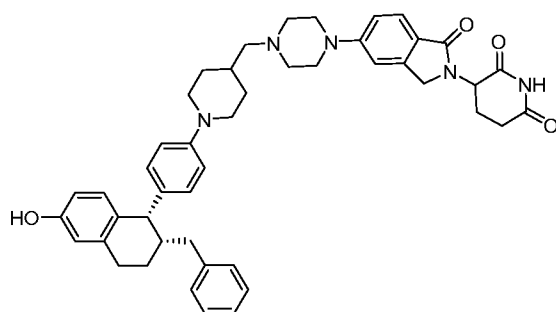
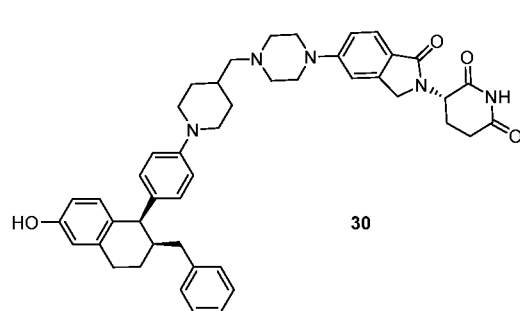
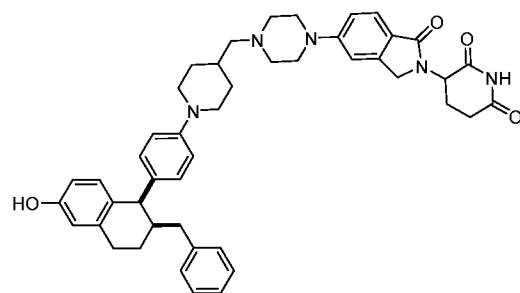
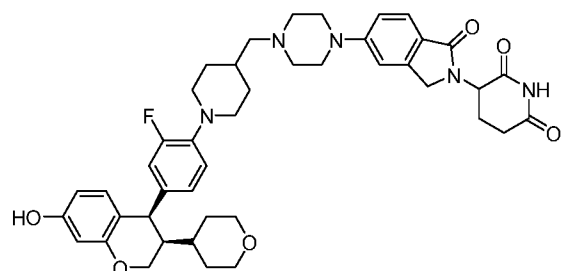
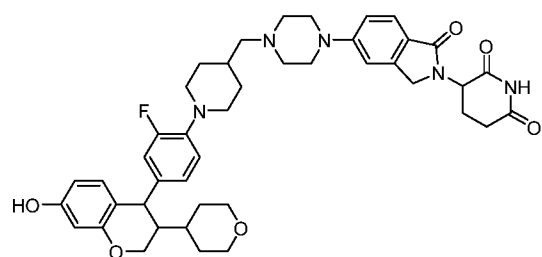
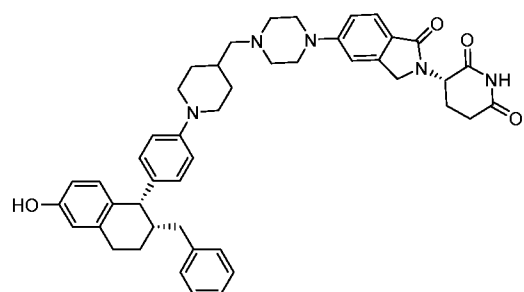
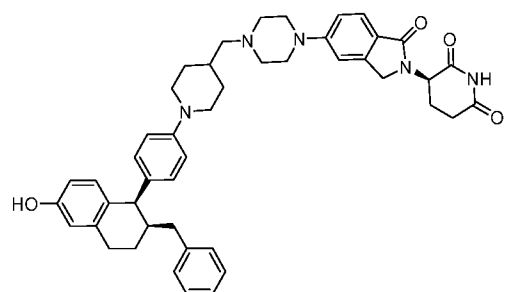
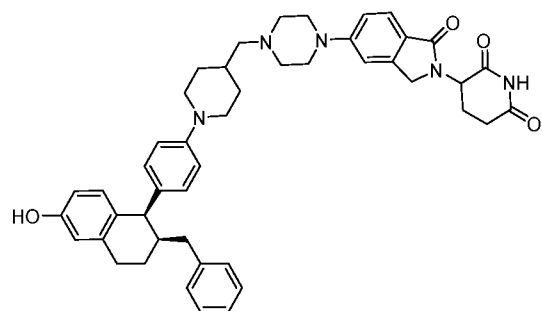
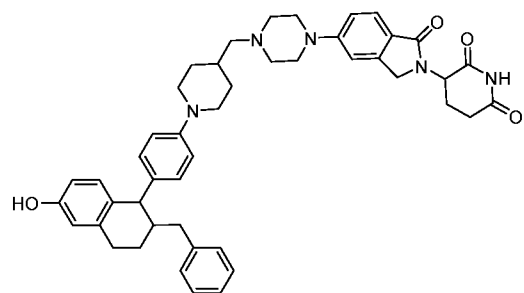






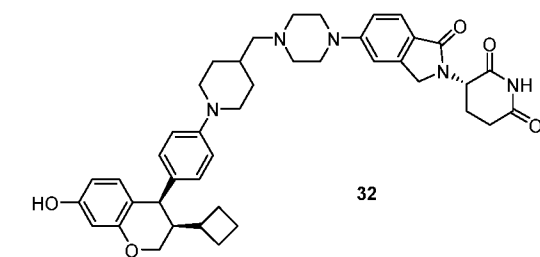
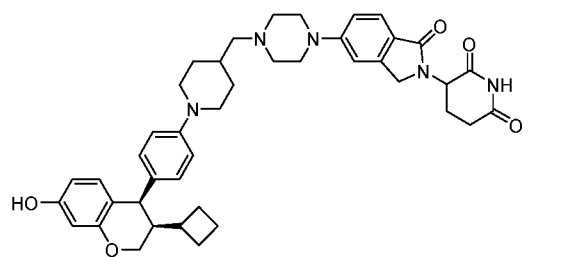
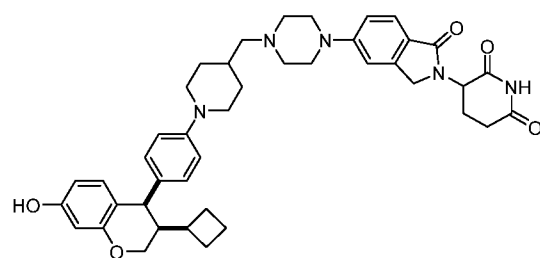
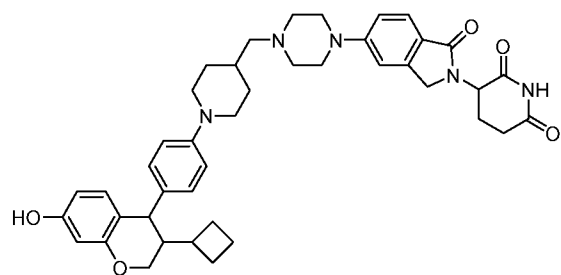
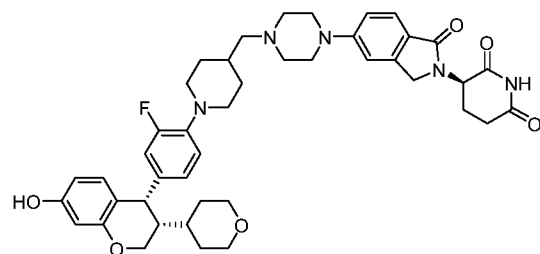
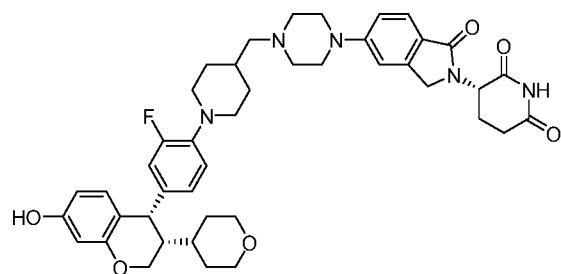
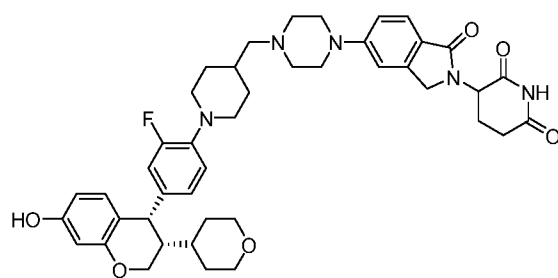
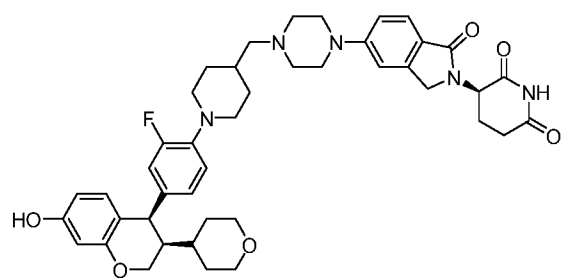




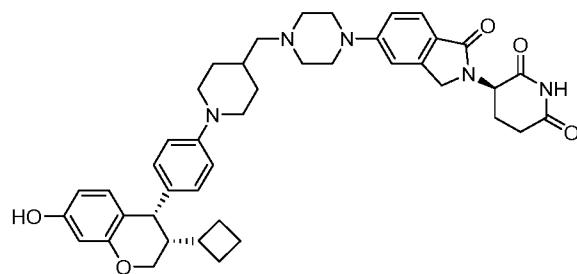
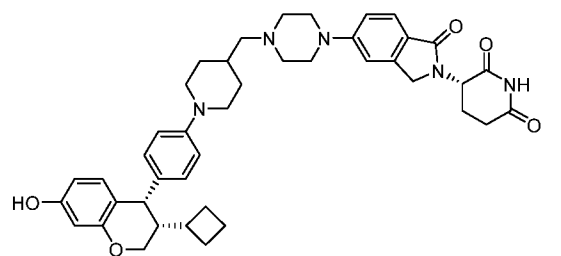
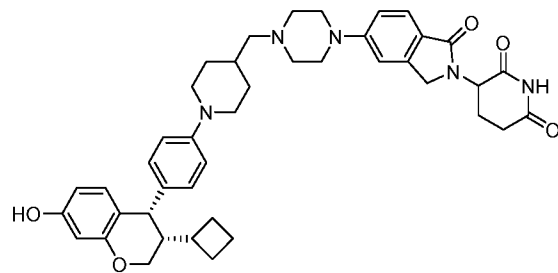
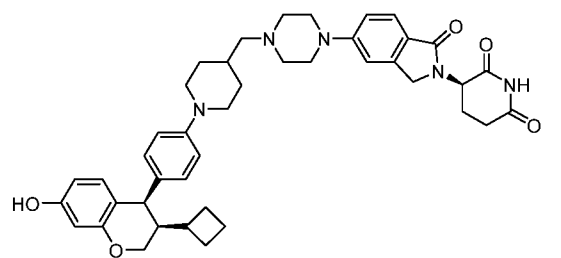


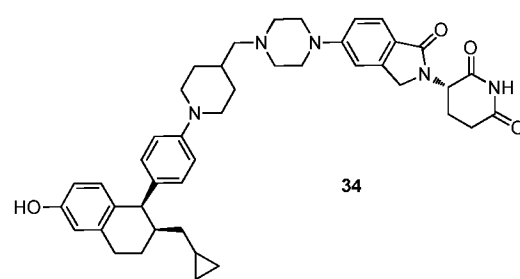
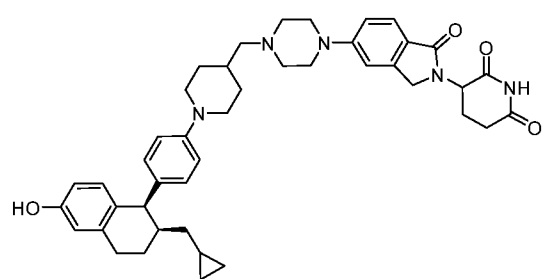
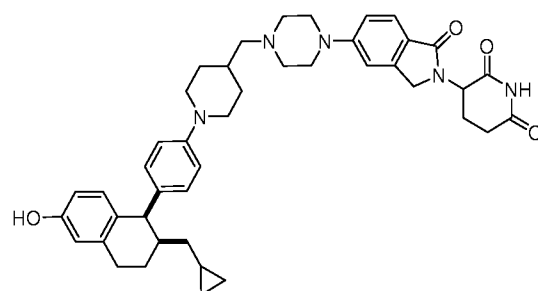
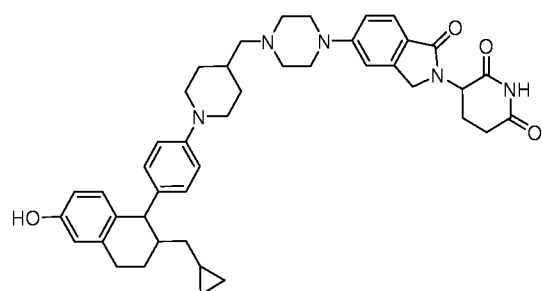
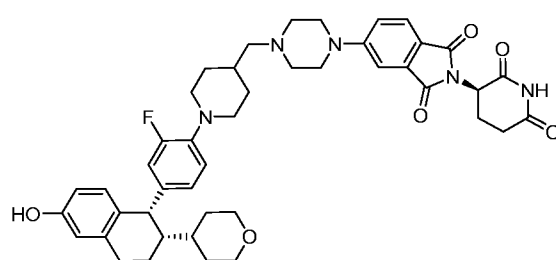
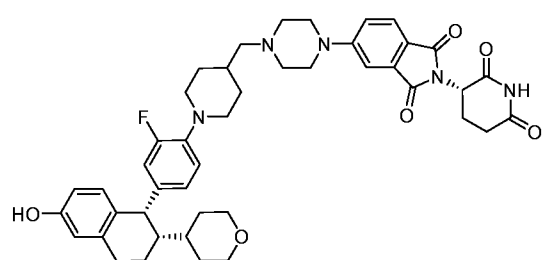
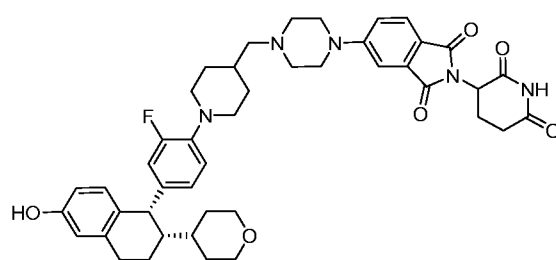
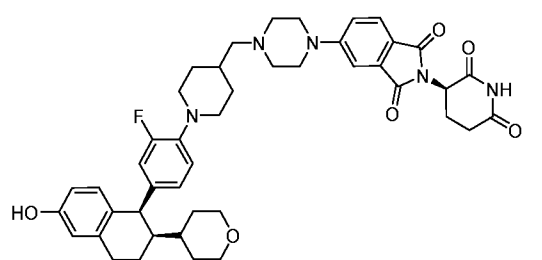
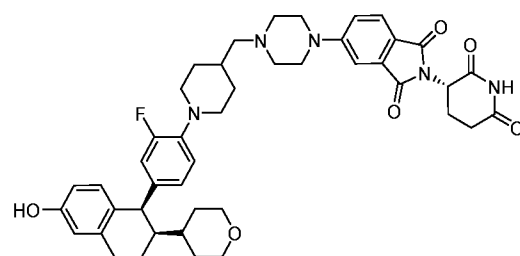
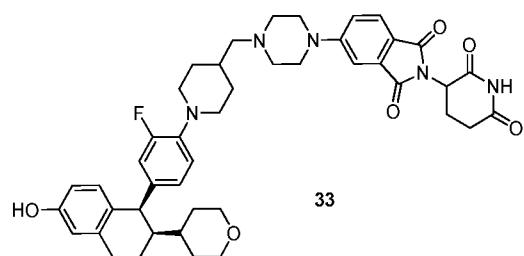
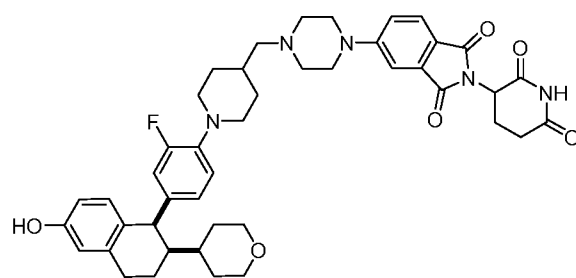
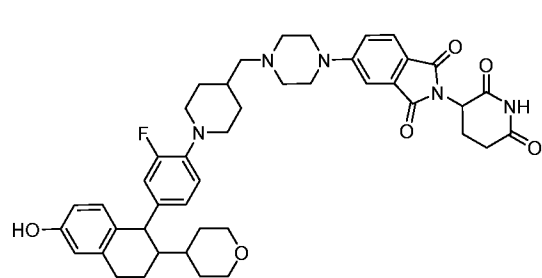
30

31



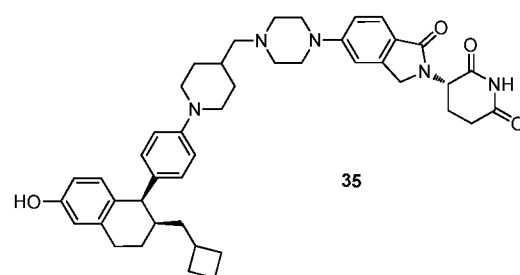
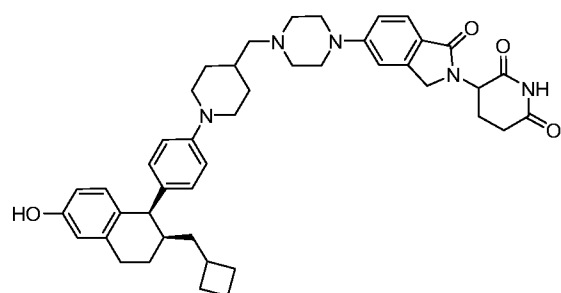
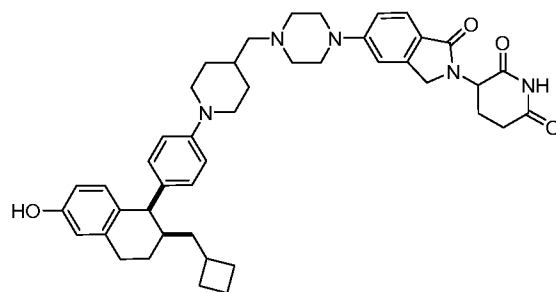
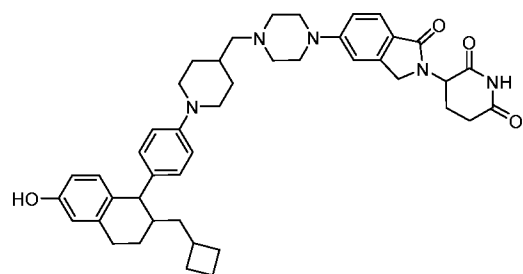
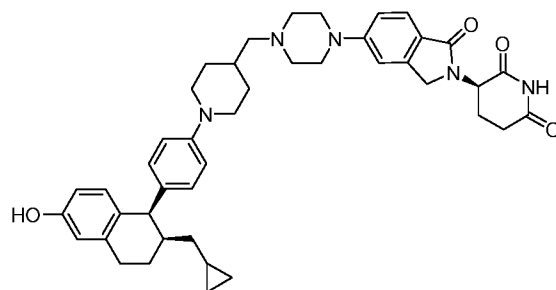
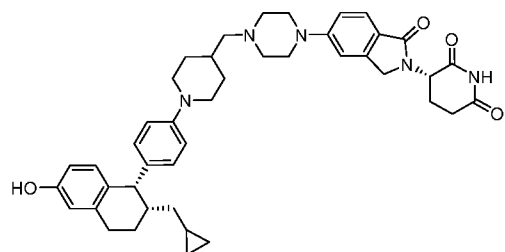
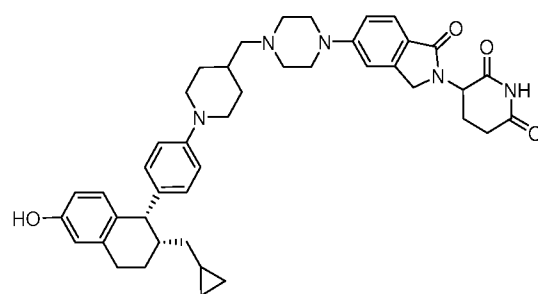
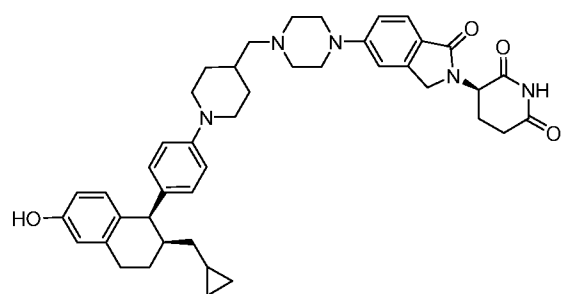
32



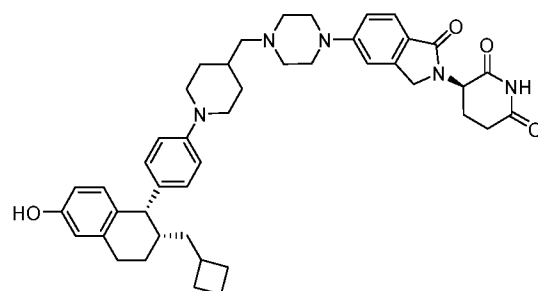
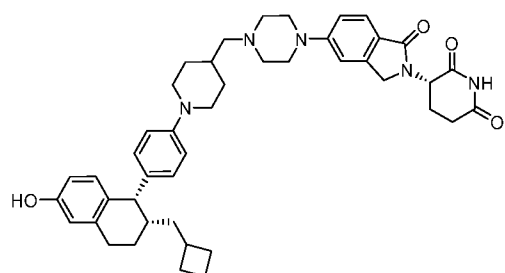
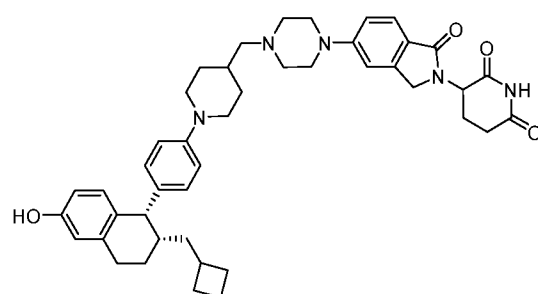
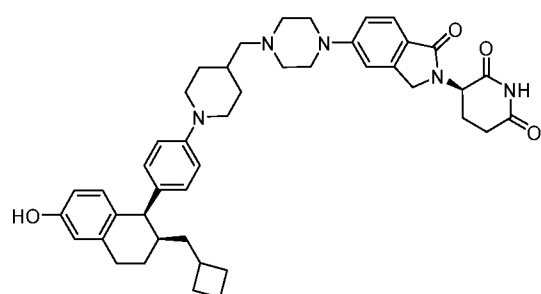


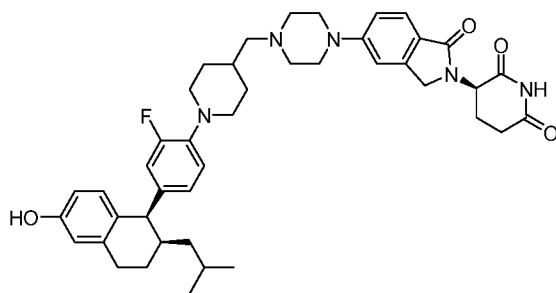
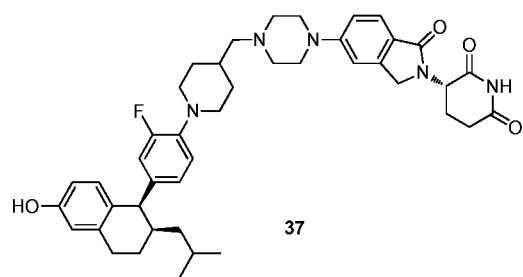
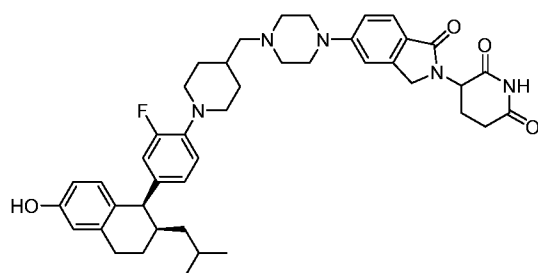
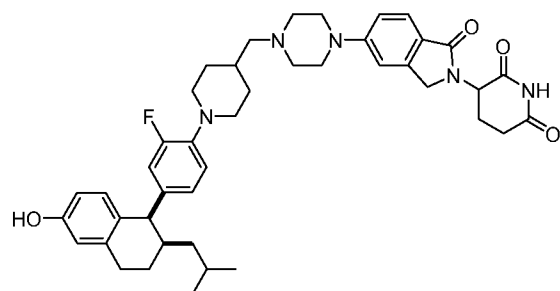
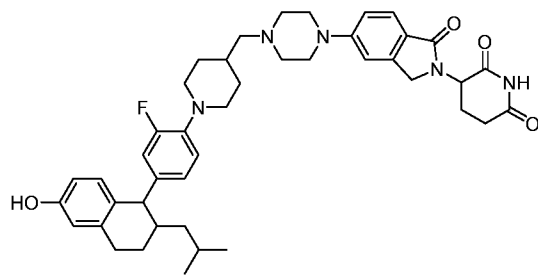
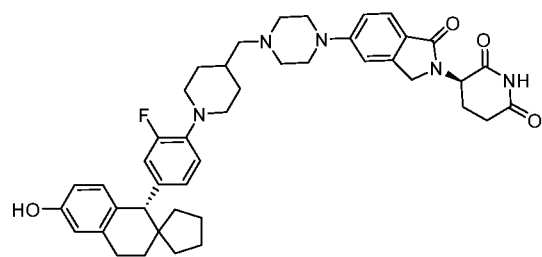
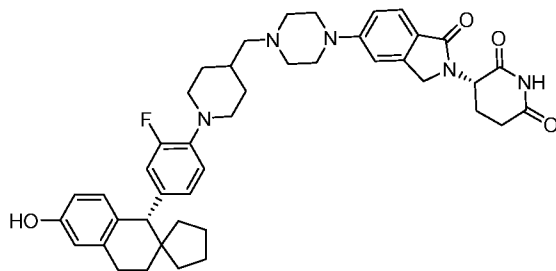
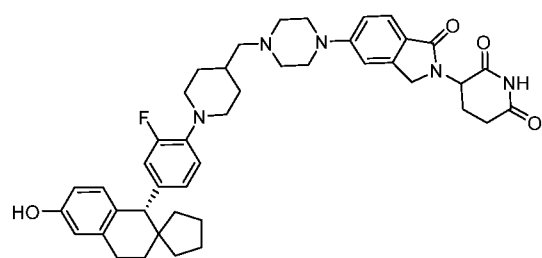
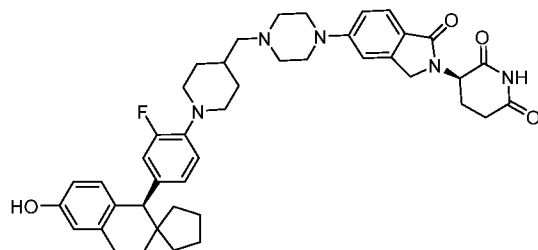
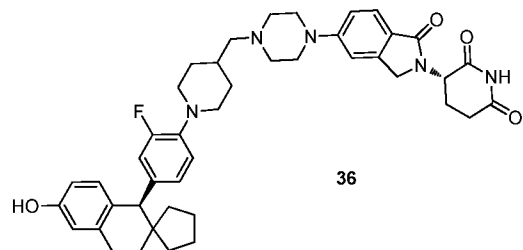
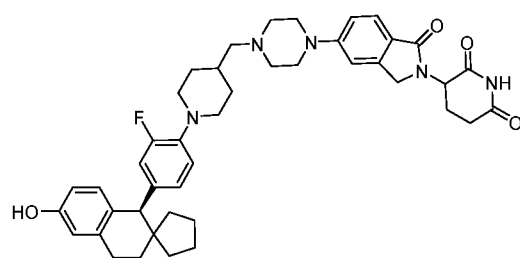
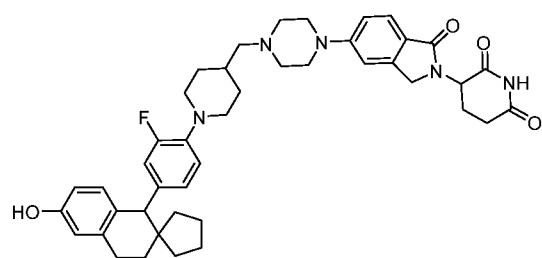
33

34



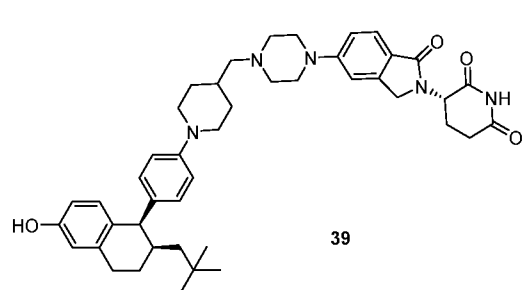
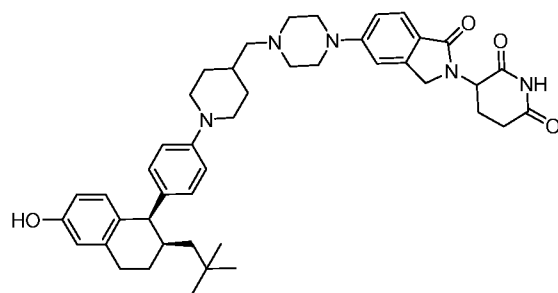
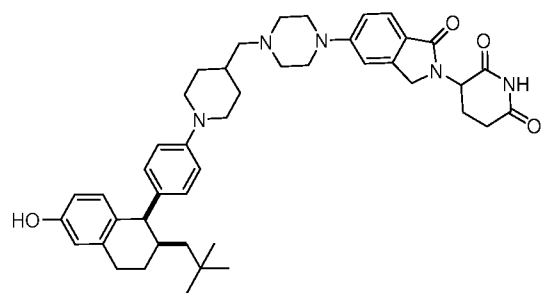
35



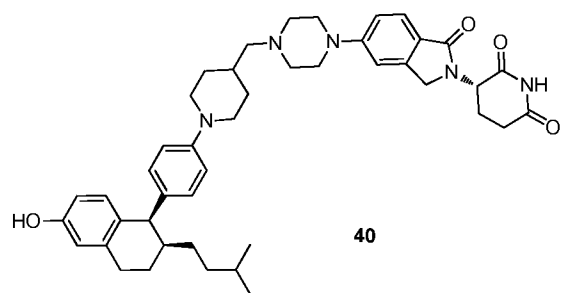
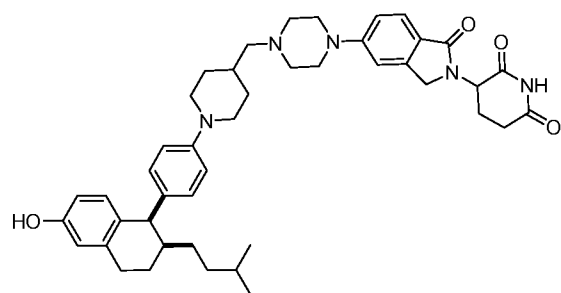
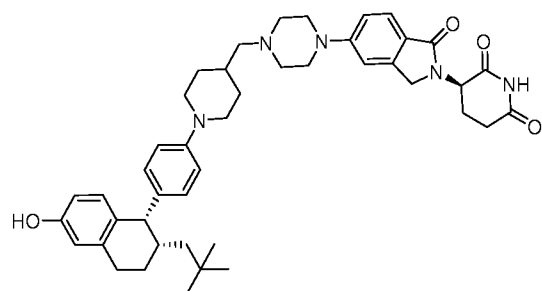
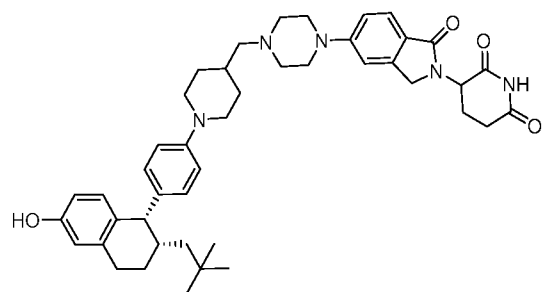
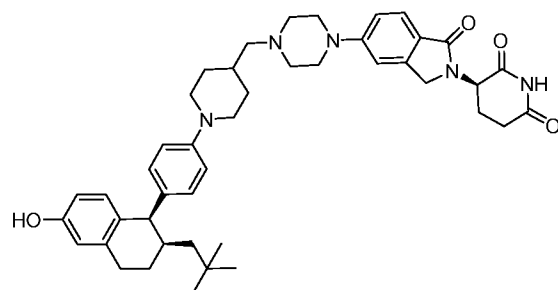




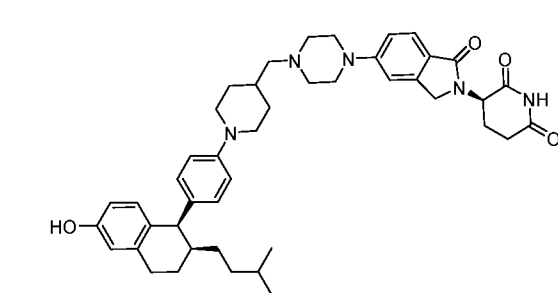
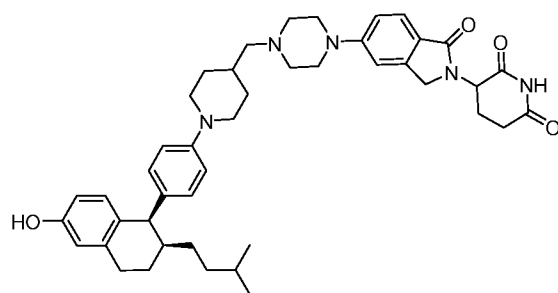
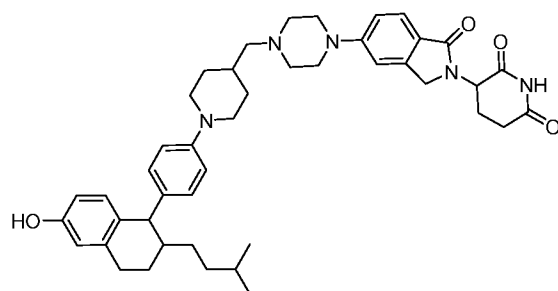
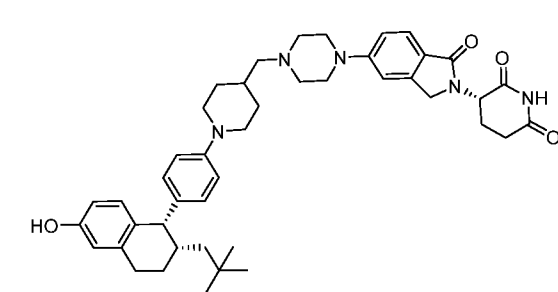


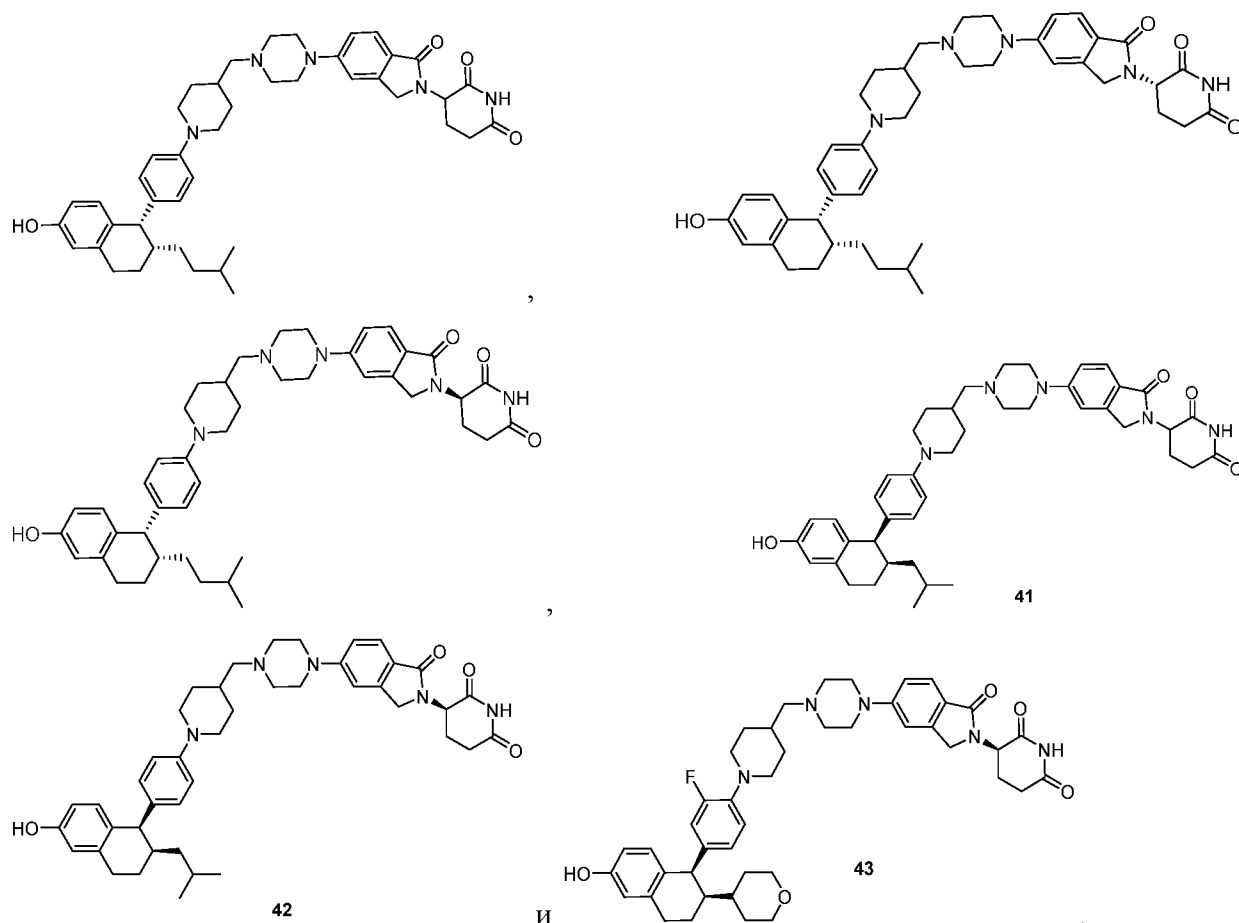


39

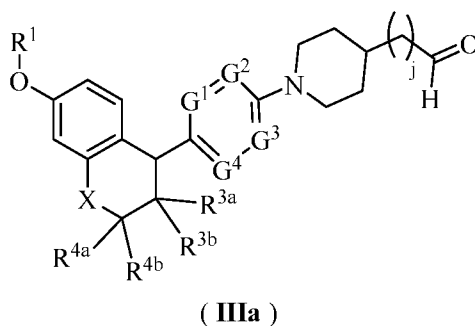


40





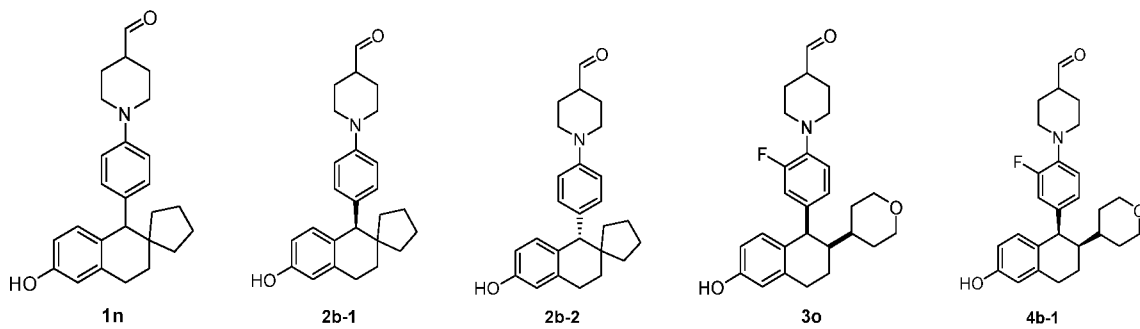
17. Соединение общей формулы (IIIa) или его соль,

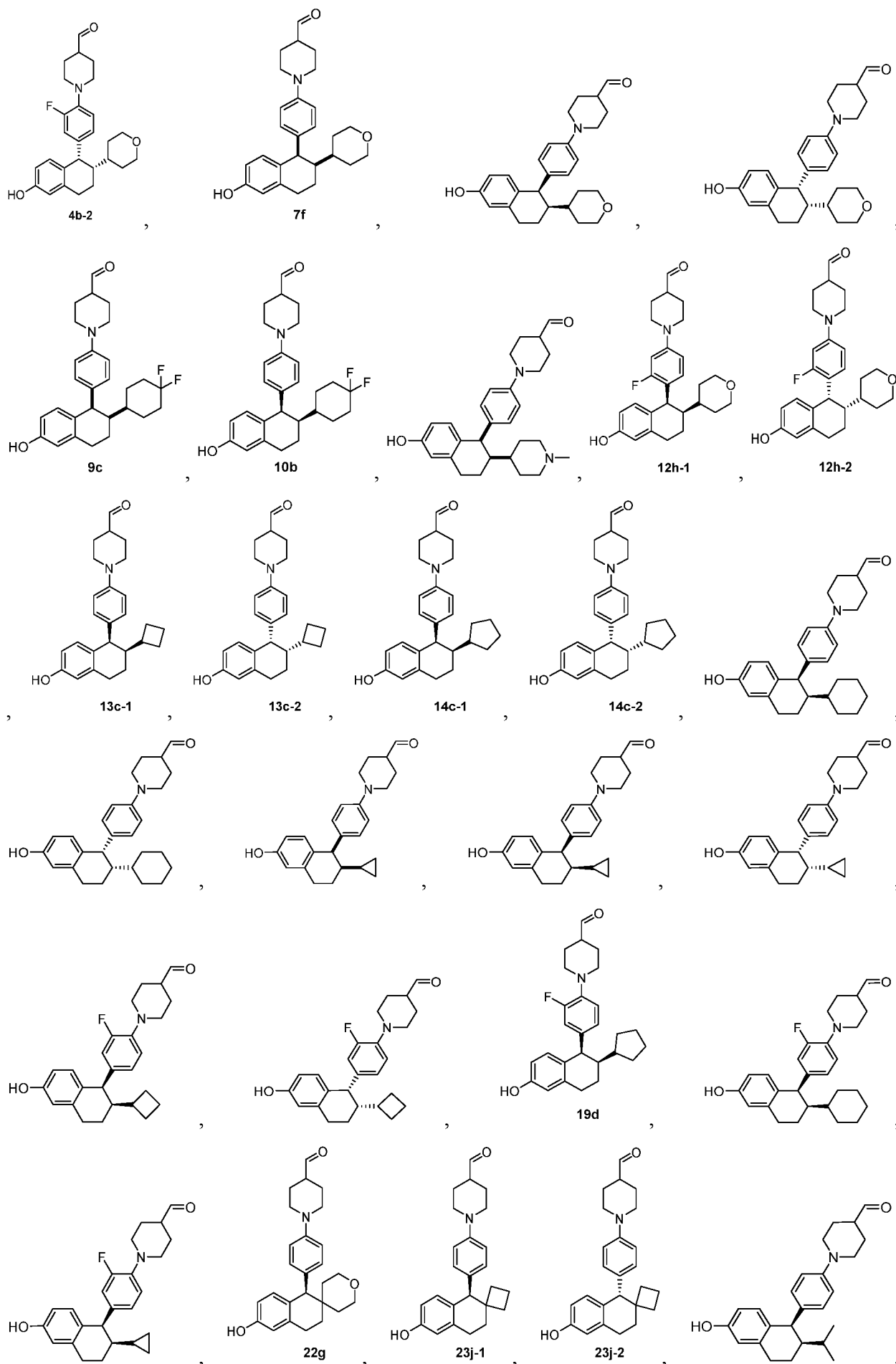


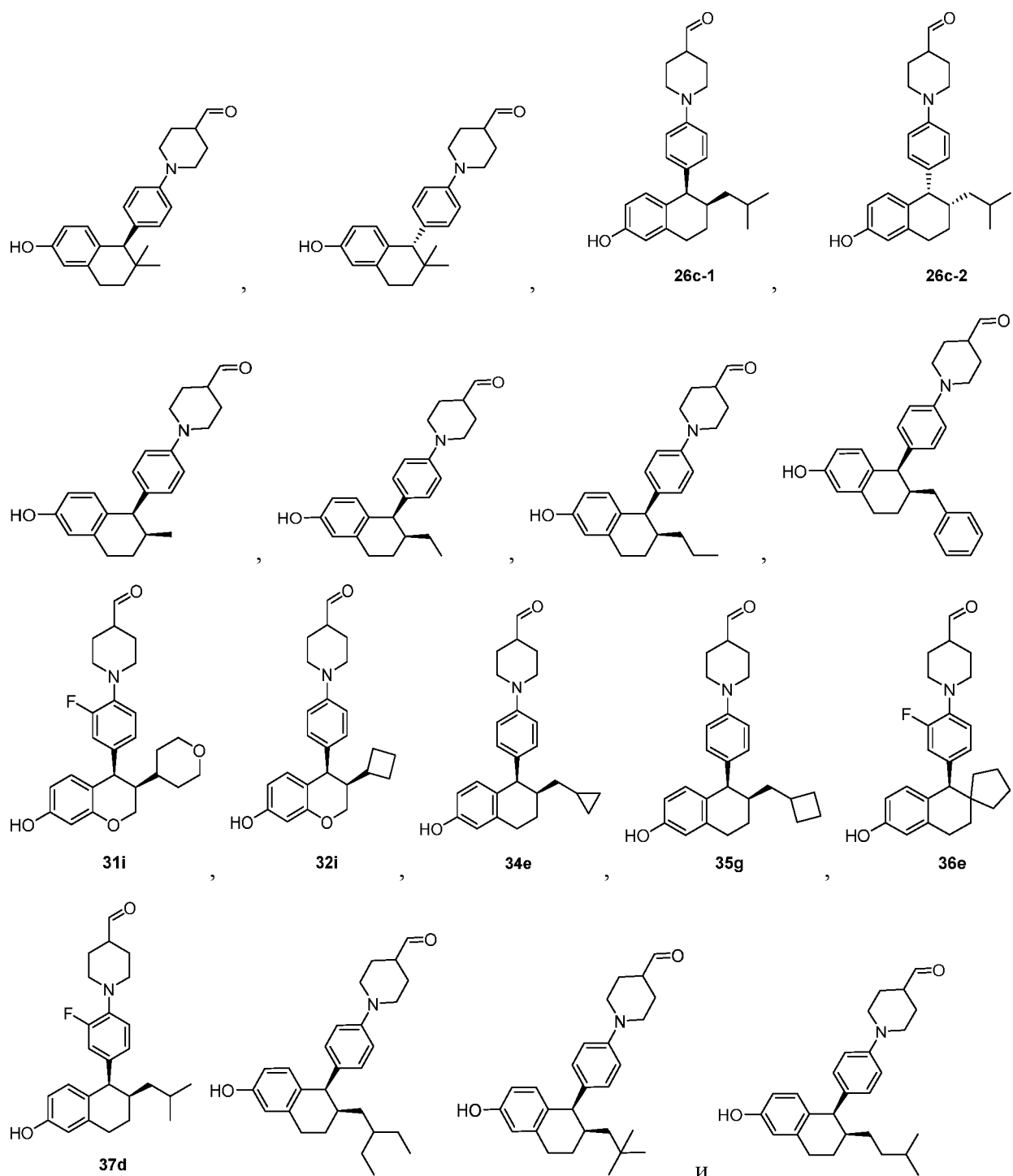
где:

X, G<sup>1</sup>-G<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> и j являются такими, как определено в п. 8.

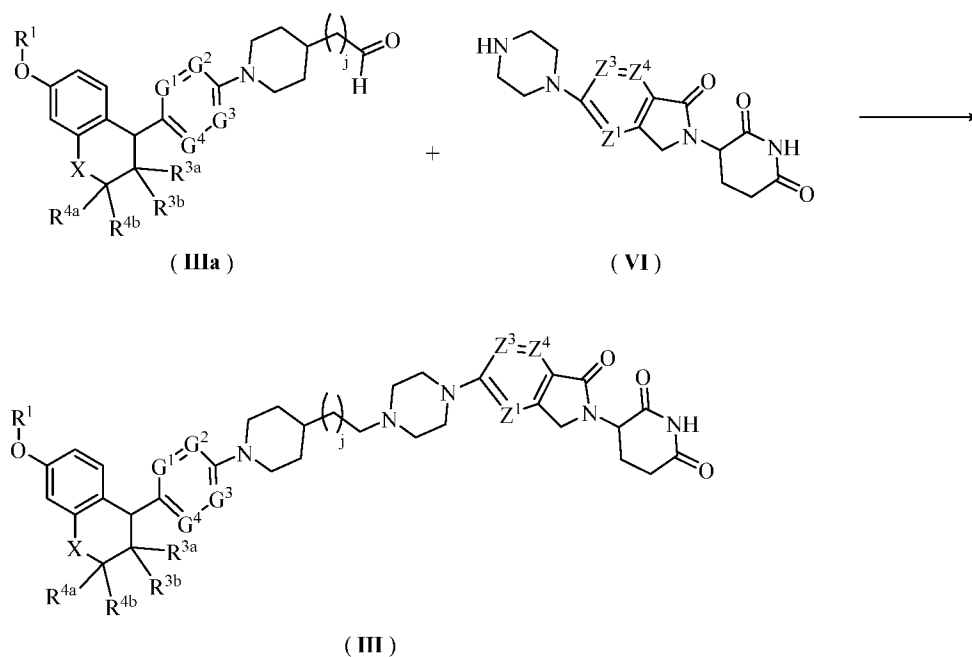
18. Соединение общей формулы (IIIa) или его соль по п. 17, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:







19. Способ получения соединения общей формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:



проведение реакции восстановительного аминирования соединения общей формулы (IIIa) с соединением общей формулы (VI) или его солью с получением соединения общей формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли;

где:

X, G<sup>1</sup>-G<sup>4</sup>, Z<sup>1</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> и j являются такими, как определено в п. 8.

20. Фармацевтическая композиция, которая содержит соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-16 и один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или эксципиентов.

21. Применение соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-16 или фармацевтической композиции по п. 20 для получения лекарственного средства для лечения и/или предупреждения заболевания или расстройства путем деградации белка-мишени.

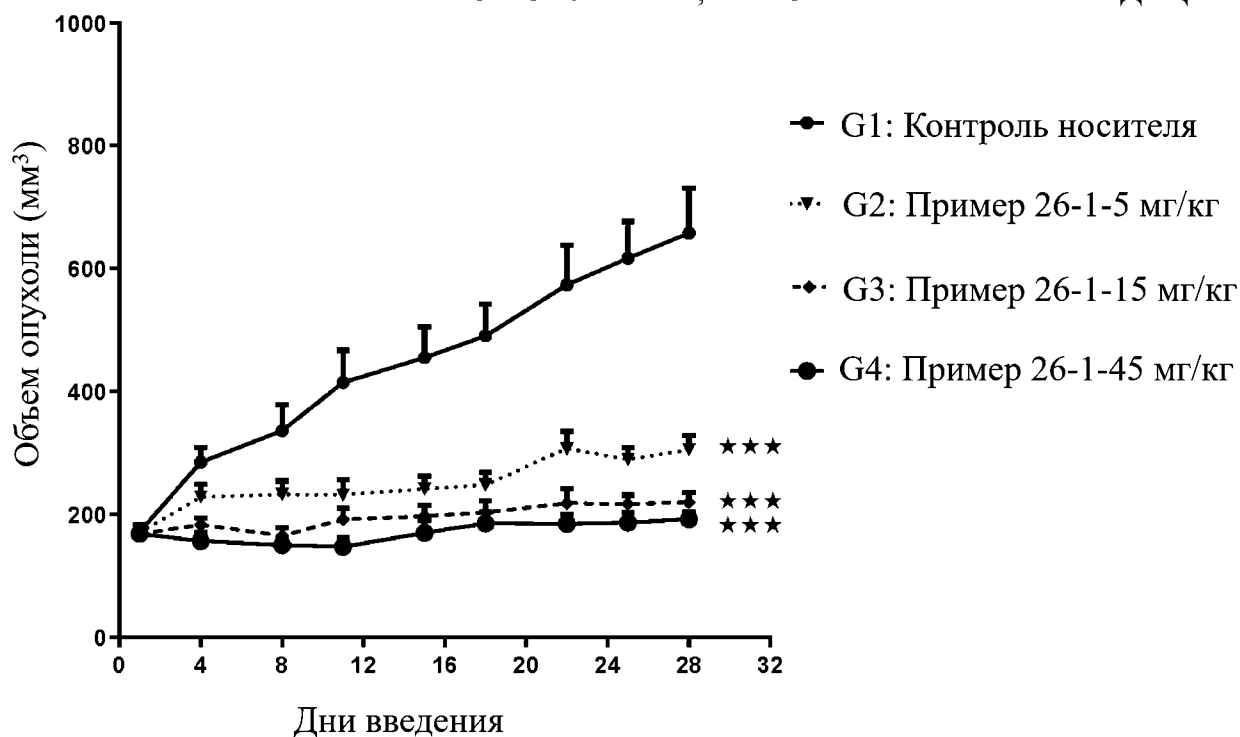
22. Применение по п. 21, где заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из аномальной пролиферации клеток, опухоли, иммунного заболевания, диабета, сердечно-сосудистого заболевания, инфекционного заболевания и воспалительного заболевания, предпочтительно опухоли и инфекционного заболевания.

23. Применение по п. 22, где опухоль представляет собой рак, предпочтительно выбранный из группы, состоящей из рака молочной железы, рака эндометрия, рака яичка, рака шейки матки, рака предстательной железы, рака яичников, опухолей фаллопиевых труб, лейкоза, рака кожи, плоскоклеточной карциномы, базально-клеточной карциномы, рака мочевого пузыря, колоректального рака, рака пищевода, рака головы и шеи, рака почки, рака печени, рака легкого, рака поджелудочной железы, рака желудка, лимфомы, меланомы, саркомы, периферической нейроэпителиомы, нейроглиомы, астроцитомы, эпендимомы,

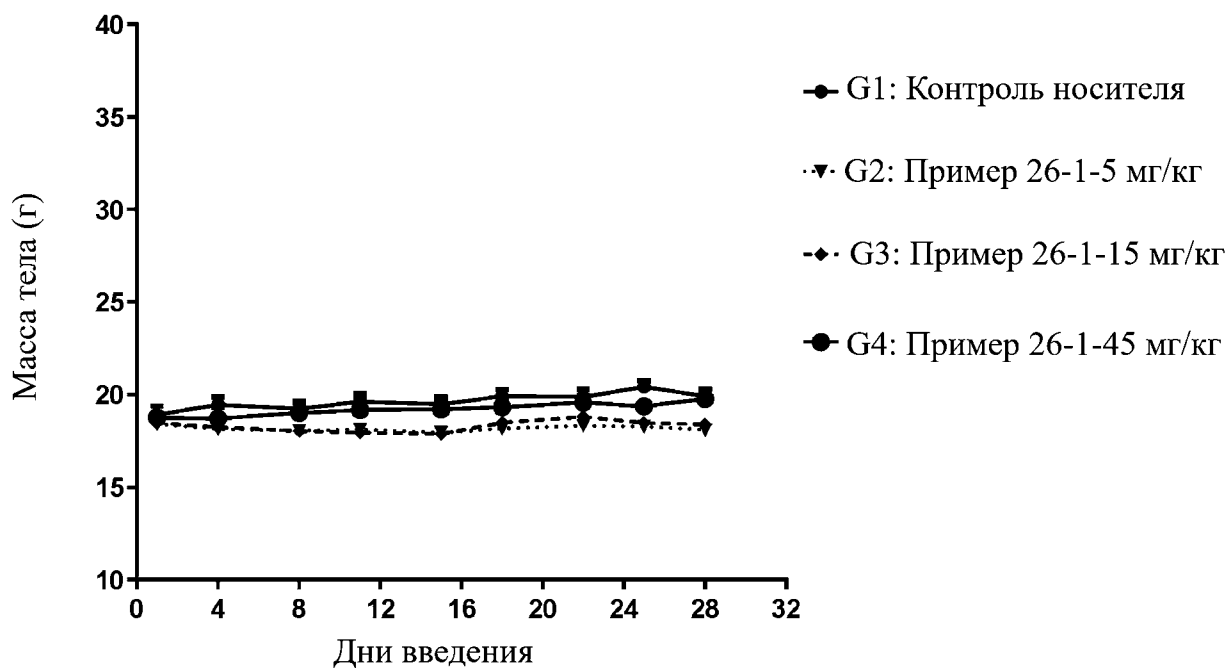
глиобластомы, нейробластомы, ганглиоцитомы, медуллобластомы, пинеоцитомы, менингиомы, нейрофибромы, неврилемомы, рака щитовидной железы, опухоли Вильмса и тератокарциномы; и более предпочтительно выбранную из группы, состоящей из рака молочной железы, рака эндометрия, рака яичка, рака шейки матки, рака предстательной железы, рака яичников и опухолей фаллопиевых труб.

24. Применение по п. 22, где инфекционное заболевание выбрано из группы, состоящей из вирусной пневмонии, гриппа, птичьего гриппа, менингита, гонореи, и заболеваний, вызванных инфекцией ВИЧ (вирус иммунодефицита человека), HBV (вирус гепатита В), HCV (вирус гепатита С), HSV (вирус простого герпеса), HPV (вирус папилломы человека), RSV (респираторно-синцитиальный вирус человека), CMV (цитомегаловирус), эболавирусами, флавивирусами, пестивирусами, ротавирусами, коронавирусами, EBV (вирус Эпштейна — Барр), лекарственно-устойчивыми вирусами, РНК-вирусами, ДНК-вирусами, аденовирусами, поксвирусами, пикорнавирусами, тогавирусами, ортомиксовирусами, ретровирусами, гепаднавирусами, грамотрицательными бактериями, грамположительными бактериями, атипичными бактериями, стафилококками, стрептококками, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Helicobacter pylori*, Chlamydiaceae, Mycoplasmataceae, грибами, простейшими, гельминтами, червями, прионами и паразитами.

25. Применение соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-16 или фармацевтической композиции по п. 20 для получения лекарственного средства для лечения и/или предотвращения заболевания или расстройства, опосредованного или зависящего от рецептора эстрогена, где заболевание или расстройство, опосредованное или зависящее от рецептора эстрогена, представляет собой опухоль, предпочтительно рак, более предпочтительно выбранного из группы, состоящей из рака молочной железы, рака эндометрия, рака яичка, рака шейки матки, рака предстательной железы, рака яичников и опухолей фаллопиевых труб, и наиболее предпочтительно рака молочной железы.



Фиг. 1



Фиг. 2