

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491877 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.11.02

(22) Дата подачи заявки
2023.01.20

(51) Int. Cl. C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)

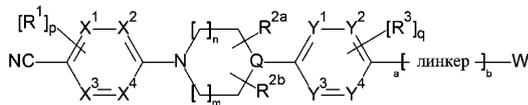
(54) СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ РАКА

(31) 63/266,982
(32) 2022.01.21
(33) US
(86) PCT/EP2023/051344
(87) WO 2023/139199 2023.07.27
(71) Заявитель:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(72) Изобретатель:
Пакер Мартин Джон, Диен Коура
Розали, Фаллан Шарлин, Багал
Шаранджит Каур, Скотт Джеймс,
Кассар Дойл Джозеф, Ниссинк
Йоханнес Вилхелмус Мария (GB),
Гинджиपालи Лакшмаях, Каваткар
Самир Пралхад, Е Цин (US), Астлз
Питер (GB)

(74) Представитель:
Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемая соль представляют собой соединения PROTAC, применимые в лечении рака предстательной железы.



202491877
A1

202491877
A1

Соединения и их применение в лечении рака

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к определенным соединениям, представляющим собой направляющую протеолиз химеру (PROTAC), и, как минимум, к их способности разрушать андрогенный рецептор (AR), а также, следовательно, к их применению для лечения заболеваний или нарушений, зависящих от андрогенного рецептора у млекопитающих. Разрушение андрогенных рецепторов может обеспечить, например, противоопухолевый эффект, следовательно, настоящее изобретение частично относится к применению таких соединений для лечения рака и к фармацевтическим композициям, содержащим их. Также оно относится к промежуточным соединениям, которые могут быть применимы в получении таких PROTAC.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Традиционные низкомолекулярные лекарственные средства обратимо (или иногда необратимо) связываются с целевым белком, что позволяет модулировать заданную биологическую активность. PROTAC, напротив, связываются со своими целевыми белками, а затем обуславливают разрушение целевого белка. При достижении данного эффекта PROTAC, в теории, способно повторять этот процесс с другим целевым белком. Соответственно, в отличие от “традиционных низкомолекулярных” ингибиторов управляемый PROTAC механизм разрушения, в теории, может работать субстехиометрическим образом, что означает, что более умеренные воздействия соединения PROTAC все же могут обеспечивать требуемый уровень эффективности *in vivo*. На практике это может означать, что разрушающая сила (DC_{50} и D_{max}) PROTAC может оказывать лучший эффект, нежели эффект, отражаемый только за счет ее аффинности связывания.

На упрощенном уровне молекулы PROTAC часто описывают как содержащие три части: (1) часть, которая способна связываться с целевым белком, подлежащим разрушению, (2) вторую часть, которая способна связываться с убиквитинлигазой E3, и наконец, линкер, который соединяет (1) и (2) вместе.

При применении PROTAC одновременно связывается как с целевым белком, так и с убиквитинлигазой E3 с образованием трехкомпонентного комплекса. Затем лигаза E3 рекрутирует конъюгирующий фермент E2 в трехкомпонентный комплекс, который убиквитинирует целевой белок. Это приводит к мечению целевого белка для разрушения протеасомным аппаратом клетки. Затем PROTAC диссоциируется от целевого белка и каталитическим образом инициирует другой цикл этого процесса. В то же время

убиквитинированные целевые белки распознаются и разрушаются протеасомным аппаратом клетки.

Данный PROTAC-опосредованный подход может быть значимым в качестве способа лечения определенных заболеваний, при которых может быть целесообразным нацеленное разрушение конкретных белков организма, например, при лечении рака. Одной из таких мишеней, связанных с раком, является андрогенный рецептор.

Андрогенный рецептор (AR) принадлежит к группе ядерных рецепторов стероидных гормонов и представляет собой лигандзависимый фактор транскрипции, который контролирует экспрессию ряда генов, участвующих в росте и выживании клеток предстательной железы. AR состоит из четырех отдельных доменов: N-концевого домена (NTD), ДНК-связывающего домена (DBD), шарнирной области, которая позволяет N- и C-концам взаимодействовать, и C-концевого лигандсвязывающего домена (LBD). Андрогены, такие как тестостерон и его производное дигидротестостерон (DHT), связываются с лигандсвязывающим доменом AR, который высвобождает белки-шапероны AR, позволяя AR димеризоваться и транслоцироваться из цитоплазмы в ядро. Внутри ядра рецепторные димеры связываются с чувствительными к андрогенам элементами (ARE) в промоторах генов, чувствительных к андрогенам, таких как PSA и FKBP5. Сигнальный путь AR имеет определяющее значение для нормального развития предстательной железы, и мужская половая дифференциация не происходит при отсутствии андрогенов или без функционирующего AR.

Взаимосвязь между андрогенами и раком предстательной железы была впервые обнаружена Хаггинсом и Ходжесом при исследовании спермы в 1941 г., а последующие работы показали, что антиандрогенная терапия высокоэффективна при лечении рецидивирующего рака предстательной железы. Однако, несмотря на хорошие ответные реакции поначалу, большинство опухолевых клеток адаптируются к низким уровням андрогенов, и у пациентов в течение нескольких лет возникает рецидив, при этом развивается болезненное состояние, известное как кастрационно-резистентный рак предстательной железы (CRPC). FDA США одобрено для лечения CRPC несколько антиандрогенов второго поколения. К ним относятся энзалутамид, апалутамид и даролутамид, при этом все они конкурируют с андрогенами за связывание с лигандсвязывающим доменом. Помимо оказания антагонистического воздействия на AR, предотвращая его активацию, они также ингибируют ядерную транслокацию и связывание ДНК, тем самым эффективно отключая передачу сигналов AR. Напротив, абиратерона ацетат является ингибитором биосинтеза андрогенов, который нацелен на фермент цитохром p450, 17 α -гидроксилазу-17,20-лиазу (CYP17). Тестостерон в яичках и

надпочечниках подвергается воздействию CYP17, и поэтому ингибирование данного фермента подавляет рост опухоли предстательной железы за счет снижения уровней циркулирующих андрогенов.

Хотя вышеупомянутые лекарственные средства значительно продлевают выживаемость пациентов с раком предстательной железы на поздней стадии, они являются неизлечимыми, и у них неизбежно возникает резистентность. Однако очевидно, что AR остается центральным фактором в прогрессировании CRPC, а это означает, что все еще существует необходимость в разработке альтернативных ингибиторов AR. Было идентифицировано несколько механизмов устойчивости, включая амплификацию AR, мутацию или генерирование сплайс-вариантов, в которых отсутствует лигандсвязывающий домен. Благодаря мутациям в лигандсвязывающем домене, например, F877L или L702H, антагонисты могут превращаться в агонисты или обеспечивается возможность использования рецептором альтернативных стероидных гормонов, таких как глюкокортикоиды или прогестерон. Следовательно, средства, которые разрушают AR с удалением его из клетки, могут помочь справиться с этими формами резистентности. В связи с этим, PROTAC AR, которые связывают лигандсвязывающий домен андрогенного рецептора и одновременно рекрутируют лигазу E3, такую как cereblon, что приводит к убиквитинированию и разрушению AR посредством протеасомы, могут принести терапевтическую пользу пациентам с раком предстательной железы, в частности, с метастатическим CRPC. PROTAC AR также могут быть применимы против AR+ рака молочной железы.

Учитывая, что вышеупомянутые мутации резистентности, которые могут возникать в лигандсвязывающем домене и могут ограничивать эффективность известных методов лечения CRPC, было бы целесообразно разработать PROTAC, разрушающие AR, которые не просто нацелены на AR “дикого типа”, а которые также эффективны в разрушении клинически значимых мутантных форм AR.

Какое бы звено, связывающее целевой белок, (1) не использовалась на одном конце линкерной единицы PROTAC, фундаментальным элементом, который всегда должен присутствовать на другом конце молекулы PROTAC, является звено (2), которое помогает направлять мечение целевого белка для разрушения, например, звено, связывающее убиквитинлигазу E3 cereblon. Научные усилия уже позволили получить ряд таких звеньев, связывающих убиквитинлигазу E3 cereblon, и дополнительные примеры продемонстрированы авторами настоящего изобретения далее в данном документе.

В WO2018/071606 описаны некоторые соединения PROTAC, которые считаются разрушителями AR.

Но в случае “традиционных низкомолекулярных” связывающих средств, а также PROTAC, всегда существует проблема “нецелевой” активности *in vivo*, чего может быть важно избегать при разработке безопасных и эффективных средств лекарственной терапии. Другими словами, данное связывающее звено может быть очень эффективным в отношении предполагаемой мишени, но если оно случайно окажется эффективным в отношении других непредусмотренных биологических мишеней в организме человека, оно может вызвать недопустимые токсические эффекты, побочные эффекты и так далее.

Следовательно, текущей задачей является разработка эффективных молекул для фармацевтического применения, которые также являются достаточно селективными, т. е. позволяющими избегать ингибирования/связывания/разрушения непредусмотренных биологических мишеней *in vivo*.

Например, авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что определенные соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют полезную селективность, которая, как ожидается, позволит избежать или снизить риск митотоксичности *in vivo*.

В рамках разработки в настоящее время и в будущем средств лекарственной терапии на основе PROTAC для медицинского применения (например, при раке) все еще существует необходимость в разработке соединений PROTAC против андрогенных рецепторов, которые обладают комбинацией полезных/улучшенных свойств. Как указано выше, примером такого комбинированного эффекта является разработка PROTAC, нацеленных как на AR дикого типа, так и на одну или несколько клинически значимых мутантных форм AR.

Кроме того, существует необходимость в разработке звеньев, связывающих андрогенные рецепторы, которые можно было бы включить в PROTAC, независимо от того, какое звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, выбрано для использования на другом конце молекулы.

Другие свойства, представляющие интерес при фармацевтическом исследовании и разработке таких PROTAC, могут касаться профиля селективности, абсорбции/биодоступности, распределения, метаболизма, выведения, профиля токсичности и побочных эффектов, стабильности, выполнимости производства и т. д.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

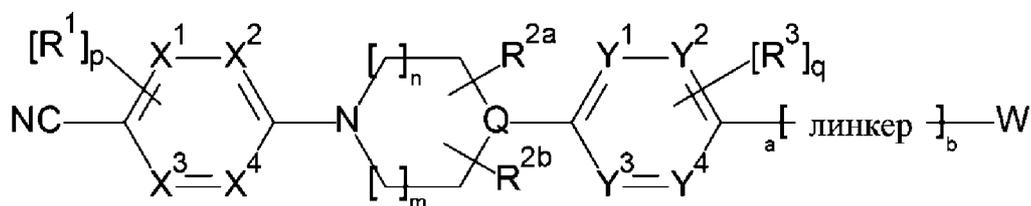
Соединения согласно настоящему изобретению обеспечивают, как минимум, эффективные звенья, связывающие AR и подходящие для включения в соединения PROTAC, а также соединения PROTAC, содержащие такие звенья, связывающие AR, вместе со звеном, связывающим убиквитинлигазу E3 цереблон, на другом конце

молекулы PROTAC. Определенные звенья, связывающие AR, преимущественно сконфигурированы так, чтобы разрушать не только AR дикого типа, но также одну или несколько клинически значимых мутантных форм AR, например, L702H. Некоторые соединения PROTAC согласно настоящему изобретению также обладают удивительно благоприятной комбинацией свойств, например, касающихся разрушения AR и профиля селективности/безопасности в сочетании.

Настоящее изобретение относится к вышеупомянутым звеньям, связывающим AR, и соединениям PROTAC (и их фармацевтически приемлемым солям), которые включают такие звенья, связывающие AR, вместе со звеном, связывающим убиквитинлигазу E3 церблон (два звена, связанные линкером).

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие PROTAC (и их фармацевтически приемлемые соли), и к их применению в способах лечения организма человека или животного, например, при лечении или предупреждении рака. Настоящее изобретение также относится к способам и промежуточным соединениям (и их солям), задействованным в получении указанных PROTAC.

Согласно первому аспекту настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (I),



(I),

или его фармацевтически приемлемая соль,

где

X^1 представляет собой C, и 0, 1 или 2 из X^2 , X^3 и X^4 представляют собой N, а остальные представляют собой C;

или

X^3 и X^4 одновременно представляют собой C и замещены $-X^5=X^6-$ $X^7=X^8-$, при этом X^5 присоединен к X^3 , и X^8 присоединен к X^4 , где 1 или 2 из X^1 , X^2 , X^5 , X^6 , X^7 и X^8 представляют собой N, а остальные представляют собой C;

p равняется 1 или 2, и X^1 представляет собой C, присоединенный к R^1 , если X^3 и X^4 не замещены

$-X^5=X^6-X^7=X^8-$; и в ином случае **p** равняется 0, 1 или 2;

где	
каждый R¹	представляет собой заместитель при любом атоме С при X¹ , X² , X³ и X⁴ (или X¹ , X² , X⁵ , X⁶ , X⁷ и X⁸ , если X³ и X⁴ замещены $-X^5=X^6-X^7=X^8-$) и независимо выбран из F, Cl, C ₁ -залкила и C ₁ -залкоксии, при этом указанные C ₁ -залкил и C ₁ -залкоксии могут быть независимо необязательно замещены одним или несколькими F;
n	равняется 0, 1 или 2;
m	равняется 0 или 1;
Q	представляет собой СН или N, если n и m одновременно отличны от 0, и в ином случае Q представляет собой СН;
R^{2a} и R^{2b}	представляют собой заместители при одном и том же или разных атомах С, отличных от Q , каждый из которых независимо выбран из H, F и C ₁ -залкила, или R^{2a} и R^{2b} вместе образуют группу $-(CH_2)_r-$, где r равняется 1, 2 или 3;
0, 1 или 2 из Y¹ , Y² , Y³ и Y⁴	представляют собой N, а остальные представляют собой С;
каждый R³	представляет собой заместитель при любом атоме С при Y¹ , Y² , Y³ и Y⁴ и независимо выбран из F, Cl, CN, C ₁ -залкила и C ₁ -залкоксии, при этом указанные C ₁ -залкил и C ₁ -залкоксии могут быть независимо необязательно замещены одним или несколькими F;
q	равняется 0, 1 или 2;
линкер	представляет собой насыщенную или частично или полностью ненасыщенную структуру, содержащую атомы С и Н и по меньшей мере один гетероатом, где указанная структура содержит концевые точки присоединения 'а' и 'b' и характеризуется минимальной длиной от 'а' до 'b', составляющей 6-26 атомов; где указанная структура может включать одно или несколько из прямых и/или разветвленных цепей и/или колец и необязательно замещена по любому(-ым) доступному(-ым) атому(-ам) С одним или несколькими F; и
W	представляет собой звено, связывающее убиквитинлигазу ЕЗ цереблон.

В настоящем изобретении, в частности, также описана фармацевтическая композиция, которая содержит соединение **формулы (I)** или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

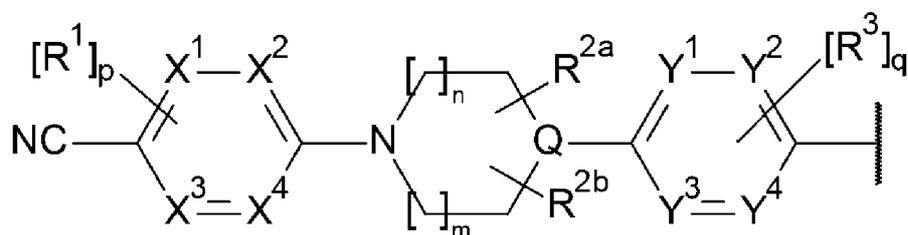
В настоящем изобретении, в частности, также описано соединение **формулы (I)** или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

В настоящем изобретении, в частности, также описано соединение **формулы (I)** или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака.

В настоящем изобретении, в частности, также описан способ лечения рака у теплокровного животного, нуждающегося в таком лечении, который включает введение теплокровному животному терапевтически эффективного количества соединения **формулы (I)** или его фармацевтически приемлемой соли.

Как показано в экспериментальном разделе далее в данном документе, авторы настоящего изобретения не только разработали ряд полезных звеньев, связывающих AR, но и пришли к пониманию того, где такие связывающие звенья могут включать линкер (приводящий к звену, связывающему убиквитинлигазу E3 цереблон), не препятствующий их AR-связывающей способности. Соответственно, авторы настоящего изобретения поняли, что при включении их AR-связывающих звеньев в PROTAC линкер указанного PROTAC не должен прикрепляться к кольцам с левой стороны или в центральном участке в **формуле (I)**, показанной выше, но может соответствующим образом прикрепляться в заданном положении к кольцу с правой стороны в соединении **формулы (I)**, как показано в данном случае.

Следовательно, в дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрены соединение PROTAC или его фармацевтически приемлемая соль, содержащие звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**,



(Ia),

где R^1 , p , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , n , m , R^{2a} , R^{2b} , Q , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , R^3 и q могут принимать любое из значений, определенных в данном документе для каждого из таких элементов соответственно.



Во избежание неоднозначности в формуле (Ia) указана точка соединения посредством одинарной ковалентной связи с остальной частью соединения PROTAC.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединение PROTAC или его фармацевтически приемлемая соль, содержащие звено, связывающее убиквитинлигазу E3 cereblon, соединенное с AR-связывающим звеном формулы (Ia), как описано в данном документе.

Как описано в данном документе, связь между звеном, связывающим убиквитинлигазу E3 cereblon, и звеном, связывающим AR, формулы (Ia), как показано выше, предпочтительно характеризуется длиной, соответствующей длине линейной цепи, состоящей из 6-26 атомов, причем указанные атомы связаны одинарными ковалентными связями и каждый из них выбран из атома углерода или гетероатома (т. е. O, N или S).

Как описано в данном документе, связь между звеном, связывающим убиквитинлигазу E3 cereblon, и звеном, связывающим AR, формулы (Ia), как показано выше, предпочтительно характеризуется длиной, соответствующей длине линейной цепи, состоящей из 7-14 атомов, причем указанные атомы связаны одинарными ковалентными связями и каждый из них выбран из атома углерода или гетероатома (т. е. O, N или S).

В одном варианте осуществления связь между звеном, связывающим убиквитинлигазу E3 cereblon, и звеном, связывающим AR, формулы (Ia), как показано выше, предпочтительно характеризуется длиной, соответствующей длине линейной цепи, состоящей из 6-26 атомов, причем указанные атомы связаны одинарными ковалентными связями и каждый из них выбран из C, N или O.

В одном варианте осуществления связь между звеном, связывающим убиквитинлигазу E3 cereblon, и звеном, связывающим AR, формулы (Ia), как показано выше, предпочтительно характеризуется длиной, соответствующей длине линейной цепи, состоящей из 7-14 атомов, причем указанные атомы связаны одинарными ковалентными связями и каждый из них выбран из C, N или O.

Следует понимать, что хотя длина связи “соответствует длине [определенных атомов в цепи]”, ее не следует интерпретировать как ограничивающую указанную связь указанными атомами, и, например, атом(ы) серы также может(могут) присутствовать в связи, даже если атомы S не включены в дескриптор длины.

Как описано в данном документе, связь между звеном, связывающим убиквитинлигазу E3 cereblon, и звеном, связывающим AR, формулы (Ia), как показано в данном документе выше, предпочтительно характеризуется длиной от 0,9 нм до 4 нм.

Как описано в данном документе, связь между звеном, связывающим убиквитинлигазу E3 цереблон, и звеном, связывающим AR, **формулы (Ia)**, как показано в данном документе выше, предпочтительно характеризуется длиной от 1,0 нм до 2,2 нм.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрено звено, связывающее андрогенный рецептор, **формулы (Ia)**, как описано в данном документе, для применения в соединении PROTAC (или его фармацевтически приемлемой соли), которое также содержит звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрено звено, связывающее андрогенный рецептор, **формулы (Ia)**, как описано в данном документе, для применения в соединении PROTAC (или его фармацевтически приемлемой соли), которое связано со звеном, связывающим убиквитинлигазу E3 цереблон.

Соответственно, предусмотрено звено, связывающее андрогенный рецептор, **формулы (Ia)**, как описано в данном документе, для применения в соединении PROTAC (или его фармацевтически приемлемой соли), где указанное соединение PROTAC также содержит звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон.

Соответственно, предусмотрено звено, связывающее андрогенный рецептор, **формулы (Ia)**, как описано в данном документе, для применения в соединении PROTAC (или его фармацевтически приемлемой соли), где указанное соединение PROTAC также содержит звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, которое связано с указанным звеном, связывающим андрогенный рецептор.

Соответственно, предусмотрено звено, связывающее андрогенный рецептор, **формулы (Ia)**, как описано в данном документе, для введения в соединение PROTAC (или его фармацевтически приемлемую соль), где указанное соединение PROTAC также содержит звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон.

Соответственно, предусмотрено звено, связывающее андрогенный рецептор, **формулы (Ia)**, как описано в данном документе, для введения в соединение PROTAC (или его фармацевтически приемлемую соль), где указанное соединение PROTAC также содержит звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, которое связано с указанным звеном, связывающим андрогенный рецептор.

Следовательно, предусмотрено звено, связывающее андрогенный рецептор, **формулы (Ia)**, как описано в данном документе, содержащееся в соединении PROTAC (или его фармацевтически приемлемой соли), где указанное соединение PROTAC также содержит звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон.

Следовательно, предусмотрено звено, связывающее андрогенный рецептор, **формулы (Ia)**, как описано в данном документе, содержащееся в соединении PROTAC (или его

фармацевтически приемлемой соли), где указанное соединение PROTAC также содержит звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, которое связано с указанным звеном, связывающим андрогенным рецептор.

В одном варианте осуществления связь между звеном, связывающим андрогенный рецептор, **формулы (Ia)** [как описано выше] и звеном, связывающим убиквитинлигазу E3 цереблон, представляет собой **линкер**, определенный в соответствии с любым вариантом осуществления или пунктом формулы изобретения в данном документе, где точка присоединения, показанная в **формуле (Ia)** выше, соединяется с точкой 'а' связи на любом **линкере**, как определено в данном документе.

ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Многие варианты осуществления настоящего изобретения подробно описаны по ходу всего описания и будут понятны читателю, который является специалистом в данной области.

Фармацевтически приемлемая соль соединения **формулы (I)** или соединения PROTAC, описанных в данном документе, может представлять собой, например, соль присоединения кислоты, если указанное соединение содержит основную функциональную группу, такую как амин. Соль присоединения кислоты может быть образована с применением неорганической кислоты или органической кислоты. Фармацевтически приемлемая соль указанного соединения может представлять собой, например, соль присоединения основания, если указанное соединение содержит кислотную функциональную группу, такую как карбоновая кислота. Соль присоединения кислоты может быть образована с применением неорганического основания или органического основания. Термин “фармацевтически приемлемая соль” используют для указания того, что соль подходит для применения в отношении организма человека или животного. Примерный перечень фармацевтически приемлемых солей можно найти в *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, под редакцией P. H. Stahl and C. G. Wermuth, Weinheim/Zurich:Wiley-VCH/VHCA, 2002. Фармацевтически приемлемая соль соединения **формулы (I)** или соединения PROTAC включает такие соли, которые могут быть образованы в организме человека или животного после введения указанного соединения в указанный организм человека или животного.

Используемый в данном документе термин “алкил” включает алкильные группы с прямой цепью, разветвленной цепью и циклические алкильные группы, а также их комбинации, содержащие указанное количество атомов углерода. Следовательно, C₁-алкил включает метил, этил, *n*-пропил, изопропил и циклопропил; а C₁₋₉-алкил будет включать (4-изопропилциклогексил)метил. Эти же принципы применяются к термину

“алкокси”. Аналогично используемый в данном документе термин “алкокси” включает алкоксигруппы с прямой цепью, разветвленной цепью и/или циклические алкоксигруппы, содержащие указанное количество атомов углерода. Следовательно, C₁₋₃-алкокси включает метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси и циклопропокси.

В настоящем изобретении могут применяться химические сокращения, известные специалисту в данной области, в том числе, например, “Me” = метил, “Et” = этил, “Pr” = пропил, “Bu” = бутил и “Ph” = фенил.

При использовании термина “необязательно” подразумевается, что последующий признак может существовать или может не существовать. В связи с этим применение термина “необязательно” включает случаи, когда данный признак присутствует, а также случаи, когда данный признак отсутствует. Например, “метил, необязательно замещенный одним или несколькими F” включает -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ и -CF₃.

Термин “замещенный” означает, что один или несколько атомов водорода при обозначенных атоме или группе заменен(-ы) указанным(-и) заместителем(-ями) при условии, что любой(-ые) атом(-ы), несущий(-е) такой(-ие) заместитель(-и), сохраняет(-ют) свою допустимую валентность, при этом специалист в данной области понимает, что стандартные валентности углерода, азота и кислорода составляют 4, 3 и 2 соответственно. Следовательно, следует понимать, что “замещенный при любом(-ым) доступном(-ым) атоме(-ах) C”, означает, что заместитель(-и) ограничен/ограничены в их размещении (и/или потенциально в их количестве) в соответствии с тем, имеются ли какие-либо атомы водорода, оставшиеся при обозначенных атоме или группе, которые могли бы быть заменены указанным(-и) заместителем(-ями).

Связи, обозначенные пунктирными линиями, включенные в **Z**, “-----”, указывают на возможность того, что связь в каждом случае может представлять собой одинарную ковалентную связь или двойную ковалентную связь в соответствии с атомом (или группой атомов), присутствующим в каждом из положений **X^E**, **X^F**, **X^G**, **X^H** и **X^J**. Специалист в данной области понимает, что стандартные валентности углерода, азота и кислорода являются такими, как указано выше, и в связи с этим он может понять, должна ли каждая связь, обозначенная пунктирной линией, быть истолкована как одинарная связь или как двойная связь в любой заданной группе **Z** в соединении **формулы (I)**. То же самое применимо к положениям **X^{E2}**, **X^{F2}**, **X^{G2}**, **X^{H2}** и **X^{J2}** в **Z^A**.

Термин “смежный” или “смежное положение”, например, при ссылке на **X^G**, **X^H** и **X^J** в **Z**, относится к следующему ближайшему положению в молекулярной цепи/кольцевой системе. Соответственно, в контексте **Z**: **X^G** и **X^H** являются смежными относительно друг

друга, X^H и X^J также являются смежными относительно друг друга, а X^G не является смежным с X^J .

Термин “насыщенный” означает, что атомы указанных структуры или группы связаны только посредством одинарных ковалентных связей. Соответственно, термин “ненасыщенный” означает, что указанные структура или группа содержат двойные и/или тройные ковалентные связи. Примеры ненасыщенных молекулярных фрагментов, которые могут присутствовать в частично или полностью ненасыщенной группе или структуре, представляют собой $C=C$, $C=N$, $C=O$, $N=N$, $C\equiv C$ или $C\equiv N$ в случаях, где допускаются/присутствуют гетероатомы, представляющие собой атомы азота и кислорода, а также могут включать $S=O$ в случаях, где также допускаются/присутствуют гетероатомы, представляющие собой атомы серы.

Следует понимать, что “гетероатом” может представлять собой атом кислорода, азота или серы, если это в явной форме дополнительно не ограничивается в данном контексте.

Термин “минимальная длина от ‘a’ до ‘b’, составляющая [...] атомов” относится к наиболее короткой цепи из атомов в цепи от ‘a’ до ‘b’. Следовательно, если цепь состоит из $-CH_2CH_2CH_2-$, количество атомов в цепи составляет 3 (считается, что атомы водорода не находятся в цепи). В качестве альтернативы, если цепь состоит из 1,3-фенилена, где наиболее короткий путь вокруг фенильного кольца, содержит 3 атома C, а длинный путь вокруг фенильного кольца содержит 5 атомов C, то минимальная длина такой цепи будет приниматься за 3 атома.

Следует понимать, что каждая из точек присоединения ‘a’ и ‘b’ представляет собой одинарную ковалентную связь с соответствующими смежными группами/атомами.

Следует понимать, что в настоящем изобретении “кольца” или “гетероциклические группы” могут включать одиночные кольца, конденсированные кольца, спироциклические кольца и кольца, соединенные мостиковой связью.

При ссылке на **линкер**, описанный в данном документе, следует понимать, что разветвление, если оно присутствует, может присутствовать в цепи (даже в цепи длиной в 1 атом) и/или в кольце. Специалист в данной области в целом будет истолковывать это таким образом, но во избежание неоднозначности толкования следует понимать, что “разветвление”, которое несомненно возникает для образования кольца, не считается “разветвлением” в контексте вариантов осуществления **линкера**, описанных в данном документе. Следует понимать, что указанные ответвления могут возникать при одном и том же или разных атомах структуры **линкера**. Например, возможно, что при гетероатоме, представляющем собой атом серы, имеется два ответвления “=O” для образования группы SO_2 в пределах структуры **линкера**. **Линкер** № 22, описанный ниже,

является примером, в котором имеется одно ответвление (-Me), идущее от цепи в пределах **линкера**.

Кроме того, следует понимать, что термин 'ответвления' (и определения для ответвлений, предусмотренные в данном документе) относится к ответвлениям, которые ответвляются от основной цепи атомов от 'a' до 'b', что приводит к образованию 'тупикового конца' в молекулярной структуре.

В настоящем изобретении следует понимать, что точка присоединения заданной группы к некоторой другой группе (посредством одинарной ковалентной связи) может быть представлена линией, пересекающей связь под по сути прямыми углами к указанной связи, например, как показано с крайней правой стороны **формулы (Ia)** в данном документе, и, например, с любого конца **линкеров** 1-46, изображенных далее в данном документе.

В настоящем изобретении, если "0, 1 или 2 из X^A , X^B , X^C , X^D , X^E и X^F представляют собой N, где X^E и X^F одновременно не представляют собой N, а остальные представляют собой C", следует понимать, что при некоторых из атомов C подразумеваемым образом имеется атом водорода, где это обязательно для удовлетворения требований стандартной валентности (4) для атомов углерода. Специалист в данной области поймет, что такой атом H не может присутствовать при C при X^E или X^F или при C в X^A , X^B , X^C или X^D , если к указанному атому углерода присоединен заместитель или **линкер**. Тот же принцип применим в отношении X^1 , X^2 , X^3 , X^4 (и к X^5 , X^6 , X^7 и X^8 , если они присутствуют), а также к Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 . То же самое применимо к X^{A2} , X^{B2} , X^{C2} , X^{D2} , X^{E2} , X^{F2} , X^{G2} , X^{H2} и X^{J2} .

В настоящем изобретении ссылка на вторичный или третичный амин предполагает обычное значение в данной области техники, и, следовательно, атом азота, который является частью амидной группы или сульфонамидной группы, например, не должен рассматриваться как вторичный или третичный амин.

В настоящем изобретении насыщенная гетероциклическая группа относится к по меньшей мере одному кольцу из атомов (включая кольца, соединенные мостиковой связью, спирокольца, конденсированные кольца и одиночные кольца), содержащему атомы углерода и по меньшей мере один гетероатом, где каждый гетероатом независимо выбран из N, O и S, и где каждый атом в кольце связан со смежными ему атомами одинарными ковалентными связями. Следовательно, примером гетероциклической группы является спирогетероциклическая группа, содержащая два кольца и всего один гетероатом, такая как 9-азаспиро[5.5]ундекан. Как правило, насыщенная гетероциклическая группа будет содержать по меньшей мере два атома углерода, разграничивающие каждый гетероатом из присутствующих в указанной группе, для

обеспечения подходящего уровня химической стабильности для применения в области фармацевтики. Если ссылка делается на “азотсодержащую насыщенную (или частично ненасыщенную) гетероциклическую группу”, требуется присутствие по меньшей мере одного гетероатома, представляющего собой атом азота, но не ограничивается возможность дополнительного присутствия одного или нескольких отличных от азота гетероатомов (т. е. S, O). В настоящем изобретении частично ненасыщенная гетероциклическая группа относится к по меньшей мере одному кольцу из атомов (включая кольца, соединенные мостиковой связью, спирокольца, конденсированные кольца и одиночные кольца), содержащему атомы углерода и по меньшей мере один гетероатом, где каждый гетероатом независимо выбран из N, O и S, и где по меньшей мере два атома в пределах гетероциклической группы связаны друг с другом посредством двойной ковалентной связи. Как будет понятно специалисту в данной области, частично ненасыщенные не включают полностью ненасыщенные гетероциклические группы, т. е. если группа содержит максимально возможное количество двойных связей для рассматриваемой атомной структуры.

В случае, когда ссылаются на циклическую группу (например, гетероциклическую группу), содержащую указанное число атомов в кольце, включаются атомы, образующие кольцо (в том числе атомы, вовлеченные в мостик присоединенного мостиковой связью кольца и все атомы конденсированного или спирокольца), но не включаются какие-либо атомы водорода или другие атомы-заместители, присоединенные к атомам в кольце. Следовательно, например, циклическая группа, которая представляет собой 1,4-пиперазин-1,4-диил, содержит 6 атомов в кольце (4C и 2N).

В настоящем изобретении алкиленовая группа (например, C₁₋₅алкилен) представляет собой насыщенную группу, состоящую только из атомов углерода и водорода с двумя точками присоединения к смежным атомам/группам. Они могут включать прямую(-ые) цепь(-и), разветвленные цепь(-и) и/или кольцо(-а). Соответственно, C₁алкилен представляет собой -CH₂-, C₂алкилен может представлять собой -CH₂CH₂- или -CH(Me)-, C₁₋₅алкилен включает, например, -CH₂(циклобут-1,3-диил)-. “C_{u1-u2}алкилен с прямой цепью” соответствует -(CH₂)_u-, где u представляет собой целое число от u1 до u2.

В настоящем изобретении группа, представляющая собой нециклический углеводородный радикал, означает любую группу, состоящую только из атомов C и H. Например, нециклический C₁₋₇углеводородный радикал включает метил, фенил и *n*-толил.

Термин “терапия” предназначен для обозначения своего обычного значения, когда он касается заболевания, для полного или частичного ослабления одного, нескольких или всех его симптомов или для устранения или купирования лежащей в основе патологии.

Термин “терапия” также включает “профилактику” или “профилактическую меру”, если нет конкретных указаний об обратном. Термины “терапевтический” и “терапевтически” должны интерпретироваться соответствующим образом.

Термин “профилактика” предназначен для обозначения его обычного значения и включает первичную профилактику для предупреждения развития заболевания и вторичную профилактику, при которой заболевание уже развилось и пациенту временно или постоянно обеспечивают защиту от обострения или усугубления заболевания или развития новых симптомов, ассоциированных с заболеванием.

Термин “лечение” используют синонимично с “терапией”. Аналогично термин “лечить” можно рассматривать как “применение терапии”, где “терапия” определена в данном документе.

Далее приведены некоторые значения изменяемых групп. Одно, два или более из таких значений могут применяться в любой комбинации с любыми другими определениями, пунктами формулы изобретения, аспектами или вариантами осуществления, приведенными в данном документе (если позволяет контекст) с получением дополнительных вариантов осуществления/пунктов формулы данного изобретения.

В одном варианте осуществления X^1 представляет собой С, и 0 или 1 из X^2 , X^3 и X^4 представляет собой N, а остальные представляют собой С; или X^3 и X^4 одновременно представляют собой С и замещены $-X^5=X^6-X^7=X^8-$, при этом X^5 присоединен к X^3 , и X^8 присоединен к X^5 , где 1 из X^1 , X^2 , X^5 , X^6 , X^7 и X^8 представляет собой N, а остальные представляют собой С.

В одном варианте осуществления X^1 представляет собой С, и 0, 1 или 2 из X^2 , X^3 и X^4 представляют собой N, а остальные представляют собой С.

В одном варианте осуществления X^1 представляет собой С, и 0 или 1 из X^2 , X^3 и X^4 представляет собой N, а остальные представляют собой С.

В одном варианте осуществления X^1 представляет собой С, и 1 или 2 из X^2 , X^3 и X^4 представляют собой N, а остальные представляют собой С.

В одном варианте осуществления X^1 представляет собой С, и 1 из X^2 , X^3 и X^4 представляет собой N, а остальные представляют собой С.

В одном варианте осуществления все из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой С.

В одном варианте осуществления X^1 и X^2 представляют собой С, а X^3 и X^4 одновременно представляют собой С и замещены $-X^5=X^6-X^7=X^8-$, при этом X^5 присоединен к X^3 , а X^8 присоединен к X^5 , где 1 из X^5 , X^6 , X^7 и X^8 представляет собой N, а остальные представляют собой С.

В одном варианте осуществления X^3 и X^4 одновременно представляют собой С и замещены $-X^5=X^6-X^7=X^8-$, при этом X^5 присоединен к X^3 , и X^8 присоединен к X^5 ; все из X^6 и X^7 представляют собой С, и X^8 представляет собой N.

В одном варианте осуществления каждый R^1 представляет собой заместитель при X^1 , а если p равняется 2, при любом другом атоме С при X^2 , X^3 и X^4 (или каждый R^1 представляет собой заместитель при X^1 , X^2 , X^5 , X^6 , X^7 или X^8 , если X^3 и X^4 замещены $-X^5=X^6-X^7=X^8-$), и в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Me, циклопропила, CHF_2 , CF_3 и OMe.

В одном варианте осуществления каждый R^1 представляет собой заместитель при X^1 , а если p равняется 2, при любом другом атоме С при X^2 , X^3 и X^4 , если X^3 и X^4 не замещены $-X^5=X^6-X^7=X^8-$, и значения R^1 в остальном являются такими, как определено в данном документе.

В одном варианте осуществления каждый R^1 выбран из Cl, F, C_1 -залкила (необязательно замещенного одним или несколькими F) и C_1 -залкоксии.

В одном варианте осуществления p равняется 1 или 2, и X^1 представляет собой С, присоединенный к R^1 , если X^3 и X^4 не замещены

$-X^5=X^6-X^7=X^8-$, и в ином случае p равняется 1 или 2.

В одном варианте осуществления p равняется 1 или 2, и X^1 представляет собой С, присоединенный к R^1 , если X^3 и X^4 не замещены

$-X^5=X^6-X^7=X^8-$, и в ином случае p равняется 0 или 1.

В одном варианте осуществления p равняется 1 или 2, и X^1 представляет собой С, присоединенный к R^1 , если X^3 и X^4 не замещены

$-X^5=X^6-X^7=X^8-$, и в ином случае p равняется 0.

В одном варианте осуществления p равняется 1, и X^1 представляет собой С, присоединенный к R^1 , если X^3 и X^4 не замещены

$-X^5=X^6-X^7=X^8-$, и в ином случае p равняется 0, 1 или 2.

В одном варианте осуществления p равняется 2, и X^1 представляет собой С, присоединенный к R^1 , если X^3 и X^4 не замещены

$-X^5=X^6-X^7=X^8-$, и в ином случае p равняется 0, 1 или 2.

В одном варианте осуществления p равняется 2, и X^1 представляет собой С, присоединенный к R^1 , если X^3 и X^4 не замещены

$-X^5=X^6-X^7=X^8-$, и в ином случае p равняется 0.

В одном варианте осуществления p равняется 0, и X^3 и X^4 одновременно представляют собой С и замещены $-X^5=X^6-X^7=X^8-$, при этом X^5 присоединен к X^3 , а X^8 присоединен к X^5 .

В одном варианте осуществления p равняется 1 или 2, и X^3 и X^4 не замещены $-X^5=X^6-$
 $X^7=X^8-$.

В одном варианте осуществления p равняется 1 или 2; X^3 и X^4 не замещены $-X^5=X^6-$
 $X^7=X^8-$, и X^1 представляет собой С, присоединенный к R^1 , где R^1 представляет собой CF_3 .

В одном варианте осуществления p равняется 1; X^3 и X^4 не замещены $-X^5=X^6-X^7=X^8-$,
и X^1 представляет собой С, присоединенный к R^1 .

В одном варианте осуществления p равняется 1; X^3 и X^4 не замещены $-X^5=X^6-X^7=X^8-$,
и X^1 представляет собой С, присоединенный к R^1 , где R^1 представляет собой CF_3 .

В одном варианте осуществления p равняется 1, и R^1 выбран из Cl, C_{1-3} -алкила
(необязательно замещенного одним или несколькими F) и C_{1-3} -алкокси.

В одном варианте осуществления p равняется 1, и R^1 выбран из Cl, Me, циклопропила,
 CHF_2 , CF_3 и OMe.

В одном варианте осуществления p равняется 1, X^1 представляет собой С,
присоединенный к R^1 , где R^1 выбран из Cl, Me, циклопропила, CHF_2 , CF_3 и OMe.

В одном варианте осуществления p равняется 1, X^1 представляет собой С,
присоединенный к R^1 , X^3 и X^4 не замещены $-X^5=X^6-X^7=X^8-$, и R^1 выбран из Cl, Me,
циклопропила, CHF_2 , CF_3 и OMe.

В одном варианте осуществления p равняется 1 или 2; X^3 и X^4 не замещены $-X^5=X^6-$
 $X^7=X^8-$; X^1 представляет собой С, присоединенный к R^1 , где указанный R^1 выбран из Cl,
 C_{1-3} -алкила (необязательно замещенного одним или несколькими F) и C_{1-3} -алкокси, и, если
присутствует, другой R^1 (т. е. если p равняется 2) представляет собой F.

В одном варианте осуществления p равняется 1 или 2; X^3 и X^4 не замещены $-X^5=X^6-$
 $X^7=X^8-$; X^1 представляет собой С, присоединенный к R^1 , где указанный R^1 выбран из Cl,
Me, циклопропила, CHF_2 , CF_3 и OMe, и, если присутствует, другой R^1 , (т. е. если p
равняется 2) представляет собой F.

В одном варианте осуществления p равняется 1 или 2; X^3 и X^4 не замещены $-X^5=X^6-$
 $X^7=X^8-$; X^1 представляет собой С, присоединенный к R^1 , где R^1 выбран из Cl, Me,
циклопропила, CHF_2 , CF_3 и OMe, и, если присутствует, дополнительный заместитель R^1
(т. е. если p равняется 2) представляет собой F, присоединенный к X^2 , где X^2 представляет
собой С.

В одном варианте осуществления p равняется 1, и R^1 представляет собой C_{1-3} -алкил,
необязательно замещенный одним или несколькими F.

В одном варианте осуществления p равняется 1, и R^1 представляет собой метил,
циклопропил, CF_3 или CHF_2 .

В одном варианте осуществления p равняется 1, и R^1 представляет собой CF_3 или CHF_2 .

В одном варианте осуществления \mathbf{p} равняется 1, и \mathbf{R}^1 представляет собой CHF_2 .

В одном варианте осуществления \mathbf{p} равняется 1, и \mathbf{R}^1 представляет собой CF_3 .

В одном варианте осуществления \mathbf{p} равняется 1, и \mathbf{R}^1 представляет собой метил.

В одном варианте осуществления \mathbf{p} равняется 1, и \mathbf{R}^1 представляет собой циклопропил.

В одном варианте осуществления \mathbf{p} равняется 1, и \mathbf{R}^1 представляет собой метокси.

Вышеприведенные 8 вариантов осуществления могут, например, находиться в контексте, где \mathbf{X}^3 и \mathbf{X}^4 не замещены $-\mathbf{X}^5=\mathbf{X}^6-\mathbf{X}^7=\mathbf{X}^8-$, \mathbf{X}^1 представляет собой С, и вышеупомянутый \mathbf{R}^1 представляет собой заместитель при указанном С при \mathbf{X}^1 .

В одном варианте осуществления \mathbf{p} равняется 2; \mathbf{X}^1 и \mathbf{X}^2 одновременно представляют собой С; \mathbf{X}^3 и \mathbf{X}^4 не замещены $-\mathbf{X}^5=\mathbf{X}^6-\mathbf{X}^7=\mathbf{X}^8-$; и значения \mathbf{R}^1 являются такими, что \mathbf{X}^1 замещен CF_3 , и \mathbf{X}^2 замещен F.

В одном варианте осуществления \mathbf{p} равняется 1; \mathbf{X}^3 и \mathbf{X}^4 не замещены $-\mathbf{X}^5=\mathbf{X}^6-\mathbf{X}^7=\mathbf{X}^8-$; все из \mathbf{X}^1 , \mathbf{X}^2 , \mathbf{X}^3 и \mathbf{X}^4 представляют собой С, и \mathbf{R}^1 является заместителем при \mathbf{X}^1 , как определено в данном документе.

В одном варианте осуществления \mathbf{p} равняется 1; \mathbf{X}^3 и \mathbf{X}^4 не замещены $-\mathbf{X}^5=\mathbf{X}^6-\mathbf{X}^7=\mathbf{X}^8-$; все из \mathbf{X}^1 , \mathbf{X}^2 , \mathbf{X}^3 и \mathbf{X}^4 представляют собой С, и \mathbf{R}^1 является заместителем при \mathbf{X}^1 и представляет собой CF_3 .

В одном варианте осуществления \mathbf{p} равняется 2, и один \mathbf{R}^1 представляет собой CF_3 , а другой \mathbf{R}^1 представляет собой F или этил.

В одном варианте осуществления \mathbf{p} равняется 2, и один \mathbf{R}^1 представляет собой CF_3 , а другой \mathbf{R}^1 представляет собой F.

В одном варианте осуществления \mathbf{p} равняется 2, и один \mathbf{R}^1 представляет собой CF_3 , а другой \mathbf{R}^1 представляет собой этил.

В одном варианте осуществления \mathbf{p} равняется 2, \mathbf{X}^1 представляет собой С, присоединенный к первому \mathbf{R}^1 , а \mathbf{X}^2 представляет собой С, присоединенный ко второму \mathbf{R}^1 .

В одном варианте осуществления \mathbf{p} равняется 2, \mathbf{X}^1 представляет собой С, присоединенный к CF_3 , а \mathbf{X}^2 представляет собой С, присоединенный либо к F, либо к этилу.

В одном варианте осуществления \mathbf{p} равняется 2, \mathbf{X}^1 представляет собой С, присоединенный к CF_3 , а \mathbf{X}^2 представляет собой С, присоединенный к F.

В одном варианте осуществления \mathbf{p} равняется 2, \mathbf{X}^1 представляет собой С, присоединенный к CF_3 , а \mathbf{X}^2 представляет собой С, присоединенный к этилу.

Вышеприведенные 7 вариантов осуществления могут находиться, например, в контексте, где \mathbf{X}^3 и \mathbf{X}^4 не замещены $-\mathbf{X}^5=\mathbf{X}^6-\mathbf{X}^7=\mathbf{X}^8-$.

В одном варианте осуществления **Q** представляет собой СН с (*S*)-стереохимической конфигурацией при указанном атоме С.

В одном варианте осуществления **n** равняется 2; **m** равняется 1; **R^{2a}** и **R^{2b}** одновременно представляют собой Н; и **Q** представляет собой СН.

В одном варианте осуществления **n** равняется 2; **m** равняется 1; **R^{2a}** и **R^{2b}** одновременно представляют собой Н; и **Q** представляет собой СН с (*R*)-стереохимической конфигурацией при указанном атоме С.

В одном варианте осуществления **n** равняется 2; **m** равняется 1; **R^{2a}** и **R^{2b}** одновременно представляют собой Н; и **Q** представляет собой СН с (*S*)-стереохимической конфигурацией при указанном атоме С.

В одном варианте осуществления **R^{2a}** и **R^{2b}** представляют собой заместители при одном и том же или разных атомах С, отличных от такового в **Q**, при этом каждый независимо выбран из Н и С₁-залкила.

В одном варианте осуществления **R^{2a}** и **R^{2b}** представляют собой заместители при одном и том же или разных атомах С, отличных от такового в **Q**, при этом каждый независимо выбран из Н и Me.

В одном варианте осуществления **R^{2a}** и **R^{2b}** представляют собой заместители при одном и том же или разных атомах С, смежных с **Q**, а в остальном являются такими, как определено в данном документе.

В одном варианте осуществления **R^{2a}** и **R^{2b}** представляют собой заместители при одном и том же или разных атомах С, смежных с **Q**, при этом каждый независимо выбран из Н и С₁-залкила (например, Me).

В одном варианте осуществления **R^{2a}** и **R^{2b}** представляют собой заместители при одном и том же или разных атомах С и одновременно представляют собой Н.

В одном варианте осуществления **R^{2a}** и **R^{2b}** представляют собой заместители при одном и том же или разных атомах С, отличных от такового в **Q**, при этом каждый независимо выбран из Н, F и С₁-залкила.

В одном варианте осуществления **R^{2a}** и **R^{2b}** представляют собой заместители при одном и том же или разных атомах С, отличных от такового в **Q**, при этом каждый независимо выбран из Н и С₁-залкила, или **R^{2a}** и **R^{2b}** вместе образуют группу $-(\text{CH}_2)_r-$, где **r** равняется 1, 2 или 3.

В одном варианте осуществления **r** равняется 1.

В одном варианте осуществления **r** равняется 2.

В одном варианте осуществления **r** равняется 3.

В одном варианте осуществления R^{2a} и R^{2b} представляют собой заместители при одном и том же или разных атомах С, отличных от такового в Q, где R^{2a} представляет собой Me, и R^{2b} представляет собой H.

В одном варианте осуществления R^{2a} и R^{2b} представляют собой заместители при одном и том же атоме С, отличном от такового в Q, где R^{2a} и R^{2b} одновременно представляют собой Me.

В одном варианте осуществления R^{2a} и R^{2b} представляют собой заместители при одном и том же атоме С, смежном с Q, где R^{2a} и R^{2b} одновременно представляют собой Me.

В одном варианте осуществления Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 соответственно выбраны из (С, С, С, С), (N, С, С, С), (С, N, С, С) и (N, С, N, С).

В одном варианте осуществления 0 или 1 из Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 представляет собой N, а остальные представляют собой С.

В одном варианте осуществления 1 или 2 из Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 представляют собой N, а остальные представляют собой С.

В одном варианте осуществления Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 соответственно выбраны из (N, С, С, С), (С, N, С, С) и (N, С, N, С).

В одном варианте осуществления 1 из Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 представляет собой N, а остальные представляют собой С.

В одном варианте осуществления Y^1 представляет собой N; и все из Y^2 , Y^3 и Y^4 представляют собой С.

В одном варианте осуществления Y^2 представляет собой N; и все из Y^1 , Y^3 и Y^4 представляют собой С.

В одном варианте осуществления 2 из Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 представляют собой N, а остальные представляют собой С.

В одном варианте осуществления Y^1 и Y^3 представляют собой N; а Y^2 и Y^4 представляют собой С.

В одном варианте осуществления все из Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 представляют собой С.

В одном варианте осуществления q равняется 0 или 1.

В одном варианте осуществления q равняется 0.

В одном варианте осуществления q равняется 1.

В одном варианте осуществления q равняется 2.

В одном варианте осуществления q равняется 0, 1 или 2, и R^3 (если присутствует) представляет собой заместитель при любом атоме С при Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 , выбранный из F, CN и С₁-залкила.

В одном варианте осуществления q равняется 0, 1 или 2, и R^3 (если присутствует) представляет собой заместитель при любом атоме С при Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 , выбранный из F и C_{1-3} -алкила.

В одном варианте осуществления q равняется 0 или 1, и R^3 (если присутствует) представляет собой заместитель при любом атоме С при Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 , выбранный из F или C_{1-3} -алкила.

В одном варианте осуществления q равняется 0 или 1, и R^3 (если присутствует) представляет собой заместитель при любом атоме С при Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 , выбранный из F или Me.

В одном варианте осуществления R^3 (если присутствует) представляет собой C_{1-3} -алкил.

В одном варианте осуществления R^3 (если присутствует) представляет собой Me.

В одном варианте осуществления R^3 (если присутствует) представляет собой F.

В одном варианте осуществления R^3 (если присутствует) представляет собой CN.

В одном варианте осуществления q равняется 1, и R^3 присоединен к С при Y^1 .

В одном варианте осуществления q равняется 1, и R^3 присоединен к С при Y^1 , и R^3 выбран из F, CN и Me.

В одном варианте осуществления q равняется 2, и обе группы R^3 представляют собой F.

В одном варианте осуществления q равняется 2, и группы R^3 присоединены к С при Y^1 и Y^3 .

В одном варианте осуществления q равняется 2, и каждая группа R^3 представляет собой F, которая присоединена к С при Y^1 и Y^3 .

В одном варианте осуществления **линкер** представляет собой насыщенную или частично или полностью ненасыщенную структуру, содержащую атомы С и Н и по меньшей мере один гетероатом, где указанная структура содержит концевые точки присоединения 'а' и 'b' и характеризуется минимальной длиной от 'а' до 'b', составляющей 6-26 атомов; где указанная структура может включать одно или несколько из прямых и/или разветвленных цепей и/или колец и необязательно замещена по любому(-ым) доступному(-ым) атому(-ам) С одним или несколькими F.

В одном варианте осуществления структура **линкера** представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную структуру.

В одном варианте осуществления структура **линкера** представляет собой насыщенную структуру.

В одном варианте осуществления в структуре **линкера** содержатся атомы С и Н и по меньшей мере два гетероатома.

В одном варианте осуществления в структуре **линкера** содержатся атомы С и Н и по меньшей мере два гетероатома, выбранных из О и N.

В одном варианте осуществления в структуре **линкера** содержатся атомы С и Н и по меньшей мере один гетероатом, представляющий собой атом азота.

В одном варианте осуществления в структуре **линкера** содержатся атомы С и Н и по меньшей мере два гетероатома, включая по меньшей мере один гетероатом, представляющий собой атом азота.

В одном варианте осуществления в структуре **линкера** содержатся атомы С и Н и по меньшей мере один гетероатом, представляющий собой атом азота, в форме вторичного или третичного амина.

В одном варианте осуществления в структуре **линкера** содержатся атомы С и Н и по меньшей мере один гетероатом, представляющий собой атом азота, в форме третичного амина.

В одном варианте осуществления в структуре **линкера** содержатся атомы С и Н и по меньшей мере два гетероатома, включая по меньшей мере один гетероатом, представляющий собой атом азота, в форме вторичного или третичного амина.

В одном варианте осуществления в структуре **линкера** содержатся атомы С и Н и по меньшей мере два гетероатома, включая по меньшей мере один гетероатом, представляющий собой атом азота, в форме третичного амина.

В одном варианте осуществления **линкер** характеризуется минимальной длиной от 'а' до 'b', составляющей 6-20 атомов.

В одном варианте осуществления **линкер** характеризуется минимальной длиной от 'а' до 'b', составляющей 6-15 атомов.

В одном варианте осуществления **линкер** характеризуется минимальной длиной от 'а' до 'b', составляющей 7-14 атомов.

В одном варианте осуществления общее число атомов С и гетероатомов в структуре **линкера** составляет 6-26.

В одном варианте осуществления общее число атомов С и гетероатомов в структуре **линкера** составляет 7-24.

В одном варианте осуществления общее число атомов С и гетероатомов в структуре **линкера** составляет 8-22.

В одном варианте осуществления общее число атомов С и гетероатомов в структуре **линкера** составляет 9-20.

В одном варианте осуществления, если **W** представляет собой $-Z-R^A$, то **линкер** присоединен к любому доступному атому С при X^B или X^C в **Z**.

В одном варианте осуществления структура **линкера** может включать одно или несколько из прямых цепей и/или колец и необязательно замещена при любом(-ым) доступном(-ым) атоме(-ах) С одним или несколькими F.

В одном варианте осуществления структура **линкера** состоит из одного или нескольких из прямых цепей и/или колец, которые необязательно замещены при любом(-ым) доступном(-ым) атоме(-ах) С одним или несколькими F.

В одном варианте осуществления структура **линкера** может включать одно или несколько из прямых и/или разветвленных цепей и/или колец (или состоять из них) (где общее количество ответвлений составляет от 0 до 5), которые необязательно замещены при любом(-ым) доступном(-ым) атоме(-ах) С одним или несколькими F.

В одном варианте осуществления структура **линкера** может включать одно или несколько из прямых и/или разветвленных цепей и/или колец (или состоять из них) (где общее количество ответвлений составляет от 0 до 3), которые необязательно замещены при любом(-ым) доступном(-ым) атоме(-ах) С одним или несколькими F.

В одном варианте осуществления структура **линкера** может включать одно или несколько из прямых и/или разветвленных цепей и/или колец (или состоять из них) (где общее количество ответвлений составляет 0 или 1), которые необязательно замещены при любом(-ым) доступном(-ым) атоме(-ах) С одним или несколькими F.

В одном варианте осуществления общее количество ответвлений составляет 0.

В одном варианте осуществления общее количество ответвлений составляет 1.

В одном варианте осуществления общее количество ответвлений составляет 2.

В одном варианте осуществления общее количество ответвлений составляет 3.

В одном варианте осуществления любое/каждое ответвление в структуре **линкера** содержит от 1 до 5 атомов С и/или гетероатомов.

В одном варианте осуществления любое/каждое ответвление в структуре **линкера** содержит 1 или 2 атома С и/или гетероатома.

В одном варианте осуществления любое/каждое ответвление в структуре **линкера** содержит 1 атом С и/или гетероатом.

В одном варианте осуществления любое/каждое ответвление в структуре **линкера** содержит 1 атом С.

В одном варианте осуществления общее количество атомов С и/или гетероатомов в ответвлении(-ях) (если присутствует(-ют)) структуры **линкера** составляет от 1 до 5.

В одном варианте осуществления общее количество атомов С и/или гетероатомов в ответвлении(-ях) (если присутствует(-ют)) структуры **линкера** составляет от 1 до 3.

В одном варианте осуществления общее количество атомов С и/или гетероатомов в ответвлении(-ях) (если присутствует(-ют)) структуры **линкера** составляет 1.

В одном варианте осуществления любая структура **линкера** либо является неразветвленной, либо содержит одно ответвление, которое представляет собой Me.

В одном варианте осуществления структура **линкера** необязательно замещена при любом(-ым) доступном(-ым) атоме(-ах) С с помощью 1 или 2 F (например, с помощью 2 F, например, где указанные замещения с помощью 2 F присутствуют при одном и том же атоме углерода).

В одном варианте осуществления структура **линкера** вовсе не замещена F.

В одном варианте осуществления **линкер** представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную структуру, содержащую атомы С и Н и по меньшей мере один гетероатом, где указанная структура содержит концевые точки присоединения 'а' и 'b' и характеризуется минимальной длиной от 'а' до 'b', составляющей 7-14 атомов;

при этом общее количество атомов С и гетероатомов в структуре **линкера** составляет 9-20;

где указанная структура содержит одно или несколько из прямых и/или разветвленных цепей и/или колец, которые необязательно замещены при любом(-ым) доступном(-ым) атоме(-ах) С с помощью 1 или 2 F (например, с помощью 2 F);

где общее количество ответвлений составляет 0 или 1, при этом, если присутствует, указанное ответвление представляет собой Me.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает по меньшей мере одну азотсодержащую насыщенную или частично ненасыщенную гетероциклическую группу (например, содержащую от 4 до 12 атомов кольца) или звено $A^1-CH_2-CH_2-A^2$, где каждый из A^1 и A^2 независимо выбран из N и O.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает по меньшей мере одну азотсодержащую насыщенную гетероциклическую группу (например, содержащую от 4 до 12 атомов кольца) или звено $A^1-CH_2-CH_2-A^2$, где каждый из A^1 и A^2 независимо выбран из N и O.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает звено $A^1-CH_2-CH_2-A^2$, где каждый из A^1 и A^2 независимо выбран из N и O.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает по меньшей мере одну азотсодержащую насыщенную или частично ненасыщенную гетероциклическую группу (например, содержащую от 4 до 12 атомов кольца) или звено $A^1-CH_2-CH_2-A^2$, где один из A^1 и A^2 представляет собой N, а другой из A^1 и A^2 выбран из N или O.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает по меньшей мере одну азотсодержащую насыщенную гетероциклическую группу (например, содержащую от 4 до 12 атомов кольца) или звено $A^1-CH_2-CH_2-A^2$, где один из A^1 и A^2 представляет собой N, а другой из A^1 и A^2 выбран из N или O.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает звено $A^1-CH_2-CH_2-A^2$, где один из A^1 и A^2 представляет собой N, а другой из A^1 и A^2 выбран из N или O.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает по меньшей мере одну азотсодержащую насыщенную или частично ненасыщенную гетероциклическую группу (например, содержащую от 4 до 12 атомов кольца) или звено $A^1-CH_2-CH_2-A^2$, где один из A^1 и A^2 представляет собой N в форме вторичного или третичного амина, а другой из A^1 и A^2 выбран из N или O.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает звено $A^1-CH_2-CH_2-A^2$, где один из A^1 и A^2 представляет собой N в форме вторичного или третичного амина, а другой из A^1 и A^2 выбран из N или O.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает по меньшей мере одну насыщенную или частично ненасыщенную гетероциклическую группу.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает по меньшей мере одну насыщенную гетероциклическую группу.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает по меньшей мере одну азотсодержащую насыщенную или частично ненасыщенную гетероциклическую группу.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает по меньшей мере одну азотсодержащую насыщенную гетероциклическую группу.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает по меньшей мере одну азотсодержащую насыщенную или частично ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 4 до 12 атомов кольца.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает по меньшей мере одну азотсодержащую насыщенную гетероциклическую группу, содержащую от 4 до 12 атомов кольца.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает

- (1) звено $A^1-CH_2-CH_2-A^2$, где каждый из A^1 и A^2 независимо выбран из N и O; и/или
- (2) по меньшей мере одну азотсодержащую насыщенную или частично ненасыщенную гетероциклическую группу, выбранную из пиперазина, азетидина, пиперидина, 1,4-дiazепана, 12-окса-3,9-дiazаспиро[5.6]додекана, пирролидина, 3,9-дiazаспиро[5.5]ундекана, 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептана, 1,2,3,3a,4,5,6,6a-октагидропирроло[3,4-c]пиррола, 1,2,3,6-тетрагидропиридина и 9-азаспиро[5.5]ундекана.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает

(1) звено $A^1-CH_2-CH_2-A^2$, где один из A^1 и A^2 представляет собой N в форме вторичного или третичного амина, а другой из A^1 и A^2 выбран из N или O; и/или

(2) по меньшей мере одну азотсодержащую насыщенную или частично ненасыщенную гетероциклическую группу, выбранную из пиперазина, азетидина, пиперидина, 1,4-дiazепана, 12-окса-3,9-дiazаспиро[5.6]додекана, пирролидина, 3,9-дiazаспиро[5.5]ундекана, 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептана, 1,2,3,3a,4,5,6,6a-октагидропирроло[3,4-c]пиррола, 1,2,3,6-тетрагидропиридина и 9-азаспиро[5.5]ундекана.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает по меньшей мере одну азотсодержащую насыщенную или частично ненасыщенную гетероциклическую группу, выбранную из пиперазина, азетидина, пиперидина, 1,4-дiazепана, 12-окса-3,9-дiazаспиро[5.6]додекана, пирролидина, 3,9-дiazаспиро[5.5]ундекана, 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептана, 1,2,3,3a,4,5,6,6a-октагидропирроло[3,4-c]пиррола, 1,2,3,6-тетрагидропиридина и 9-азаспиро[5.5]ундекана.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает звено $O-CH_2-CH_2-N$.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает звено $O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-N$.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает группу, представляющую собой пиперазин.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает группу, представляющую собой азетидин.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает группу, представляющую собой пиперидин.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает группу, представляющую собой 1,4-дiazепан.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает группу, представляющую собой 12-окса-3,9-дiazаспиро[5.6]додекан.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает группу, представляющую собой пирролидин.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает группу, представляющую собой 3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает группу, представляющую собой 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает группу, представляющую собой 1,2,3,3a,4,5,6,6a-октагидропирроло[3,4-c]пиррол.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает группу, представляющую собой 1,2,3,6-тетрагидропиридин.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает группу, представляющую собой 9-азаспиро[5.5]ундекан.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает по меньшей мере две азотсодержащие насыщенные или частично ненасыщенные гетероциклические группы.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает по меньшей мере две азотсодержащие насыщенные гетероциклические группы.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает атом С, N или O в точке присоединения 'а'.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает атом N или O в точке присоединения 'а'.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает атом N или O в точке присоединения 'b'.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает атом С в точке присоединения 'а'.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает атом N в точке присоединения 'а'.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает атом С или N в точке присоединения 'b'.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает атом N в точке присоединения 'b'.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает атом С в точке присоединения 'b'.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает атом O в точке присоединения 'а'.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает атом O в точке присоединения 'b'.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает атом N или O в обеих точках присоединения 'а' и 'b'.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает атом С, N или O в точке присоединения 'а' и атом С или N в точке присоединения 'b'.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает

(1) звено $A^1-CH_2-CH_2-A^2$, где один из A^1 и A^2 представляет собой N в форме вторичного или третичного амина, а другой из A^1 и A^2 выбран из N или O; и/или

(2) по меньшей мере одну азотсодержащую насыщенную или частично насыщенную гетероциклическую группу, выбранную из пиперазин-1,4-диила, азетидин-1,3-диила, пиперидин-1,4-диила, 1,4-дiazепан-1,4-диила, 12-окса-3,9-дiazаспиро[5.6]додекан-3,9-диила, пирролидин-1,3-диила, 3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3,9-диила, 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан-2,5-диила, 1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2,5-диила, 3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1,4-диила и 9-азаспиро[5.5]ундекан-3,9-диила.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает по меньшей мере одну азотсодержащую насыщенную или частично насыщенную гетероциклическую группу, выбранную из пиперазин-1,4-диила, азетидин-1,3-диила, пиперидин-1,4-диила, 1,4-дiazепан-1,4-диила, 12-окса-3,9-дiazаспиро[5.6]додекан-3,9-диила, пирролидин-1,3-диила, 3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3,9-диила, 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан-2,5-диила, 1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2,5-диила, 3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1,4-диила и 9-азаспиро[5.5]ундекан-3,9-диила.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает группу, представляющую собой пиперазин-1,4-диил.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает группу, представляющую собой азетидин-1,3-диил.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает группу, представляющую собой пиперидин-1,4-диил.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает группу, представляющую собой 1,4-дiazепан-1,4-диил.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает группу, представляющую собой 12-окса-3,9-дiazаспиро[5.6]додекан-3,9-диил.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает группу, представляющую собой пирролидин-1,3-диил.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает группу, представляющую собой 3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3,9-диил.

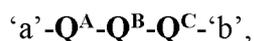
В одном варианте осуществления структура **линкера** включает группу, представляющую собой 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан-2,5-диил.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает группу, представляющую собой 1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2,5-диил.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает группу, представляющую собой 3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1,4-диил.

В одном варианте осуществления структура **линкера** включает группу, представляющую собой 9-азаспиро[5.5]ундекан-3,9-диил.

В одном варианте осуществления **линкер** характеризуется **формулой**



где

'a' и 'b' представляют собой концевые точки присоединения;

Q^{A} представляет собой $-\text{G}-\text{Q}^{\text{H}}$ - или $-\text{G}-(\text{C}_{1-5}\text{алкилен})-$;

Q^{B} представляет собой прямую связь, $-\text{Q}^{\text{B1}}-\text{Q}^{\text{B2}}-\text{Q}^{\text{B3}}$ - или C_{1-3} алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими F (например, 1 или 2 F, например, 2 F); где

каждый из Q^{B1} и Q^{B3} независимо представляет собой прямую связь или C_{1-2} алкилен;

Q^{B2} представляет собой Q^{H} , $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-$ или $-\text{N}(\text{R}^{\text{J}})-$, где R^{J} представляет собой H или C_{1-3} алкил;

Q^{C} представляет собой $-\text{Q}^{\text{H}}-\text{G}-$ или $-(\text{C}_{1-5}\text{алкилен})-\text{G}-$;

каждый G независимо представляет собой прямую связь, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$ или $-\text{N}(\text{R}^{\text{G}})-$, где каждый R^{G} независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил;

каждый Q^{H} независимо представляет собой 4-12-членную азотсодержащую насыщенную или частично ненасыщенную гетероциклическую группу;

где значения Q^{A} , Q^{B} и Q^{C} выбраны так, что **линкер** не содержит ни одной из N-N- или N-O-связей.

В одном варианте осуществления **линкер** характеризуется **формулой**



где

'a' и 'b' представляют собой концевые точки присоединения;

Q^{A} представляет собой $-\text{G}-\text{Q}^{\text{H}}$ - или $-\text{G}-(\text{C}_{1-5}\text{алкилен})-$;

Q^{B} представляет собой прямую связь, $-\text{Q}^{\text{B1}}-\text{Q}^{\text{B2}}-\text{Q}^{\text{B3}}$ - или C_{1-3} алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими F (например, 1 или 2), где

каждый из Q^{B1} и Q^{B3} независимо представляет собой прямую связь или C_{1-2} алкилен;

Q^{B2} представляет собой Q^{H} , $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ или $-\text{N}(\text{R}^{\text{J}})-$, где R^{J} представляет собой C_{1-3} алкил;

Q^{C} представляет собой $-\text{Q}^{\text{H}}-\text{G}-$ или $-(\text{C}_{1-5}\text{алкилен})-\text{G}-$;

каждый G независимо представляет собой прямую связь, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$ или $-\text{N}(\text{R}^{\text{G}})-$, где каждый R^{G} независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил;

каждый Q^{H} независимо представляет собой 4-12-членную азотсодержащую насыщенную или частично ненасыщенную гетероциклическую группу;

где значения Q^{A} , Q^{B} и Q^{C} выбраны так, что **линкер** не содержит ни одной из N-N- или N-O-связей.

В одном варианте осуществления **линкер** характеризуется **формулой**

'a'-Q^A-Q^B-Q^C-'b',

где

'a' и 'b' представляют собой концевые точки присоединения;

Q^A представляет собой -G^A-Q^{HA}- или -G^A-(C₁₋₅алкилен)-; где G^A представляет собой прямую связь, -CH₂-, -O-, -NH- или -N(Me)-;

Q^{HA} представляет собой 4-11-членную азотсодержащую насыщенную гетероциклическую группу;

Q^B представляет собой прямую связь, -Q^{B1}-Q^{B2}-Q^{B3}- или C₁₋₃алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими F (например, 1 или 2); где

каждый из Q^{B1} и Q^{B3} независимо представляет собой прямую связь или C₁₋₂алкилен;

Q^{B2} представляет собой пиперазин-1,4-диил, -O-CH₂CH₂-O- или -N(R^J)-, где R^J представляет собой C₁₋₃алкил;

Q^C представляет собой -Q^{HC}-G^C- или -(C₁₋₂алкилен)-G^C-; где G^C представляет собой прямую связь, -O- или -NH-;

Q^{HC} представляет собой 6-12-членную азотсодержащую насыщенную или частично ненасыщенную гетероциклическую группу;

где значения Q^A, Q^B и Q^C выбраны так, что **линкер** не содержит ни одной из N-N- или N-O-связей.

В одном варианте осуществления Q^A представляет собой -G^A-Q^{HA}- или -G^A-(C₁₋₅алкилен)-, где

G^A выбран из прямой связи, -CH₂-, -O- или -N(R^G)-;

каждый R^G независимо представляет собой H или C₁₋₃алкил; и

Q^{HA} представляет собой 4-11-членную азотсодержащую насыщенную гетероциклическую группу.

В одном варианте осуществления Q^A представляет собой -G^A-Q^{HA}- или -G^A-(C₁₋₅алкилен)-, где

G^A выбран из прямой связи, -CH₂-, -O- или -N(R^G)-;

каждый R^G независимо представляет собой H или C₁₋₃алкил; и

Q^{HA} выбран из азетидин-1,3-диила, пирролидин-1,3-диила, пиперидин-1,4-диила, пиперазин-1,4-диила, 3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3,9-диила и 9-азаспиро[5.5]ундекан-3,9-диила.

В одном варианте осуществления Q^A представляет собой -G^A-Q^{HA}- или -G^A-(C₁₋₅алкилен)-, где

G^A выбран из прямой связи, -CH₂-, -O-, или -NH-, или -N(Me)-;

Q^{HA} выбран из азетидин-1,3-диила, пирролидин-1,3-диила, пиперидин-1,4-диила, пиперазин-1,4-диила, 3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3,9-диила и 9-азаспиро[5.5]ундекан-3,9-диила; и

C_{1-5} алкилен в указанном $-G^A-(C_{1-5}алкилен)-$ выбран из $-(CH_2)_f-$, где f представляет собой целое число от 1 до 5, циклобут-1,3-диила и $-CH_2(циклобут-1,3-диил)-$.

В одном варианте осуществления Q^A выбран из азетидин-1,3-диила, пирролидин-1,3-диила, пиперидин-1,4-диила, $-O(пиперидин-1,4-диил)-$, $-CH_2(пиперидин-1,4-диил)-$, пиперазин-1,4-диила, 3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3,9-диила, $-O(9-азаспиро[5.5]ундекан-3,9-диил)-$, $-O(циклобут-1,3-диил)-$, $-OCH_2(циклобут-1,3-диил)-$, $-(CH_2)_f-$, $-O-(CH_2)_f-$, $-NH-(CH_2)_f-$ и $-N(Me)-(CH_2)_f-$, где f представляет собой целое число от 1 до 5.

В одном варианте осуществления Q^A представляет собой азетидин-1,3-диил.

В одном варианте осуществления Q^A представляет собой пирролидин-1,3-диил.

В одном варианте осуществления Q^A представляет собой пиперидин-1,4-диил.

В одном варианте осуществления Q^A представляет собой $-O(пиперидин-1,4-диил)-$.

В одном варианте осуществления Q^A представляет собой $-CH_2(пиперидин-1,4-диил)-$.

В одном варианте осуществления Q^A представляет собой пиперазин-1,4-диил.

В одном варианте осуществления Q^A представляет собой 3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3,9-диил.

В одном варианте осуществления Q^A представляет собой $-O(9-азаспиро[5.5]ундекан-3,9-диил)-$.

В одном варианте осуществления Q^A представляет собой $-G-(C_{1-5}алкилен)-$.

В одном варианте осуществления Q^A выбран из $-O(циклобут-1,3-диил)-$, $-OCH_2(циклобут-1,3-диил)-$, $-(CH_2)_f-$, $-O(CH_2)_f-$, $-NH-(CH_2)_f-$ и $-N(Me)-(CH_2)_f-$, где f представляет собой целое число от 1 до 5.

В одном варианте осуществления Q^A представляет собой $-O(циклобут-1,3-диил)-$.

В одном варианте осуществления Q^A представляет собой $-OCH_2(циклобут-1,3-диил)-$.

В одном варианте осуществления Q^A представляет собой $-(CH_2)_f-$, где f представляет собой целое число от 1 до 4 (например, f равняется 4)

В одном варианте осуществления Q^A представляет собой $-O-(CH_2)_f-$, где f представляет собой целое число от 1 до 5 (например, f равняется 1 или 2).

В одном варианте осуществления Q^A представляет собой $-NH-(CH_2)_f-$, где f представляет собой целое число от 1 до 5.

В одном варианте осуществления Q^A представляет собой $-N(Me)-(CH_2)_f-$, где f представляет собой целое число от 1 до 4.

В одном варианте осуществления Q^B представляет собой прямую связь, $-Q^{B1}-Q^{B2}-Q^{B3}-$ или C_{1-3} -алкилен с прямой цепью, необязательно замещенный одним или несколькими F (например, 1 или 2 F, например, 2 F).

В одном варианте осуществления Q^B представляет собой прямую связь.

В одном варианте осуществления Q^B представляет собой $-Q^{B1}-Q^{B2}-Q^{B3}-$.

В одном варианте осуществления Q^B представляет собой C_{1-3} -алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими F.

В одном варианте осуществления Q^B представляет собой C_{1-3} -алкилен, необязательно замещенный одним или двумя F (например, 2 F).

В одном варианте осуществления Q^B представляет собой C_{1-3} -алкилен с прямой цепью, необязательно замещенный 1 или 2 F (например, 2 F).

В одном варианте осуществления Q^B представляет собой C_{1-3} -алкилен.

В одном варианте осуществления Q^B представляет собой C_{1-3} -алкилен с прямой цепью.

В одном варианте осуществления Q^B представляет собой $-CF_2-CH_2-CH_2-$ или $-(CH_2)_w-$, где w равняется от 1 до 3.

В одном варианте осуществления каждый из Q^{B1} и Q^{B3} независимо представляет собой прямую связь, $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$.

В одном варианте осуществления Q^{B1} представляет собой прямую связь или $-CH_2-$.

В одном варианте осуществления Q^{B1} представляет собой прямую связь.

В одном варианте осуществления Q^{B1} представляет собой $-CH_2-$.

В одном варианте осуществления Q^{B3} представляет собой прямую связь, $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$.

В одном варианте осуществления Q^{B3} представляет собой прямую связь.

В одном варианте осуществления Q^{B3} представляет собой $-CH_2-$.

В одном варианте осуществления Q^{B3} представляет собой $-CH_2CH_2-$.

В одном варианте осуществления Q^{B2} представляет собой Q^H , $-O-CH_2CH_2-O-$ или $-N(R^J)-$, где R^J представляет собой C_{1-3} -алкил.

В одном варианте осуществления Q^{B2} представляет собой Q^H , $-O-CH_2CH_2-O-$ или $-N(Me)-$.

В одном варианте осуществления Q^{B2} представляет собой пиперазин-1,4-диил, азетидин-1,3-диил, $-O-CH_2CH_2-O-$ или $-N(Me)-$.

В одном варианте осуществления Q^{B2} представляет собой пиперазин-1,4-диил, $-O-CH_2CH_2-O-$ или $-N(Me)-$.

В одном варианте осуществления Q^{B2} представляет собой Q^H .

В одном варианте осуществления Q^{B2} представляет собой пиперазин-1,4-диил.

В одном варианте осуществления Q^{B2} представляет собой азетидин-1,3-диил.

В одном варианте осуществления Q^{B2} представляет собой $-O-CH_2CH_2-O-$.

В одном варианте осуществления Q^{B2} представляет собой $-N(R^J)-$, где R^J представляет собой C_{1-3} -алкил.

В одном варианте осуществления Q^{B2} представляет собой $-N(Me)-$.

В одном варианте осуществления Q^C представляет собой $-Q^H-G-$ или $-(C_{1-4}$ -алкилен)- $G-$.

В одном варианте осуществления Q^C представляет собой $-Q^H-G-$ или $-(C_{1-3}$ -алкилен)- $G-$.

В одном варианте осуществления Q^C представляет собой $-Q^H-G-$ или $-(C_{1-2}$ -алкилен)- $G-$.

В одном варианте осуществления Q^C представляет собой $-Q^{HC}-G^C-$ или $-(C_{1-5}$ -алкилен)- G^C- , где

G^C выбран из прямой связи, $-O-$ или $-NH-$; и

Q^{HC} представляет собой 6-12-членную азотсодержащую насыщенную или частично ненасыщенную гетероциклическую группу.

В одном варианте осуществления Q^C представляет собой $-Q^{HC}-G^C-$ или $-(C_{1-2}$ -алкилен)- G^C- , где

G^C выбран из прямой связи, $-O-$ или $-NH-$; и

Q^{HC} представляет собой 6-12-членную азотсодержащую насыщенную или частично ненасыщенную гетероциклическую группу.

В одном варианте осуществления Q^C представляет собой $-Q^{HC}-G^C-$ или $-(C_{1-2}$ -алкилен)- G^C- , где

G^C выбран из прямой связи, $-O-$ или $-NH-$; и

Q^{HC} выбран из пиперазин-1,4-диила, пиперидин-1,4-диила, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2,5-диила, 1,4-дiazепан-1,4-диила, 3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3,9-диила, 12-окса-3,9-дiazаспиро[5.6]-додекан-3,9-диила, 1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2,5-диила и 3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1,4-диила.

В одном варианте осуществления Q^C выбран из пиперазин-1,4-диила, пиперидин-1,4-диила, $-(\text{пиперидин-1,4-диил})O-$, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2,5-диила, 1,4-дiazепан-1,4-диила, 3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3,9-диила, 12-окса-3,9-дiazаспиро[5.6]-додекан-3,9-диила, 1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2,5-диила, 3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1,4-диила, и $-CH_2CH_2-NH-$, и $-(CH_2)_g-O-$, где g представляет собой целое число от 1 до 4.

В одном варианте осуществления Q^C представляет собой пиперазин-1,4-диил.

В одном варианте осуществления Q^C представляет собой пиперидин-1,4-диил.

В одном варианте осуществления Q^C представляет собой $-(\text{пиперидин-1,4-диил})O-$.

В одном варианте осуществления Q^C представляет собой 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2,5-диил.

В одном варианте осуществления Q^C представляет собой 1,4-дiazепан-1,4-диил.

В одном варианте осуществления Q^C представляет собой 3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3,9-диил.

В одном варианте осуществления Q^C представляет собой 12-окса-3,9-дiazаспиро[5.6]додекан-3,9-диил.

В одном варианте осуществления Q^C представляет собой 1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2,5-диил.

В одном варианте осуществления Q^C представляет собой 3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1,4-диил.

В одном варианте осуществления Q^C представляет собой $-(C_{1-5}алкилен)-G-$ [например, $-(CH_2)_g-O-$, где g представляет собой целое число от 1 до 5].

В одном варианте осуществления Q^C представляет собой $-(C_{1-4}алкилен)-G-$ [например, $-(CH_2)_g-O-$, где g представляет собой целое число от 1 до 4].

В одном варианте осуществления Q^C представляет собой $-(C_{1-3}алкилен)-G-$ [например, $-(CH_2)_g-O-$, где g равняется 1, 2 или 3].

В одном варианте осуществления Q^C представляет собой $-(C_{1-2}алкилен)-G-$ [например, $-(CH_2)_g-O-$, где g равняется 1 или 2].

В одном варианте осуществления Q^C представляет собой $-(CH_2)_g-G^C-$, где g представляет собой целое число от 1 до 5, и G^C представляет собой $-O-$ или $-NH-$.

В одном варианте осуществления Q^C представляет собой $-(CH_2)_g-G^C-$, где g равняется 1 или 2, и G^C представляет собой $-O-$ или $-NH-$.

В одном варианте осуществления Q^C представляет собой $-CH_2CH_2NH-$.

В одном варианте осуществления каждый Q^H независимо выбран из пиперазин-1,4-диила, азетидин-1,3-диила, пиперидин-1,4-диила, 1,4-дiazепан-1,4-диила, 12-окса-3,9-дiazаспиро[5.6]додекан-3,9-диила, пирролидин-1,3-диила, 3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3,9-диила, 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан-2,5-диила, 1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2,5-диила, 3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1,4-диила и 9-азаспиро[5.5]ундекан-3,9-диила.

В одном варианте осуществления каждый Q^H независимо выбран из пиперазин-1,4-диила, азетидин-1,3-диила, пиперидин-1,4-диила, 1,4-дiazепан-1,4-диила, 12-окса-3,9-дiazаспиро[5.6]додекан-3,9-диила, пирролидин-1,3-диила, 3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3,9-диила, 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан-2,5-диила, 1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2,5-диила и 9-азаспиро[5.5]ундекан-3,9-диила.

В одном варианте осуществления Q^H представляет собой пиперазин-1,4-диил.

В одном варианте осуществления Q^H представляет собой азетидин-1,3-диил.

В одном варианте осуществления Q^H представляет собой пиперидин-1,4-диил.

В одном варианте осуществления Q^H представляет собой 1,4-дiazепан-1,4-диил.

В одном варианте осуществления Q^H представляет собой 12-окса-3,9-дiazаспиро[5.6]додекан-3,9-диил.

В одном варианте осуществления Q^H представляет собой пирролидин-1,3-диил.

В одном варианте осуществления Q^H представляет собой 3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3,9-диил.

В одном варианте осуществления Q^H представляет собой 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан-2,5-диил.

В одном варианте осуществления Q^H представляет собой 1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2,5-диил.

В одном варианте осуществления Q^H представляет собой 3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1,4-диил.

В одном варианте осуществления Q^H представляет собой 9-азаспиро[5.5]ундекан-3,9-диил.

В одном варианте осуществления R^J представляет собой C_{1-3} алкил.

В одном варианте осуществления R^J представляет собой Me.

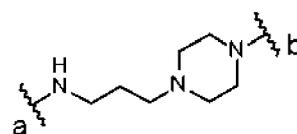
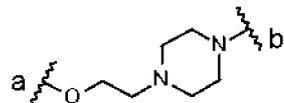
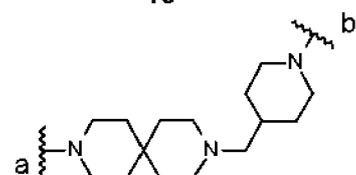
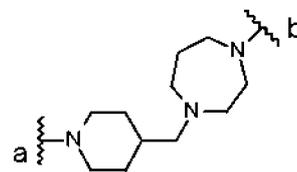
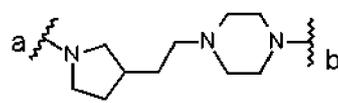
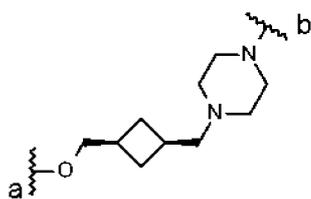
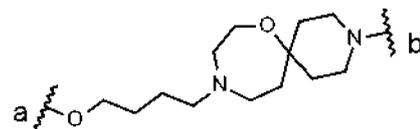
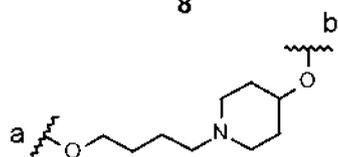
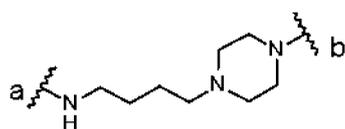
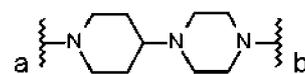
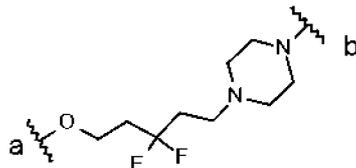
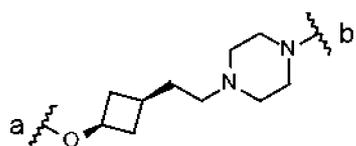
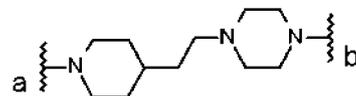
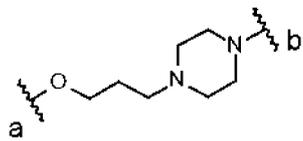
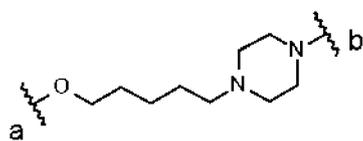
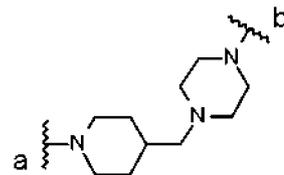
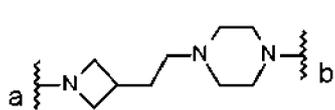
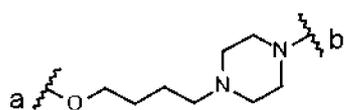
В одном варианте осуществления R^G представляет собой C_{1-3} алкил.

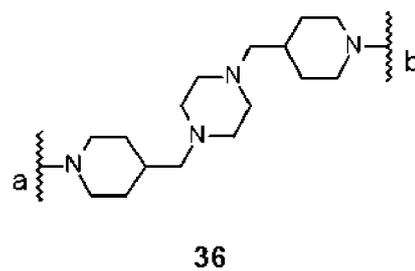
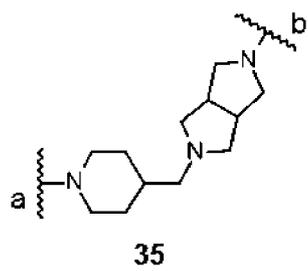
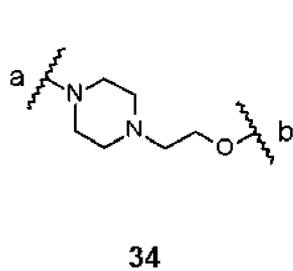
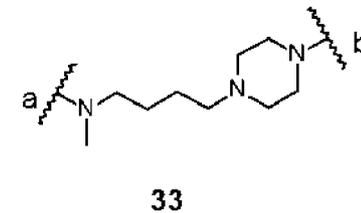
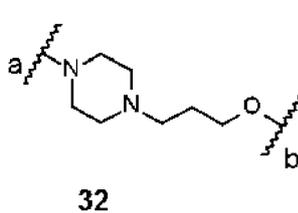
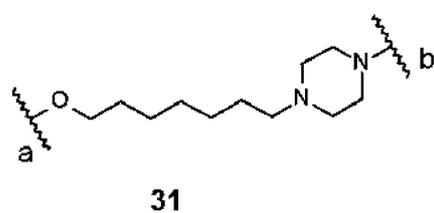
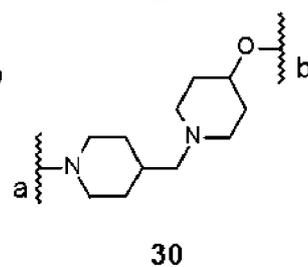
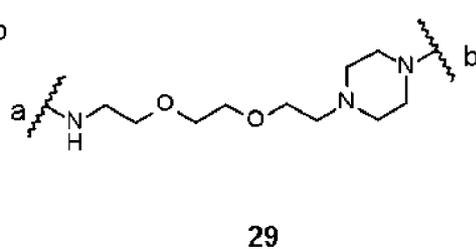
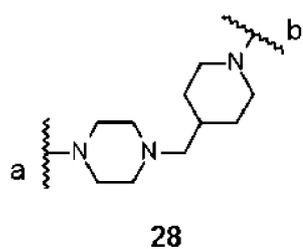
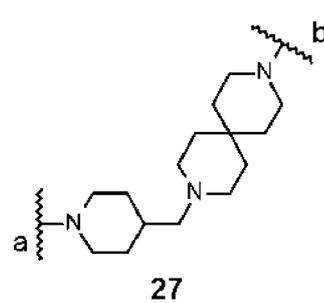
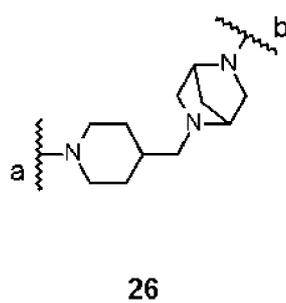
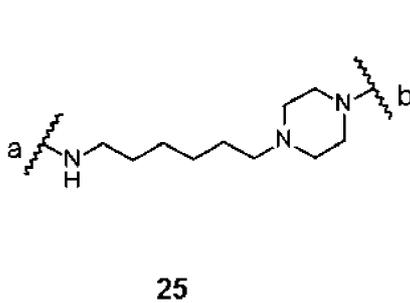
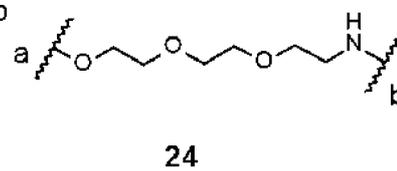
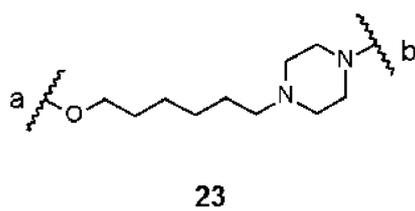
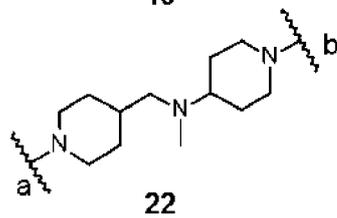
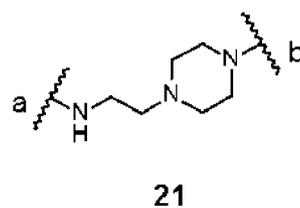
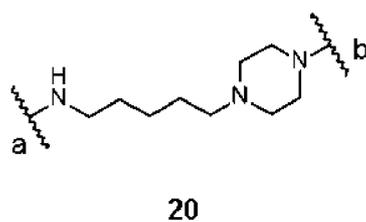
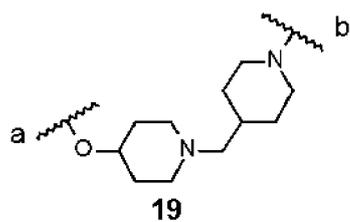
В одном варианте осуществления R^G представляет собой H или Me.

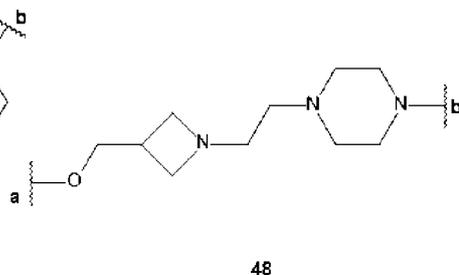
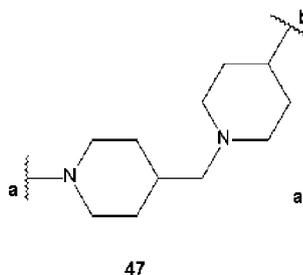
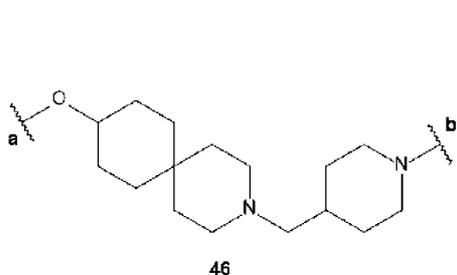
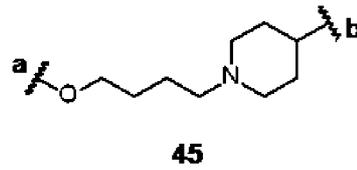
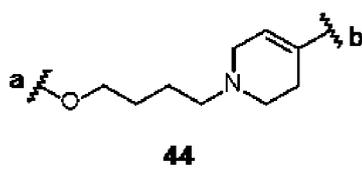
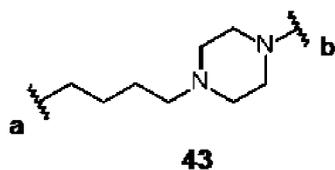
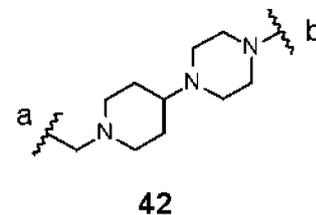
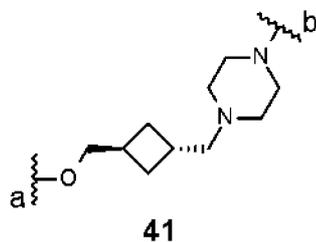
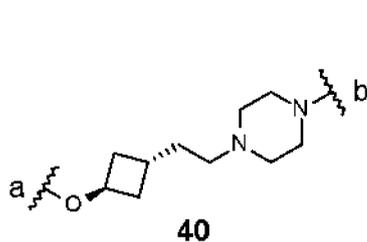
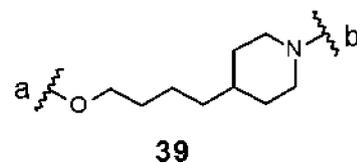
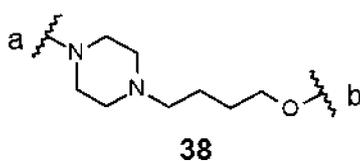
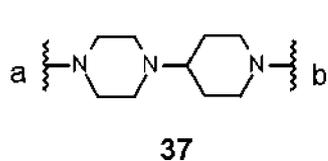
В одном варианте осуществления R^G представляет собой Me.

В одном варианте осуществления R^G представляет собой H.

В одном варианте осуществления **линкер** (например, 'a'- Q^A - Q^B - Q^C -'b') выбран из любого из **линкеров** 1-46 или 1-48, представленных ниже.



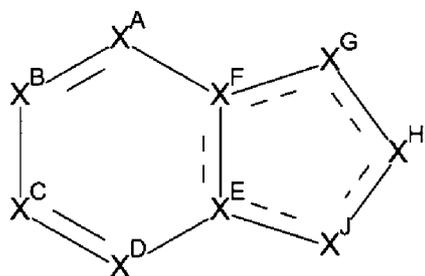




В одном варианте осуществления **W** представляет собой звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, присоединенное к концу 'b' линкера посредством доступного атома С в указанном звене, связывающем убиквитинлигазу E3 цереблон.

В одном варианте осуществления **W** представляет собой **W1**, который представляет собой $-Z-(R^A)_n$,

где **Z** представляет собой



где



представляет собой одинарную ковалентную связь или двойную ковалентную связь;

0, 1 или 2 из X^A, X^B, X^C, X^D, X^E и X^F	представляют собой N, где X^E и X^F одновременно не представляют собой N, а остальные представляют собой C;
1 из X^G, X^H и X^J	представляет собой C(O);
1 из X^G, X^H и X^J	представляет собой N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил) (Y); и
1 из X^G, X^H и X^J	выбран из $C(R^T)_2, -CH_2CH_2-, C(O), N(C_{1-3}\text{-залкил}), -O-$ и $-N=$, где каждый R^T выбран из H, F, Me или вместе с атомом углерода из $C(R^T)_2$ образует циклопроп-1,1-диильную группу;
где X^G, X^H и X^J	выбраны так, что две группы C(O) не присутствуют в смежных положениях, и что N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил) не находится в смежном положении ни с $N(C_{1-3}\text{-залкил})$, ни с O;
каждый R^A	независимо представляет собой заместитель при любом доступном атоме C при X^A, X^B, X^C или X^D , выбранный из F, Cl, $C_{1-3}\text{-залкила}$, $C_{1-3}\text{-залкоксы}$, где указанные $C_{1-3}\text{-залкил}$ и $C_{1-3}\text{-залкоксы}$ независимо необязательно замещены одним или несколькими F;
h	равняется 0, 1 или 2; и
где линкер	присоединен к любому атому C при X^A, X^B, X^C или X^D .

В одном варианте осуществления 0 или 1 из X^A, X^B, X^C, X^D, X^E и X^F представляет собой N, а остальные представляют собой C.

В одном варианте осуществления 1 или 2 из X^A, X^B, X^C, X^D, X^E и X^F представляют собой N, а остальные представляют собой C.

В одном варианте осуществления все из X^A, X^B, X^C, X^D, X^E и X^F представляют собой C.

В одном варианте осуществления 1 из X^A, X^B, X^C, X^D, X^E и X^F представляет собой N, а остальные представляют собой C.

В одном варианте осуществления 2 из X^A, X^B, X^C, X^D, X^E и X^F представляют собой N, где X^E и X^F одновременно не представляют собой N, а остальные представляют собой C.

В одном варианте осуществления все из X^B, X^D и X^F представляют собой C, и 0, 1 или 2 из X^A, X^C и X^E представляют собой N, а остальные представляют собой C.

В одном варианте осуществления все из X^B , X^D и X^F представляют собой С, и 0, 1 или 2 из X^A , X^C и X^E представляют собой N, а остальные представляют собой С; где **линкер** присоединен к X^B или к X^A , если X^A представляет собой С.

В одном варианте осуществления все из X^B , X^D и X^F представляют собой С, и 0, 1 или 2 из X^A , X^C и X^E представляют собой N, а остальные представляют собой С; при этом **линкер** присоединен к X^B .

В одном варианте осуществления $X^G-X^H-X^J$ представляет собой

- (i) $X^G-NY-C(O)$, где X^G представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $=N-$ или $C(O)$;
- (ii) $X^G-C(O)-NY$, где X^G представляет собой $-O-$ или $N(C_{1-3}\text{алкил})$ [например, $N(Me)$];

или

- (iii) $C(O)-NY-CH_2$.

В одном варианте осуществления **линкер** присоединен к атому С при X^A или X^B , и $X^G-X^H-X^J$ представляет собой

- (i) $X^G-NY-C(O)$, где X^G представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $=N-$ или $C(O)$;
- (ii) $X^G-C(O)-NY$, где X^G представляет собой $-O-$ или $N(C_{1-3}\text{алкил})$ [например, $N(Me)$];

или

- (iii) $C(O)-NY-CH_2$.

В одном варианте осуществления **линкер** присоединен к атому С при X^B , и $X^G-X^H-X^J$ представляет собой

- (i) $X^G-NY-C(O)$, где X^G представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $=N-$ или $C(O)$;
- (ii) $X^G-C(O)-NY$, где X^G представляет собой $-O-$ или $N(C_{1-3}\text{алкил})$ [например, $N(Me)$];

или

- (iii) $C(O)-NY-CH_2$.

В одном варианте осуществления $X^G-X^H-X^J$ представляет собой $CH_2-NY-C(O)$.

В одном варианте осуществления $X^G-X^H-X^J$ представляет собой $CH_2CH_2-NY-C(O)$.

В одном варианте осуществления $X^G-X^H-X^J$ представляет собой $=N-NY-C(O)$.

В одном варианте осуществления $X^G-X^H-X^J$ представляет собой $C(O)-NY-C(O)$.

В одном варианте осуществления $X^G-X^H-X^J$ представляет собой $O-C(O)-NY$.

В одном варианте осуществления $X^G-X^H-X^J$ представляет собой $N(C_{1-3}\text{алкил})-C(O)-NY$ [например, $N(Me)-C(O)-NY$].

В одном варианте осуществления $X^G-X^H-X^J$ представляет собой $C(O)-NY-CH_2$.

В одном варианте осуществления каждый R^A представляет собой заместитель при любом доступном С при X^A , X^B , X^C или X^D , выбранный из F, Cl и C_{1-3} алкокси, необязательно замещенного одним или несколькими F.

В одном варианте осуществления каждый R^A представляет собой заместитель при любом доступном С при X^A , X^B , X^C или X^D , выбранный из F, Cl, OMe и $-OCHF_2$.

В одном варианте осуществления h равняется 0.

В одном варианте осуществления h равняется 1.

В одном варианте осуществления h равняется 2.

В одном варианте осуществления **линкер** присоединен к X^C , где X^C представляет собой С; и X^A представляет собой С, присоединенный к R^A , где R^A представляет собой OMe, где указанный метил необязательно замещен одним или несколькими F (например, $-OCHF_2$).

В одном варианте осуществления **линкер** присоединен к X^C , где X^C представляет собой С; и X^A представляет собой С, присоединенный к R^A , где R^A представляет собой OMe или $-OCHF_2$.

В одном варианте осуществления $-Z-(R^A)_h$ в совокупности представляет собой любую из групп 1, 4, 16, 17 и 19 (ссылаясь на конкретные группы $-Z-(R^A)_h$ 1-21, структуры которых изображены ниже).

В одном варианте осуществления h равняется 1, и R^A представляет собой C_{1-3} -алкокси [например, OMe].

В одном варианте осуществления h равняется 1 или 2, один R^A представляет собой OMe, а другой R^A (если присутствует, т. е. если h равняется 2) представляет собой Cl.

В одном варианте осуществления h равняется 1 или 2, один R^A представляет собой Cl, а другой R^A (если он присутствует, т. е. если h равняется 2) представляет собой OMe.

В одном варианте осуществления h равняется 1, и R^A представляет собой F.

В одном варианте осуществления h равняется 1, и R^A представляет собой Cl.

В одном варианте осуществления h равняется 1, и R^A представляет собой $-OCHF_2$.

В одном варианте осуществления **линкер** присоединен к С при X^A или X^B , и h равняется 0.

В одном варианте осуществления **линкер** присоединен к С при X^A или X^B , h равняется 1, и R^A представляет собой заместитель при X^C , где X^C представляет собой С, и R^A представляет собой F.

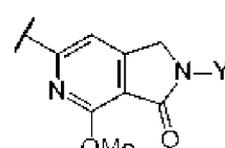
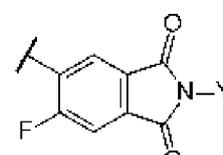
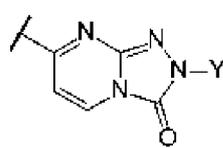
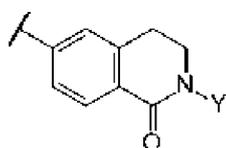
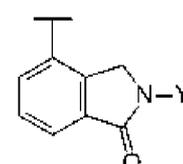
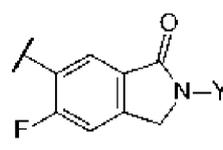
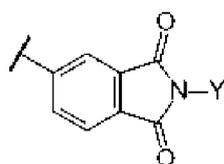
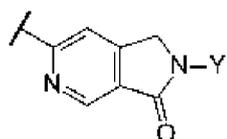
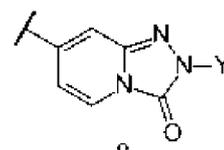
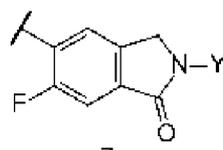
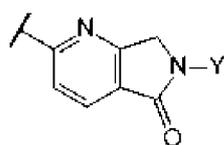
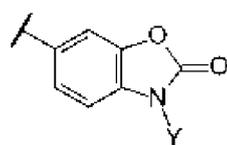
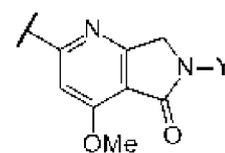
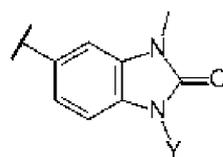
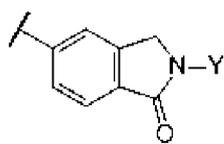
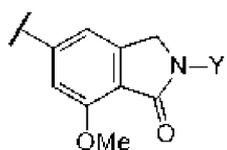
В одном варианте осуществления **линкер** присоединен к С при X^A или X^B , h равняется 1, и R^A представляет собой заместитель при X^D , где X^D представляет собой С, и R^A представляет собой OMe или $-OCHF_2$.

В одном варианте осуществления **линкер** присоединен к С при X^B , h равняется 0, 1 или 2; первый R^A (если присутствует, т. е. если h равняется 1 или 2) представляет собой

заместитель при доступном С при X^D , а второй R^A (если присутствует, т. е. если h равняется 2) находится при доступном С при X^A .

В одном варианте осуществления **линкер** присоединен к С при X^B , h равняется 0, 1 или 2; первый R^A (если присутствует, т. е. если h равняется 1 или 2) представляет собой заместитель при доступном С при X^D , выбранный из Cl, OMe и $-OCHF_2$; а второй R^A (если присутствует, т. е. если h равняется 2) находится при доступном С при X^A и выбран из Cl и OMe.

В одном варианте осуществления $-Z-(R^A)_h$ в совокупности представляет собой любую из групп 1-21, представленных ниже.

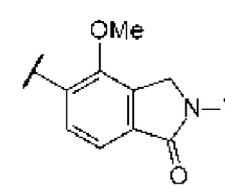
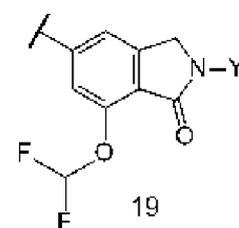
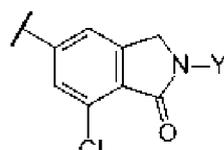
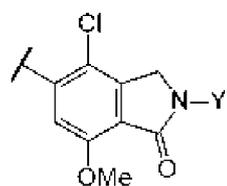


13

14

15

16

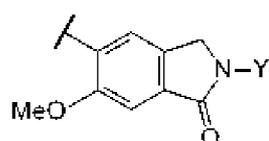


17

18

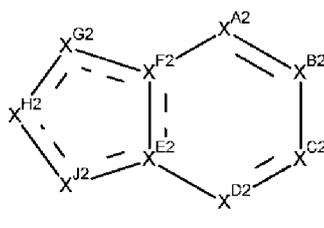
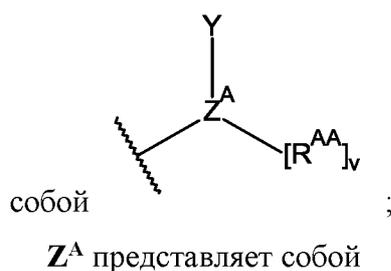
19

20



21

В одном варианте осуществления W представляет собой $W2$, который представляет



где

1 из X^{A2} , X^{B2} , X^{C2} и X^{D2}

0, 1 или 2 из X^{A2} , X^{B2} , X^{C2} , X^{D2} , X^{E2} и X^{F2}

1 или 2 из X^{G2} , X^{H2} и X^{J2}

каждый R^{AA}

каждый R^{AA1}

каждый R^{AA2}

представляет собой одинарную ковалентную связь или двойную ковалентную связь;

представляет собой C и ковалентно связан с Y;

представляют собой N (где X^{E2} и X^{F2} одновременно не представляют собой N), а остальные представляют собой C;

представляют собой N; а остальные представляют собой C;

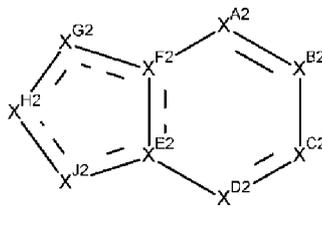
представляет собой заместитель при любом доступном атоме C или N при Z, в каждом случае независимо выбранный из R^{AA1} , необязательно замещенного одним или несколькими R^{AA2} ; где R^{AA} дополнительно выбран из R^{AA2} , если R^{AA} представляет собой заместитель при доступном атоме C при Z^A ;

независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкил, карбокси- C_{1-3} алкил, C_{5-7} карбоцикллил или 4-6-членный гетероцикллил;

независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NH_2 , C_{1-3} алкила, $O(C_{1-3}$ алкил), $NH(C_{1-3}$ алкил) и $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$; где указанные C_{1-3} алкилы

- необязательно замещены одним или несколькими F;
- v** равняется 0, 1 или 2;
- Y** представляет собой N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил).

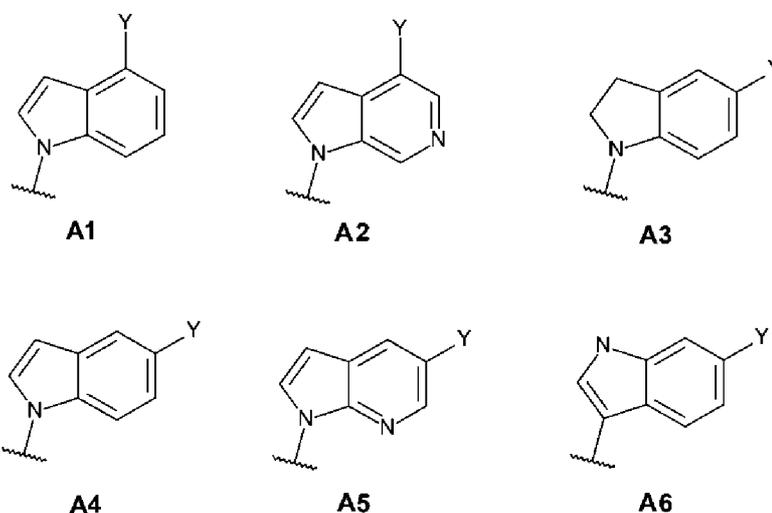
В одном варианте осуществления Z^A представляет собой



где

- ----- представляет собой одинарную ковалентную связь или двойную ковалентную связь;
- 1 из X^{A2} и X^{B2} представляет собой C и ковалентно связан с Y, а другой из X^{A2} и X^{B2} представляет собой C;
- 0 или 1 из X^{C2} и X^{D2} представляет собой N, а другой представляет собой C;
- 1 из X^{G2} и X^{J2} представляет собой N, а другой из X^{G2} и X^{J2} представляет собой C; и
- все из X^{H2} , X^{E2} и X^{F2} представляют собой C.

В одном варианте осуществления $-Z^A-Y$ в совокупности представляет собой любые одну или несколько из групп A1 - A6, представленных ниже, где в каждом случае указанная группа Z^A необязательно замещена по доступному(-ых) атому(-ах) C и/или N с помощью $-[R^{AA}]_v$, как дополнительно определено в данном документе.



В одном варианте осуществления каждый R^{AA} представляет собой заместитель при любом доступном атоме С или N при Z^A , в каждом случае независимо выбранный из R^{AA1} , необязательно замещенного одним или несколькими R^{AA2} ; где R^{AA} дополнительно выбран из R^{AA2} , если R^{AA} представляет собой заместитель при доступном атоме С при Z ; где каждый R^{AA1} независимо представляет собой C_{1-4} -алкил или 4-6-членный гетероциклил; и каждый R^{AA2} независимо выбран из F, Cl, CN и C_{1-3} -алкила.

В одном варианте осуществления каждый R^{AA} представляет собой заместитель при любом доступном атоме С или N при Z^A , в каждом случае независимо выбранный из R^{AA1} , необязательно замещенного одним или несколькими R^{AA2} ; где R^{AA} дополнительно выбран из R^{AA2} , если R^{AA} представляет собой заместитель при доступном атоме С при Z^A ; где каждый R^{AA1} независимо представляет собой метил, изопропил, циклопропил, пиридинил или пирозолил; и каждый R^{AA2} независимо представляет собой F, Cl, CN или метил.

В одном варианте осуществления каждый R^{AA} представляет собой заместитель при доступном атоме С при Z^A , при этом каждый независимо выбран из метила, изопропила, циклопропила, пиридин-2-ила, 1-метилпиразол-4-ила, $-CH_2CN$, F, Cl, CN; и/или метильный заместитель при доступном атоме N при Z^A .

В одном варианте осуществления v равняется 0.

В одном варианте осуществления v равняется 1.

В одном варианте осуществления v равняется 2.

В одном варианте осуществления v равняется 1 или 2.

В одном варианте осуществления v равняется 0 или 1.

В одном варианте осуществления v равняется 1; X^{A1} представляет собой атом С; и R^{AA} представляет собой заместитель при X^{A1} .

В одном варианте осуществления v равняется 1; X^{A1} представляет собой атом С; и R^{AA} представляет собой C_{1-4} -алкильный заместитель при X^{A1} .

В одном варианте осуществления v равняется 1; X^{B1} представляет собой атом С; и R^{AA} представляет собой заместитель при X^{B1} .

В одном варианте осуществления v равняется 1; X^{B1} представляет собой атом С; и R^{AA} представляет собой C_{1-4} -алкильный (например, метильный) заместитель при X^{B1} .

В одном варианте осуществления v равняется 1; X^{C1} представляет собой атом С; и R^{AA} представляет собой заместитель при X^{C1} .

В одном варианте осуществления v равняется 1; X^{C1} представляет собой атом С; и R^{AA} представляет собой C_{1-4} -алкильный (например, метильный) заместитель при X^{C1} .

В одном варианте осуществления v равняется 1; X^{D1} представляет собой атом С; и R^{AA} представляет собой заместитель при X^{D1} .

В одном варианте осуществления ν равняется 1; X^{D1} представляет собой атом С; и R^{AA} представляет собой C_{1-4} алкильный (например, метильный) заместитель или заместитель F при X^{D1} .

В одном варианте осуществления ν равняется 1; X^{G1} представляет собой атом С; и R^{AA} представляет собой заместитель при X^{G1} .

В одном варианте осуществления ν равняется 1; X^{G1} представляет собой атом С; и R^{AA} представляет собой заместитель при X^{G1} ; где R^{AA} выбран из R^{AA1} , необязательно замещенного одним или несколькими R^{AA2} ; или R^{AA} выбран из R^{AA2} ; где R^{AA1} представляет собой C_{1-4} алкил или 4-6-членный гетероцикл; и R^{AA2} выбран из F, Cl, CN и C_{1-3} алкила.

В одном варианте осуществления ν равняется 1; X^{G1} представляет собой атом С; и R^{AA} представляет собой заместитель при X^{G1} ; где R^{AA} выбран из метила, изопропила, циклопропила, пиридин-2-ила, 1-метилпиразол-4-ила, $-CH_2CN$, F, Cl и CN.

В одном варианте осуществления ν равняется 1 или 2; X^{G1} представляет собой атом С; и один R^{AA} представляет собой заместитель при X^{G1} ; где R^{AA} выбран из R^{AA1} , необязательно замещенного одним или несколькими R^{AA2} ; или R^{AA} выбран из R^{AA2} ; где R^{AA1} представляет собой C_{1-4} алкил или 4-6-членный гетероцикл; и R^{AA2} выбран из F, Cl, CN и C_{1-3} алкила; и если ν равняется 2, дополнительный R^{AA} представляет собой фтор, замещенный при доступном атоме С при Z^A .

В одном варианте осуществления ν равняется 1; X^{G1} представляет собой атом N; и R^{AA} представляет собой заместитель при X^{G1} .

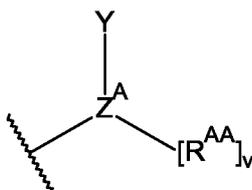
В одном варианте осуществления ν равняется 1; X^{G1} представляет собой атом N; и R^{AA} представляет собой C_{1-4} алкильный (например, метильный) заместитель при X^{G1} .

В одном варианте осуществления ν равняется 1; X^{H1} представляет собой атом С; и R^{AA} представляет собой заместитель при X^{H1} .

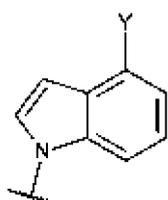
В одном варианте осуществления ν равняется 1; X^{H1} представляет собой атом С; и R^{AA} представляет собой заместитель при X^{H1} , который представляет собой CN или C_{1-4} алкил (например, метил).

В одном варианте осуществления ν равняется 1 или 2; X^{H1} и X^{G1} одновременно представляют собой атомы С, один или оба из которых замещены R^{AA} , где каждый R^{AA} независимо выбран из CN или C_{1-4} алкила (например, метила).

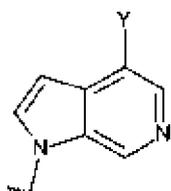
В одном варианте осуществления группа



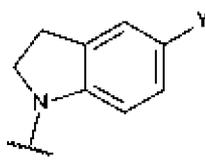
в совокупности представляет собой одну или несколько из групп A1 - A29, представленных ниже.



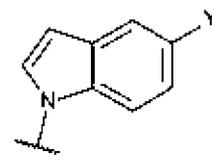
A1



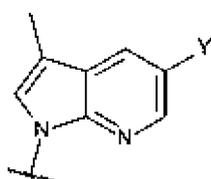
A2



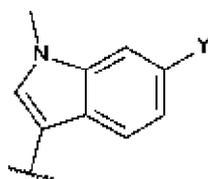
A3



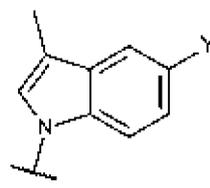
A4



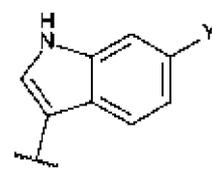
A5



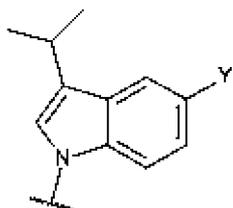
A6



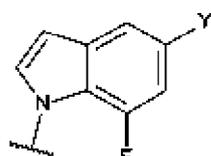
A7



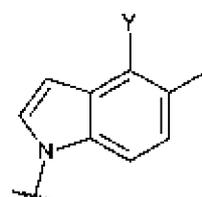
A8



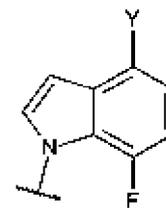
A9



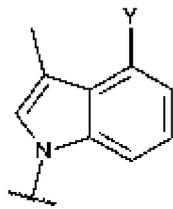
A10



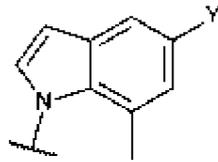
A11



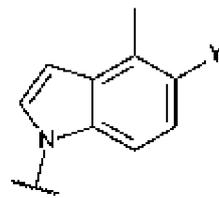
A12



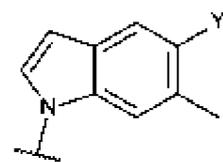
A13



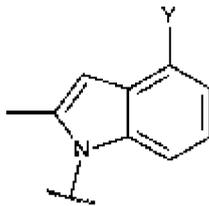
A14



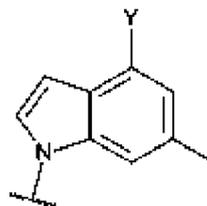
A15



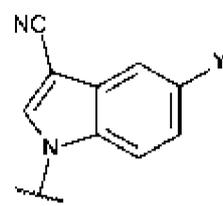
A16



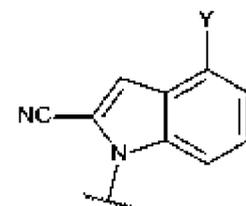
A17



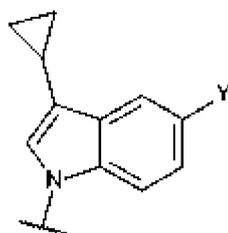
A18



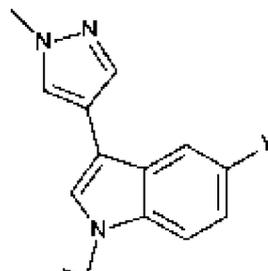
A19



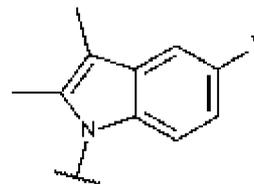
A20



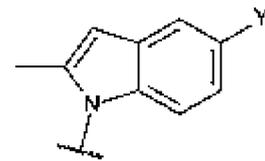
A21



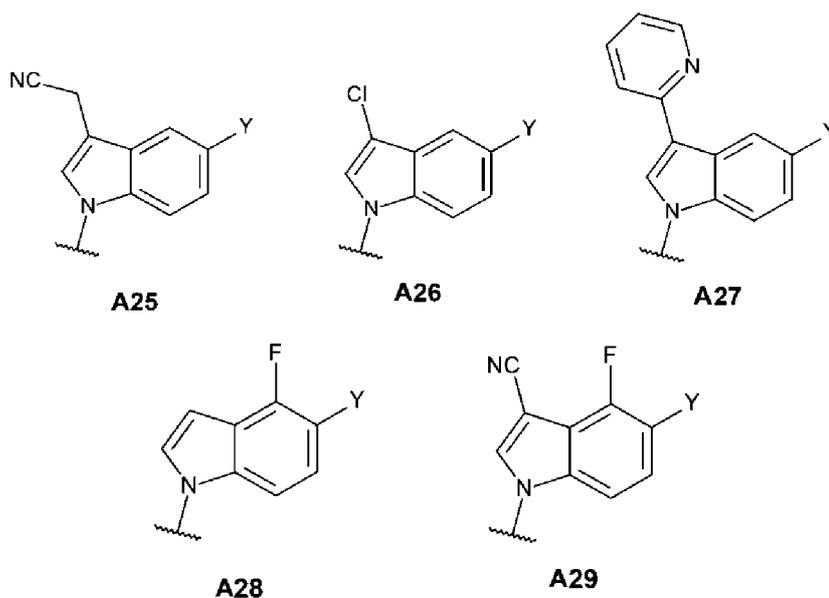
A22



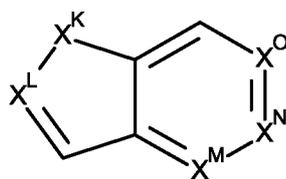
A23



A24



В некоторых из таких вариантов осуществления **W** представляет собой **W2-1**,



где

X^K и X^L

представляют собой либо N-линкер и CH, либо NMe и C-линкер соответственно;

1 из X^M и X^O

представляет собой N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил) (Y);

0 или 1 из X^M и X^N

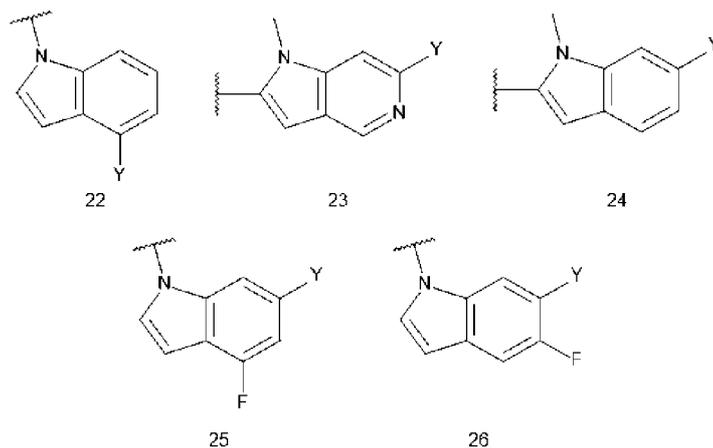
представляет собой C-F;

X^N

может представлять собой N, если X^M не представляет собой C-F;

остальные из X^N , X^M и X^O представляют собой CH.

В одном варианте осуществления **W** представляет собой любую из групп 22-26, представленных ниже.

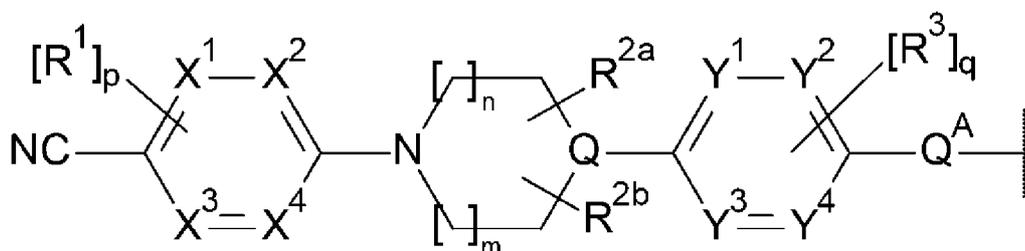


В дополнительном аспекте настоящего изобретения **формула (Ia)** выбрана из любых одной или нескольких из следующих групп (1) - (28) или (1) - (39):

- (1) 4-[1-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-4-пиперидил]фенил,
- (2) 4-[1-(4-циано-3-циклопропилфенил)-4-пиперидил]фенил,
- (3) 4-[1-[4-циано-2-фтор-3-(трифторметил)фенил]-4-пиперидил]фенил,
- (4) 2-[1-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-4-пиперидил]пиримидин-5-ил,
- (5) 6-[1-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-4-пиперидил]пиридин-3-ил,
- (6) 4-[1-[6-циано-5-(трифторметил)-3-пиридил]-4-пиперидил]фенил,
- (7) 4-[1-(3-хлор-4-цианофенил)-4-пиперидил]фенил,
- (8) 4-[1-(4-циано-3-метоксифенил)-4-пиперидил]фенил,
- (9) 4-[1-(5-циано-6-метил-2-пиридил)-4-пиперидил]фенил,
- (10) 4-[1-(5-циано-8-хинолил)-4-пиперидил]фенил,
- (11) 4-[(4*S*)-1-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-3,3-диметил-4-пиперидил]фенил,
- (12) 4-[(4*R*)-1-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-3,3-диметил-4-пиперидил]фенил,
- (13) 4-[1-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-3,3-диметил-4-пиперидил]фенил,
- (14) 4-[1-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-4-пиперидил]-2-фторфенил,
- (15) 4-[1-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-4-пиперидил]-3-фторфенил,
- (16) 4-[1-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-4-пиперидил]-3-метилфенил,
- (17) 4-[(2*S*)-4-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-2-метилпиперазин-1-ил]фенил,
- (18) 4-[(2*R*)-4-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-2-метилпиперазин-1-ил]фенил,
- (19) 4-[4-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-2-метилпиперазин-1-ил]фенил,
- (20) 5-[1-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-4-пиперидил]пиридин-2-ил,
- (21) 4-[4-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-ил]фенил,
- (22) 4-[(3*R*)-1-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]пирролидин-3-ил]фенил,
- (23) 4-[(3*S*)-1-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]пирролидин-3-ил]фенил,
- (24) 4-[1-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]пирролидин-3-ил]фенил,

- (25) 4-[1-[4-циано-3-(дифторметил)фенил]-4-пиперидил]фенил,
 (26) 4-[(4*R*)-1-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]азепан-4-ил]фенил,
 (27) 4-[(4*R*)-1-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]азепан-4-ил]фенил,
 (28) 4-[1-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]азепан-4-ил]фенил,
 (29) 4-[1-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-4-пиперидил]-3,5-дифторфенил,
 (30) 4-[(2*S*)-4-[4-циано-2-фтор-3-(трифторметил)фенил]-2-метилпиперазин-1-ил]фенил,
 (31) 4-[(3*R*)-4-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-3-метилпиперазин-1-ил]фенил,
 (32) 4-[(3*S*)-4-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-3-метилпиперазин-1-ил]фенил,
 (33) (3*S*,4*R*)-1-[4-циано-2-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-метил-4-пиперидил,
 (34) (3*R*,4*S*)-1-[4-циано-2-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-метил-4-пиперидил,
 (35) 4-[1-[4-циано-2-этил-3-(трифторметил)фенил]-4-пиперидил]фенил,
 (36) 4-[1-[4-циано-2-фтор-3-(трифторметил)фенил]-4-пиперидил]-3,5-дифторфенил,
 (37) 4-[1-[4-циано-2-фтор-3-(трифторметил)фенил]-4-пиперидил]-3-фторфенил,
 (38) 4-[1-(4-циано-3-циклопропилфенил)-4-пиперидил]-3-фторфенил и
 (39) 4-[1-[4-циано-2-фтор-3-(трифторметил)фенил]-4-пиперидил]-3-метилфенил.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрены соединения PROTAC или его фармацевтически приемлемая соль, содержащие звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и звено, связывающее AR, **формулы (Ia)** или **формулы (Ib)**



(Ib),

где

Q^A представляет собой -G-Q^H- или -G-(C₁₋₅алкилен)-;

G представляет собой прямую связь, -CH₂-, -O- или -N(R^G)-, где каждый R^G независимо представляет собой H или C₁-алкил;

Q^H представляет собой 4-12-членную азотсодержащую насыщенную или частично ненасыщенную гетероциклическую группу;

и где R¹, p, X¹, X², X³, X⁴, n, m, R^{2a}, R^{2b}, Q, Y¹, Y², Y³, Y⁴, R³ и q могут принимать любое из значений, определенных в данном документе для каждой из таких групп/переменных соответственно.

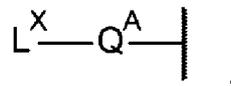
В одном варианте осуществления Q^H представляет собой 4-12-членную азотсодержащую насыщенную гетероциклическую группу.



Во избежание неоднозначности в формуле (Ib) указана точка соединения посредством одинарной ковалентной связи с остальной частью соединения PROTAC.

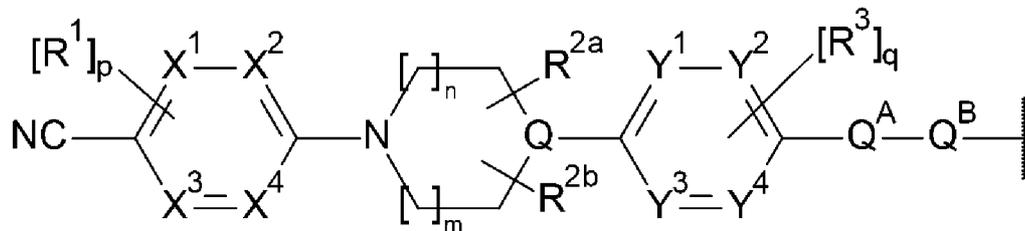
В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрены соединения PROTAC или его фармацевтически приемлемая соль, содержащие звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, связанное со звеном, связывающим AR, формулы (Ia), формулы (Ib), как определено в данном документе.

В дополнительных вариантах осуществления настоящего изобретения формула (Ib) может быть следующей:



где L^X может представлять собой любую из групп (1) - (28) или (1) - (39), перечисленных в данном документе выше, в связи с формулой (Ia); и где Q^A может принимать любое(-ые) значение(-я), раскрытые в данном документе для Q^A .

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрены соединения PROTAC или его фармацевтически приемлемая соль, содержащие звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и звено, связывающее AR, формулы (Ia), формулы (Ic)



(Ic),

где

Q^A представляет собой $-G-Q^H-$ или $-G-(C_{1-5}\text{алкилен})-$;

G представляет собой прямую связь, $-CH_2-$, $-O-$ или $-N(R^G)-$, где R^G представляет собой H или C_{1-3} алкил;

Q^B представляет собой прямую связь, $-Q^{B1}-Q^{B2}-Q^{B3}-$ или C_{1-3} алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими F (например, 1 или 2); где

каждый из Q^{B1} и Q^{B3} независимо представляет собой прямую связь или C_{1-2} алкилен;

Q^{B2} представляет собой Q^H , $-O-CH_2CH_2-O-$, $-O-$ или $-N(R^J)-$, где R^J представляет собой H или C_{1-3} алкил;

и каждый Q^H независимо представляет собой 4-12-членную азотсодержащую насыщенную или частично ненасыщенную гетероциклическую группу;

где значения Q^A и Q^B выбраны так, что **формула (Ic)** не содержит ни одной из N-N- или N-O-связей;

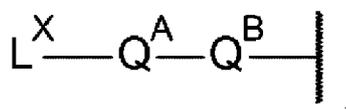
и где R^1 , p , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , n , m , R^{2a} , R^{2b} , Q , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , R^3 и q в ином случае могут принимать любое из значений, определенных в данном документе для каждой из таких групп/переменных соответственно.

В одном варианте осуществления Q^H представляет собой 4-12-членную азотсодержащую насыщенную гетероциклическую группу. Во избежание

неоднозначности  в **формуле (Ic)** указана точка соединения посредством одинарной ковалентной связи с остальной частью соединения PROTAC.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрены соединения PROTAC или его фармацевтически приемлемая соль, содержащие звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереброн, связанное со звеном, связывающим AR, **формулы (Ia)**, **формулы (Ic)**, как определено в данном документе.

В дополнительных вариантах осуществления настоящего изобретения **формула (Ib)** может быть следующей:



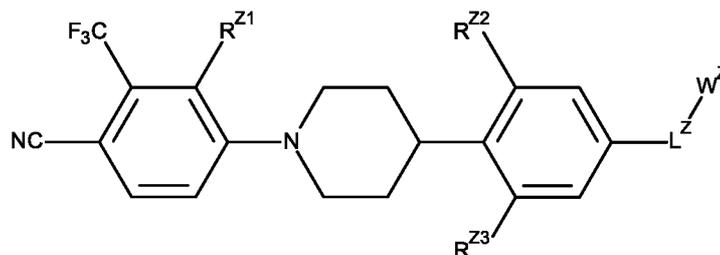
где L^X может представлять собой любую из групп (1) - (28), перечисленных в данном документе выше, в связи с **формулой (Ia)**; и где Q^A и Q^B могут принимать любое(-ые) значение(-я), раскрытые в данном документе для Q^A и Q^B .

В дополнительных вариантах осуществления предусмотрено(-ы) соединение(-я) или его/их фармацевтически приемлемая соль, где указанное(-ые) соединение(-я) выбрано(-ы) из одного или нескольких "**примеров**", перечисленных далее в данном документе. Таким образом, данные варианты осуществления включают один или несколько конкретных **примеров** (например, один **пример** или два или три конкретных **примера**), выбранных из группы, состоящей из **примеров** 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136,

137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 153, 164, 165, 166 и 167.

Следует понимать, что соединение из **примера** из перечня в данном документе относится к указанному в заголовке названию соединения и никоим образом не ограничивается ни способом получения, ни тем, было ли данное соединение выделено в форме соли, а не как нейтральная молекула.

В некоторых вариантах осуществления предусмотрено соединение формулы **(VI)**



или его фармацевтически приемлемая соль,

где

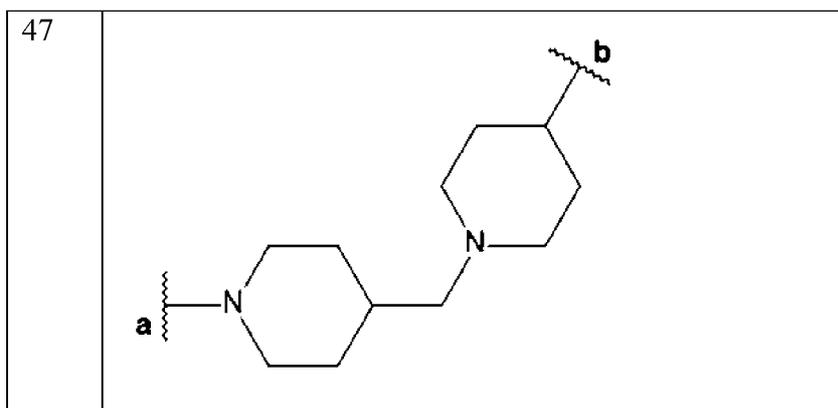
R^{Z1} представляет собой H или F;

R^{Z2} представляет собой H или F;

R^{Z3} представляет собой H или F;

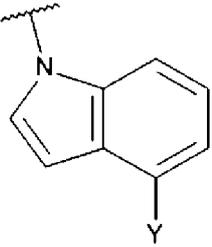
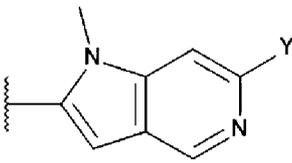
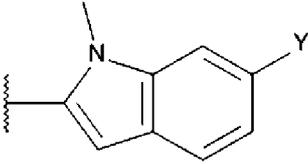
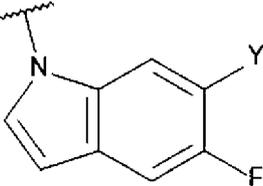
L^Z представляет собой линкер, выбранный из 1, 3, 45 и 47,

1	
3	
45	



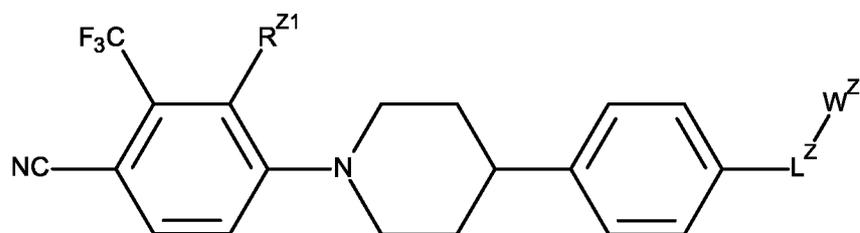
и W^Z выбран из 1, 2, 3, 10, 16, 22, 23, 24 и 26.

1	
2	
3	
10	
16	

22	
23	
24	
26	

где Y представляет собой N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил).

В некоторых вариантах осуществления предусмотрено соединение формулы (VI-1)

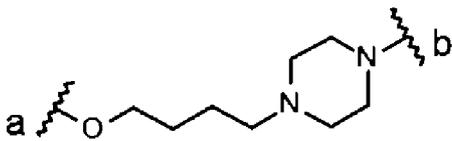


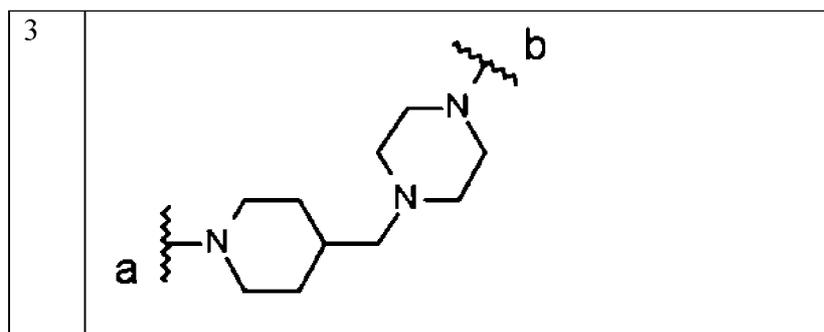
или его фармацевтически приемлемая соль,

где

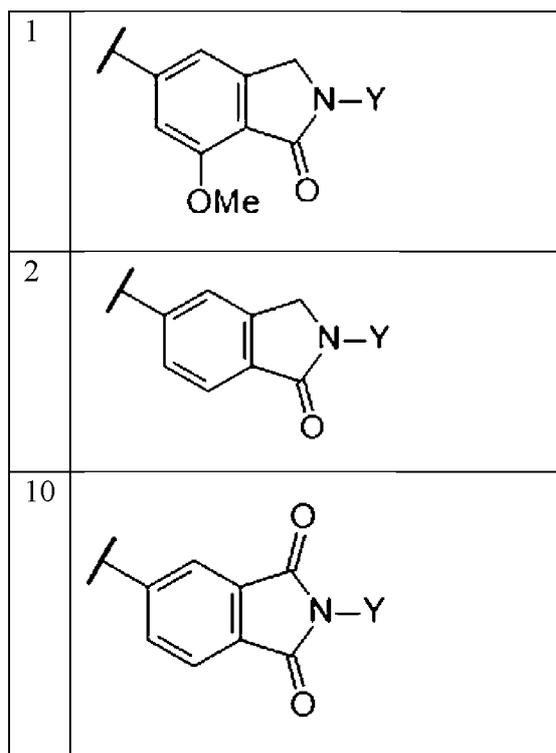
R^{Z1} представляет собой H или F;

L^Z представляет собой линкер, выбранный из 1 и 3.

1	
---	---

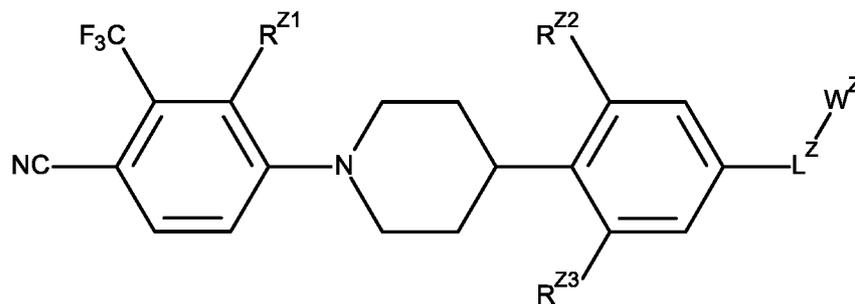


и W^Z выбран из 1, 2 и 10.



где Y представляет собой N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил).

В некоторых вариантах осуществления предусмотрено соединение формулы (VI-2)



или его фармацевтически приемлемая соль,

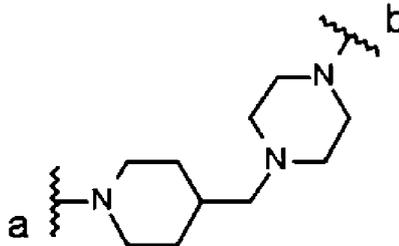
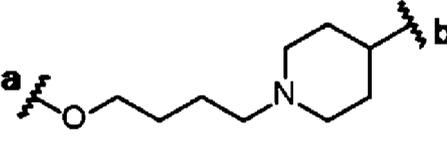
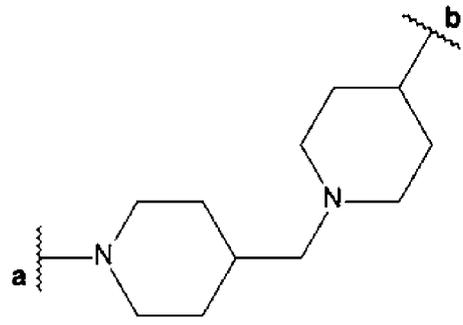
где

R^{Z1} представляет собой H или F;

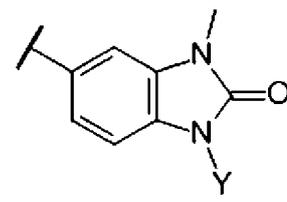
R^{Z2} представляет собой H или F;

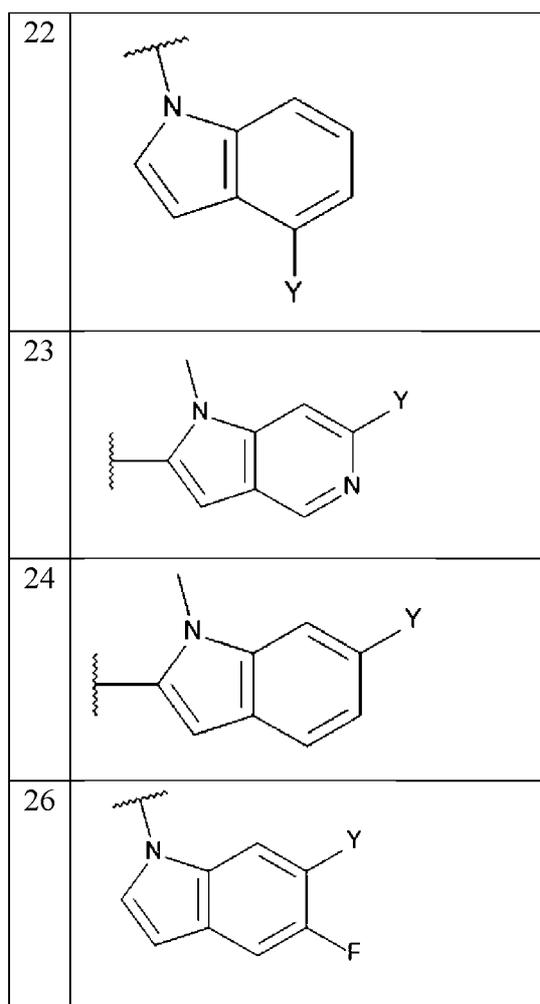
R^{Z3} представляет собой H или F;

L^Z представляет собой линкер, выбранный из 3, 45 и 47,

3	
45	
47	

и W^Z выбран из 1, 3, 16, 22, 23, 24 и 26,

1	
3	
16	



где Y представляет собой N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил).

В дополнительном варианте осуществления предусмотрен любой из вариантов осуществления, пунктов формулы изобретения или аспектов, определенных в данном документе, при условии, что один или несколько конкретных **примеров** (например, один **пример** или два или три конкретных **примера**), выбранных из группы, состоящей из **примеров** 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135 и 136, по отдельности исключены.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрен любой из вариантов осуществления, пунктов формулы изобретения или аспектов, определенных в данном документе, при условии, что один или несколько конкретных **примеров** (например, один **пример** или два или три конкретных **примера**), выбранных из группы, состоящей из **примеров** 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26,

27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166 и 167, по отдельности исключены.

Соединения **формулы (I)** и соединения PROTAC, содержащие связывающие звенья **формулы (Ia)**, могут содержать один или несколько хиральных центров, и будет понятно, что такие соединения можно получать, выделять и/или поставлять в присутствии или при отсутствии одного или нескольких других возможных энантиомерных и/или диастереомерных изомеров указанных соединений или что такие изомеры можно получать в любых относительных долях. Получение энантиомерно обогащенных/энантиомерно чистых и/или диастереомерно обогащенных/диастереомерно чистых соединений можно проводить с помощью стандартных методик органической химии, которые хорошо известны из уровня техники, например путем синтеза из энантиомерно обогащенных или энантиомерно чистых исходных материалов, и/или путем применения соответствующего энантиомерно обогащенного или энантиомерно чистого катализатора во время синтеза, и/или путем разделения рацемической или частично обогащенной смеси стереоизомеров, например, посредством хиральной хроматографии.

Для применения в области фармацевтики может быть предпочтительным получение таких соединений (или их фармацевтически приемлемой соли) без присутствия других стереоизомерных форм в больших количествах.

Соответственно, в одном варианте осуществления предусмотрена композиция, содержащая соединение **формулы (I)** [или соединение PROTAC, содержащее звено **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемую соль, необязательно вместе с одной или несколькими другими стереоизомерными формами соединения **формулы (I)** [или соединения PROTAC, содержащего звено **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение **формулы (I)** [или соединение PROTAC, содержащее звено **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в композиции в диастереомерном избытке (% д. и.), составляющем $\geq 90\%$.

В дополнительном варианте осуществления % д. и. в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 95\%$.

В дополнительном варианте осуществления % д. и. в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 98\%$.

В дополнительном варианте осуществления % д. и. в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 99\%$.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрена композиция, содержащая соединение **формулы (I)** [или соединение PROTAC, содержащее звено **формулы (Ia)**, как определено в данном документе] или его фармацевтически приемлемую соль, необязательно вместе с одной или несколькими другими стереоизомерными формами соединения **формулы (I)** [или соединения PROTAC, содержащего звено **формулы (Ia)**, как определено в данном документе] или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение **формулы (I)** [или соединение PROTAC, содержащее звено **формулы (Ia)**, как определено в данном документе] или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в композиции в энантиомерном избытке (% э. и.), составляющем $\geq 90\%$.

В дополнительном варианте осуществления % э. и. в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 95\%$.

В дополнительном варианте осуществления % э. и. в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 98\%$.

В дополнительном варианте осуществления % э. и. в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 99\%$.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрена композиция, содержащая соединение **формулы (I)** [или соединение PROTAC, содержащее звено **формулы (Ia)**, как определено в данном документе] или его фармацевтически приемлемую соль, необязательно вместе с одной или несколькими другими стереоизомерными формами соединения **формулы (I)** [или соединения PROTAC, содержащего звено **формулы (Ia)**, как определено в данном документе] или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение **формулы (I)** [или соединение PROTAC, содержащее звено **формулы (Ia)**, как определено в данном документе] или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в композиции в энантиомерном избытке (% э. и.), составляющем $\geq 90\%$, и диастереомерном избытке (% д. и.), составляющем $\geq 90\%$.

В дополнительных вариантах осуществления вышеупомянутой композиции % э. и. и % д. и. могут принимать любую комбинацию значений, перечисленных ниже.

- % э. и. составляет $\leq 5\%$, и % д. и. составляет $\geq 80\%$.
- % э. и. составляет $\leq 5\%$, и % д. и. составляет $\geq 90\%$.
- % э. и. составляет $\leq 5\%$, и % д. и. составляет $\geq 95\%$.
- % э. и. составляет $\leq 5\%$, и % д. и. составляет $\geq 98\%$.
- % э. и. составляет $\geq 95\%$, и % д. и. составляет $\geq 95\%$.

- % э. и. составляет $\geq 98\%$, и % д. и. составляет $\geq 98\%$.
- % э. и. составляет $\geq 99\%$, и % д. и. составляет $\geq 99\%$.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение **формулы (I)** [или соединение PROTAC, содержащее звено **формулы (Ia)**, как определено в данном документе] или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение **формулы (I)** [или соединение PROTAC, содержащее звено **формулы (Ia)**, как определено в данном документе] или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, необязательно дополнительно содержащая одну или несколько других стереоизомерных форм соединения **формулы (I)** [или соединения PROTAC, содержащего звено **формулы (Ia)**, как определено в данном документе] или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение **формулы (I)** [или соединение PROTAC, содержащее звено **формулы (Ia)**, как определено в данном документе] или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в композиции в энантиомерном избытке (% э. и.), составляющем $\geq 90\%$.

В дополнительном варианте осуществления % э. и. в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 95\%$.

В дополнительном варианте осуществления % э. и. в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 98\%$.

В дополнительном варианте осуществления % э. и. в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 99\%$.

В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение **формулы (I)** [или соединение PROTAC, содержащее звено **формулы (Ia)**, как определено в данном документе] или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, необязательно дополнительно содержащая одну или несколько других стереоизомерных форм соединения **формулы (I)** [или соединения PROTAC, содержащего звено **формулы (Ia)**, как определено в данном документе] или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение **формулы (I)** [или соединение PROTAC, содержащее звено **формулы (Ia)**, как определено в данном документе] или его фармацевтически

приемлемая соль присутствуют в композиции в диастереомерном избытке (% д. и.), составляющем $\geq 90\%$.

В дополнительном варианте осуществления % д. и. в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 95\%$.

В дополнительном варианте осуществления % д. и. в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 98\%$.

В дополнительном варианте осуществления % д. и. в вышеупомянутой композиции составляет $\geq 99\%$.

В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение **формулы (I)** [или соединение PROTAC, содержащее звено **формулы (Ia)**, как определено в данном документе] или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, необязательно дополнительно содержащая одну или несколько других стереоизомерных форм соединения **формулы (I)** [или соединения PROTAC, содержащего звено **формулы (Ia)**, как определено в данном документе] или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение **формулы (I)** [или соединение PROTAC, содержащее звено **формулы (Ia)**, как определено в данном документе] или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в композиции в энантиомерном избытке (% э. и.), составляющем $\geq 90\%$, и диастереомерном избытке (% д. и.), составляющем $\geq 90\%$.

В дополнительных вариантах осуществления вышеупомянутой фармацевтической композиции % э. и. и % д. и. могут принимать любую комбинацию значений, перечисленных ниже.

- % э. и. составляет $\geq 95\%$, и % д. и. составляет $\geq 95\%$.
- % э. и. составляет $\geq 98\%$, и % д. и. составляет $\geq 98\%$.
- % э. и. составляет $\geq 99\%$, и % д. и. составляет $\geq 99\%$.

Соединения **формулы (I)** [или соединения PROTAC, содержащее звено **формулы (Ia)**, как определено в данном документе] и их фармацевтически приемлемые соли можно получать, применять или поставлять в аморфной форме, кристаллической форме или полукристаллической форме, и любое указанное соединение **формулы (I)** [или соединения PROTAC, содержащее звено **формулы (Ia)**, как определено в данном документе] или его фармацевтически приемлемая соль могут быть способны образовывать более чем одну кристаллическую/полиморфную форму, в том числе гидратированные (например, полугидрат, моногидрат, дигидрат, тригидрат или гидрат другого стехиометрического состава) и/или сольватированные формы. Следует понимать,

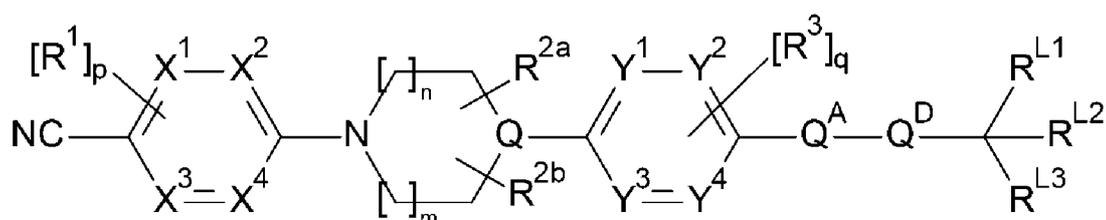
что настоящее изобретение охватывает все без исключения такие твердые формы соединения **формулы (I)** [или соединения PROTAC, содержащего звено **формулы (Ia)**, как определено в данном документе] и его фармацевтически приемлемых солей.

В дополнительных вариантах осуществления предусмотрено соединение **формулы (I)** [или соединение PROTAC, содержащее звено **формулы (Ia)**, как определено в данном документе], получаемое с помощью способов, описанных далее в данном документе в разделе 'Примеры'.

Промежуточные соединения

Как продемонстрировано в экспериментальном разделе далее в данном документе, соединения **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)** можно получить, например, с помощью следующих способов.

Соединение **формулы (I)** [или его соль] или соединение PROTAC **формулы (Ia)** [или его соль] можно получить из соединения **формулы (II)**,



(II),

или его соли, где

Q^A представляет собой $-G-Q^H-$ или $-G-(C_{1-5}\text{алкилен})-$;

G представляет собой прямую связь, $-CH_2-$, $-O-$ или $-N(R^G)-$, где R^G представляет собой H или C_{1-3} -алкил;

Q^H представляет собой 4-12-членную азотсодержащую насыщенную или частично ненасыщенную гетероциклическую группу;

Q^D представляет собой прямую связь или C_{1-2} -алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими F;

R^{L1} и R^{L2} вместе образуют $=O$, R^{L3} представляет собой H;

где, если Q^D представляет собой прямую связь, и Q^A представляет собой $-G-Q^H-$, значение Q^H выбрано так, что Q^D присоединяется к атому C при Q^H ; и

R^1 , p , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , n , m , Q , R^{2a} , R^{2b} , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , R^3 и q могут принимать любое из значений, раскрытых в данном документе для каждой из таких групп/переменных соответственно.

В одном варианте осуществления Q^H представляет собой 4-12-членную азотсодержащую насыщенную гетероциклическую группу.

Соответственно, такое соединение **формулы (II)**, как описано выше, является альдегидом, который может вступать в реакцию с подходящей молекулой, содержащей аминогруппу (например, вторичную аминогруппу), с образованием соединения **формулы (I)** или соединения PROTAC **формулы (Ia)**, либо непосредственно, либо после одной или нескольких дополнительных стадий реакции. Такую реакцию указанного альдегида с указанным амином можно проводить в условиях восстановительного аминирования с применением, например, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ или другого протокола восстановительного аминирования, известного специалисту в данной области.

Такой альдегид, в свою очередь, можно получить из соответствующего ацетала, например, соединения **формулы (II)** или его соли, как определено выше, за исключением того, что каждый из R^{L1} и R^{L2} независимо представляет собой C_{1-6} алкокси (например, C_{1-3} алкокси), или R^{L1} и R^{L2} вместе образуют $-\text{O}-(\text{CH}_2)_k-\text{O}-$, где k равняется 2 или 3. Такой ацеталь можно превратить в соответствующий альдегид в кислотных условиях, например, с применением муравьиной кислоты в условиях, хорошо известных специалисту в данной области.

В качестве альтернативы, как показано в экспериментальном разделе далее в данном документе, вышеупомянутый альдегид можно получить путем окисления соответствующего первичного спирта, т. е. соединения **формулы (II)** или его соли, как определено выше, за исключением того, что R^{L1} представляет собой OH , и R^{L2} представляет собой H . Такое окисление можно проводить с применением мягких окислительных условий, например, периодинана Десса-Мартина, или какого-либо другого протокола мягкого окисления, известного специалисту в данной области.

Как показано в экспериментальном разделе далее в данном документе, соединение **формулы (I)** [или его соль] или соединение PROTAC **формулы (Ia)** [или его соль] можно получить из соединения **формулы (II)** или его соли, как описано выше, за исключением того, что R^{L1} представляет собой уходящую группу, и R^{L2} представляет собой H . Соответственно, такое соединение **формулы (II)** представляет собой электрофил, который может вступать в реакцию с молекулой, содержащей аминогруппу (например, вторичную аминогруппу), посредством реакции алкилирования с образованием соединения **формулы (I)** или соединения PROTAC **формулы (Ia)**, либо непосредственно, либо после одной или нескольких дополнительных стадий реакции. Подходящие уходящие группы для реакций алкилирования хорошо известны специалисту в данной области и включают Cl , Br , I , трифторметансульфонат, мезилат и тозилат. Условия реакции алкилирования хорошо известны специалисту в данной области и, как правило, включают нуклеофильное основание (например, DIPEA) и полярный апротонный

растворитель (например, MeCN). Как продемонстрировано в экспериментальном разделе далее в данном документе, в случаях, когда уходящая группа не представляет собой I, в реакционной смеси можно применять соль, представляющую собой йодид металла, с образованием соответствующего йодида *in-situ* (т. е., где R^{L1} представляет собой I) для способствования общему процессу алкилирования. Как показано в экспериментальном разделе далее в данном документе, соединение **формулы (II)**, где R^{L1} представляет собой уходящую бромогруппу, можно получить из соответствующего первичного спирта (т. е., как уже описано выше, где R^{L1} представляет собой OH, и R^{L2} и R^{L3} одновременно представляют собой H).

В свою очередь, вышеупомянутое соединение **формулы (II)**, представляющее собой первичный спирт, можно получить путем восстановления соответствующего соединения, представляющего собой сложный эфир, т. е. соединения **формулы (II)** или его соли, как определено выше, за исключением того, что R^{L1} и R^{L2} вместе образуют “=O”, и R^{L3} представляет собой C₁₋₆алкокси (например, C₁₋₃алкокси). Такое восстановление можно проводить с применением жестких восстановительных условий, например, с применением DIBAL или других более жестких восстановительных условий, которые хорошо известны специалисту в данной области.

В качестве альтернативы, как продемонстрировано в экспериментальном разделе далее в данном документе, вышеупомянутое соединение **формулы (II)**, представляющее собой первичный спирт, можно удобным образом получить посредством удаления защитной группы у защищенной формы спирта. Например, удаление защитной группы у соединения, если спирт защищен защитной группой на основе кремния, с применением источника фторида с целью достижения удаления защитной группы, например, TBAF, или других способов удаления защитной группы хорошо известно специалисту в данной области.

Следовательно, как описано выше, различные соединения **формулы (II)** и их соли можно применять как промежуточные соединения в синтезе соединений **формулы (I)** или соединений PROTAC **формулы (Ia)**, и, соответственно, такие промежуточные соединения обеспечивают дополнительный аспект настоящего изобретения.

Следовательно, в дополнительном аспекте предусмотрены соединение **формулы (II)**, как показано выше, или его соль, где

Q^A представляет собой $-G-Q^H-$ или $-G-(C_{1-5}алкилен)-$;

G представляет собой прямую связь, $-CH_2-$, $-O-$ или $-N(R^G)-$, где R^G представляет собой H или C₁₋₃алкил;

Q^H представляет собой 4-12-членную азотсодержащую насыщенную или частично ненасыщенную гетероциклическую группу;

Q^D представляет собой прямую связь или C_{1-2} алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими F (например, 1 или 2 F); и

(i) R^{L1} и R^{L2} вместе образуют “=O”, и R^{L3} представляет собой H или C_{1-6} алкокси (например, OMe);

(ii) каждый из R^{L1} и R^{L2} независимо представляет собой C_{1-6} алкокси (например, OMe), и R^{L3} представляет собой H;

(iii) R^{L1} и R^{L2} вместе образуют $-O-(CH_2)_k-O-$, где k равняется 2 или 3, и R^{L3} представляет собой H; или

(iv) R^{L1} представляет собой OH, OPG^1 (где PG^1 представляет собой защитную группу) или LG^1 (где LG^1 представляет собой уходящую группу), и R^{L2} и R^{L3} одновременно представляют собой H;

где, если Q^D представляет собой прямую связь, и Q^A представляет собой $-G-Q^H-$, значение Q^H выбрано таким образом, что Q^D соединяется с атомом C при Q^H ;

и R^1 , p , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , n , m , Q , R^{2a} , R^{2b} , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , R^3 и q могут принимать любое из значений, раскрытых в данном документе для каждой из таких групп/переменных соответственно.

В одном варианте осуществления Q^H представляет собой 4-12-членную азотсодержащую насыщенную гетероциклическую группу.

Специалист в данной области осведомлен о подходящих защитных группах для спиртовых групп и, следовательно, осведомлен о подходящих значениях PG^1 . Например, PG^1 представляет собой защитную группу для спиртовой группы.

В одном варианте осуществления PG^1 представляет собой защитную группу на основе кремния для спиртовой группы.

В одном варианте осуществления PG^1 представляет собой $Si(R^{Si})_3$, где каждый R^{Si} независимо представляет собой C_{1-6} гидрокарбильную группу.

В одном варианте осуществления PG^1 представляет собой *трет*-бутилдиметилсилил или *трет*-бутилдифенилсилил.

В одном варианте осуществления LG^1 выбран из Cl, Br, I, трифторметансульфоната и C_{1-7} гидрокарбилсульфоната (например, мезилата или *n*-толуолсульфоната).

В одном варианте осуществления LG^1 представляет собой Br или I.

В одном варианте осуществления LG^1 представляет собой Br.

В одном варианте осуществления LG^1 представляет собой Cl.

В одном варианте осуществления LG^1 представляет собой I.

В одном варианте осуществления LG^1 представляет собой трифторметансульфонат.

В одном варианте осуществления LG^1 представляет собой C_{1-7} гидрокарбилсульфонат.

В одном варианте осуществления LG^1 представляет собой мезилат.

В одном варианте осуществления LG^1 представляет собой *n*-толуолсульфонат.

В одном варианте осуществления Q^D представляет собой прямую связь, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ или $-CF_2CH_2-$.

В одном варианте осуществления Q^D представляет собой прямую связь.

В одном варианте осуществления Q^D представляет собой CH_2 .

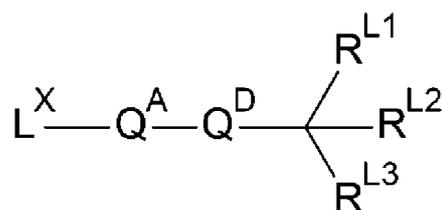
В одном варианте осуществления Q^D представляет собой C_{1-2} алкилен, необязательно замещенный 1 или 2 F.

В одном варианте осуществления Q^D представляет собой C_{1-2} алкилен.

В одном варианте осуществления Q^D представляет собой $-CH_2CH_2-$.

В одном варианте осуществления Q^D представляет собой $-CF_2CH_2-$.

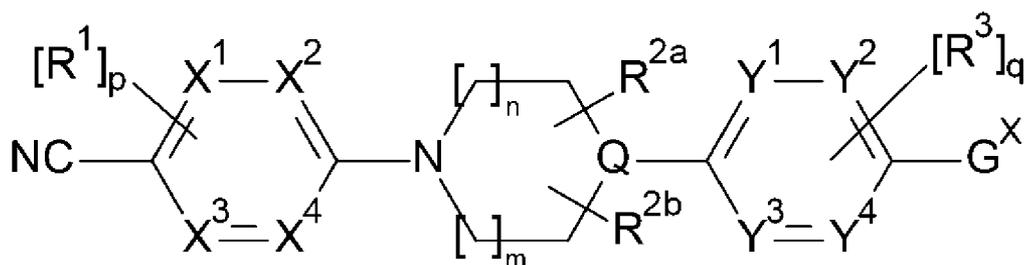
В дополнительных вариантах осуществления настоящего изобретения **формула (II)** может представлять собой **формулу (IIa)**,



(IIa),

где L^X может представлять собой любую из групп (1) - (28) или (1) - (39), перечисленных в данном документе выше, связанных с **формулой (Ia)**; и где Q^A , Q^D , R^{L1} , R^{L2} и R^{L3} могут принимать любое из значений, раскрытых в данном документе для каждой из указанных групп соответственно.

Как продемонстрировано в экспериментальном разделе далее в данном документе, определенные соединения **формулы (I)** и некоторые PROTAC **формулы (Ia)**, а также некоторые промежуточные соединения **формулы (II)** можно получить с применением соединения **формулы (III)**:



(III),

или его соли, где G^X представляет собой OH, где атом кислорода указанного OH подвергается алкилированию подходящей молекулой с образованием определенных соединений **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)**, либо непосредственно, либо после одной или нескольких дополнительных стадий реакции (например, посредством **формулы (II)**, как описано в данном документе выше). Такие реакции алкилирования можно проводить в условиях, хорошо известных специалисту в данной области, например, с применением первичного алкилбромида (или с применением какой-либо другой уходящей группы вместо Br), с применением ненуклеофильного основания, такого как карбонат металла (например, K_2CO_3), в полярном апротонном растворителе, таком как MeCN, необязательно в присутствии соли, представляющей собой йодид металла, такой как KI.

В качестве альтернативы, как показано в экспериментальном разделе далее в данном документе, соединение **формулы (III)**, где G^X представляет собой $-NH(R^G)$ [где R^G представляет собой H или C_{1-3} -алкил (например, Me)], можно применять как промежуточное соединение для получения соединений **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)** посредством химической реакции восстановительного аминирования с применением подходящего соединения, содержащего альдегидную группу.

В качестве альтернативы, как показано в экспериментальном разделе далее в данном документе, соединение **формулы (III)**, где G^X представляет собой бром, можно ввести в реакцию сочетания с соединением, представляющим собой вторичный амин, с получением определенных соединений **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)**, либо непосредственно, либо после одной или нескольких дополнительных стадий реакции (например, посредством **формулы (II)**, как описано в данном документе выше). Подобным образом, соединения **формулы (III)**, где G^X представляет собой хлор или трифторметансульфонат, также можно применять в реакции сочетания с подходящим вторичным амином с получением некоторых соединений **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)**. Такое сочетание можно проводить в условиях сочетания на основе палладия (например, с применением 'Ruphos Pd G3' и 'Ruphos') в присутствии основания и безводного растворителя, такого как 1,4-диоксан, в инертной атмосфере или путем нагревания с CuI в присутствии основания, такого как K_3PO_4 , в полярном растворителе, таком как DMSO. В качестве альтернативы, как показано также в экспериментальном разделе в данном документе, соединение **формулы (III)**, где G^X представляет собой бром, можно ввести в реакцию сочетания с подходящим спиртом с образованием определенных соединений **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)**, либо непосредственно, либо после одной или нескольких дополнительных стадий реакции (например, посредством **формулы (II)**, как описано в данном документе выше). Такое сочетание можно проводить с

применением реагента на основе палладия, такого как 'Rockphos Pd G3', в присутствии основания, такого как Cs_2CO_3 , в растворителе, таком как толуол.

Соответственно, соединения **формулы (III)** и их соли могут быть применимы как промежуточные соединения в синтезе определенных соединений **формулы (I)**, или соединений PROTAC **формулы (Ia)**, или соединений **формулы (II)** и, соответственно, такие промежуточные соединения обеспечивают дополнительный аспект настоящего изобретения.

Следовательно, в дополнительном аспекте предусмотрено соединение **формулы (III)**, как показано выше, или его соль, где

G^{X} представляет собой OH, Cl, Br, трифторметансульфонат или $-\text{NH}(\text{R}^{\text{G}})$, где R^{G} представляет собой H или C_{1-3} -алкил; и

R^1 , p, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , n, m, Q, R^{2a} , R^{2b} , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , R^3 и q могут принимать любое из значений, раскрытых в данном документе для каждой из таких групп/переменных соответственно.

G^{X} представляет собой OH, Cl, Br, трифторметансульфонат или $-\text{NH}(\text{R}^{\text{G}})$, где R^{G} представляет собой C_{1-3} -алкил (например, Me).

В одном варианте осуществления G^{X} представляет собой OH, Br, трифторметансульфонат или $-\text{NH}(\text{R}^{\text{G}})$, где R^{G} представляет собой C_{1-3} -алкил (например, Me).

В одном варианте осуществления G^{X} представляет собой OH, Br или $-\text{NH}(\text{R}^{\text{G}})$, где R^{G} представляет собой C_{1-3} -алкил (например, Me).

В одном варианте осуществления G^{X} представляет собой OH или Br.

В одном варианте осуществления G^{X} представляет собой OH.

В одном варианте осуществления G^{X} представляет собой Br.

В одном варианте осуществления G^{X} представляет собой Cl.

В одном варианте осуществления G^{X} представляет собой трифторметансульфонат.

В одном варианте осуществления G^{X} представляет собой $-\text{NH}(\text{R}^{\text{G}})$, где R^{G} представляет собой H или C_{1-3} -алкил.

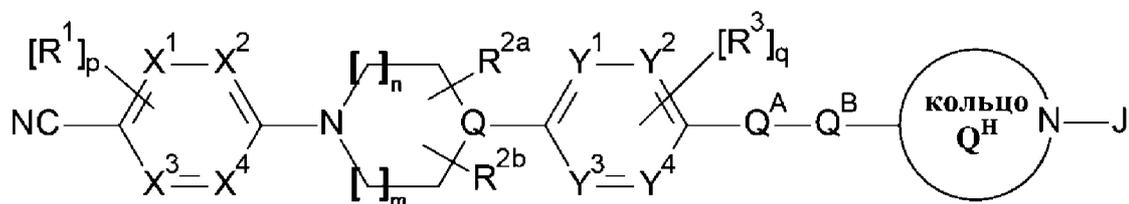
В одном варианте осуществления G^{X} представляет собой $-\text{NH}(\text{R}^{\text{G}})$, где R^{G} представляет собой C_{1-3} -алкил.

В одном варианте осуществления G^{X} представляет собой $-\text{NH}(\text{Me})$.

В дополнительных вариантах осуществления настоящего изобретения **формула (III)** может представлять собой $\text{L}^{\text{X}}-\text{G}^{\text{X}}$, где L^{X} может представлять собой любую из групп (1) - (28) или (1) - (39), перечисленных в данном документе выше, связанных с **формулой**

(Ia); и где G^X может принимать любое(-ые) значение(-я), раскрытое(-ые) в данном документе для G^X .

Как продемонстрировано в экспериментальном разделе далее в данном документе, некоторые соединения **формулы (I)** и PROTAC **формулы (Ia)** можно получить с применением промежуточного соединения **формулы (IV)**,



(IV),

или его соли, как дополнительно определено ниже. Например, соединение **формулы (IV)** или его соль, где **J** представляет собой H (т. е. соединение, представляющее собой вторичный амин), можно ввести в реакцию сочетания с дополнительным химическим фрагментом с применением химической реакции, хорошо известной специалисту в данной области и проиллюстрированной на примере в экспериментальном разделе далее в данном документе, с получением соединения **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)**, либо непосредственно, либо после одной или нескольких дополнительных стадий реакции.

В свою очередь, такое соединение **формулы (IV)**, где **J** представляет собой H, можно легко получить посредством удаления защитной группы у *N*-защищенной формы вышеуказанного аминного соединения. Соответственно, соединения **формулы (IV)**, где **J** представляет собой H, можно легко получить с применением соединения **формулы (IV)**, где **J** представляет собой PG^2 , при этом PG^2 представляет собой защитную группу для атома азота (например, C_{1-6} -алкоксикарбонильная группа, такая как *трет*-бутоксикарбонил). Следовательно, соединения **формулы (IV)**, где **J** представляет собой PG^2 , являются промежуточными соединениями, применимыми в получении соединения **формулы (I)** и PROTAC **формулы (Ia)**, и обеспечивают дополнительный аспект настоящего изобретения.

Следовательно, в дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрены соединения **формулы (IV)**, как изображено выше, или его соль, где

J представляет собой H или PG^2 , где PG^2 представляет собой защитную группу для атомов азота (например, *трет*-бутоксикарбонильную группу);

Q^A представляет собой $-G-Q^H-$ или $-G-(C_{1-5}\text{алкилен})-$;

G представляет собой прямую связь, $-CH_2-$, $-O-$ или $-N(R^G)-$, где R^G представляет собой H или C_{1-3} алкил;

Q^B представляет собой прямую связь, $-Q^{B1}-Q^{B2}-Q^{B3}-$ или C_{1-3} -алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими F (например, 1 или 2); где

каждый из Q^{B1} и Q^{B3} независимо представляет собой прямую связь или C_{1-2} -алкилен;

Q^{B2} представляет собой Q^H , $-O-CH_2CH_2-O-$, $-O-$ или $-N(R^J)-$, где R^J представляет собой H или C_{1-3} -алкил;

и каждый Q^H (в том числе “**кольцо Q^H** ”, присоединенное к J) независимо представляет собой 4-12-членную азотсодержащую насыщенную или частично ненасыщенную гетероциклическую группу;

где значения Q^A , Q^B и **кольца Q^H** выбраны так, что **формула (IV)** не содержит ни одной из N-N- или N-O-связей;

и где R^1 , p, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , n, m, R^{2a} , R^{2b} , Q, Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , R^3 и q могут принимать любое из значений, определенных в данном документе для каждой из таких групп/переменных соответственно.

В одном варианте осуществления каждый Q^H (в том числе “**кольцо Q^H** ”, присоединенное к J) независимо представляет собой 4-12-членную азотсодержащую насыщенную гетероциклическую группу.

В одном варианте осуществления **кольцо Q^H** представляет собой пиперидин-1,4-диил или пиперазин-1,4-диил.

В одном варианте осуществления J представляет собой H.

В одном варианте осуществления J представляет собой PG^2 .

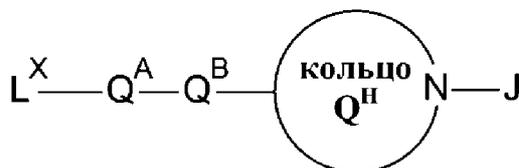
В одном варианте осуществления PG^2 представляет собой C_{1-6} -алкоксикарбонил.

В одном варианте осуществления PG^2 представляет собой *трет*-бутоксикарбонил.

В одном варианте осуществления, где PG^2 представляет собой C_{1-6} -алкоксикарбонил (например, *трет*-бутоксикарбонил), элемент ‘и их соли’ исключен из пункта формулы изобретения.

В дополнительных вариантах осуществления соединение **формулы (IV)** может принимать любую комбинацию альтернативных значений, указанных в отношении Q^A , Q^B и Q^H в любом другом контексте, варианте осуществления, аспекте или пункте формулы изобретения, находящихся в данном документе.

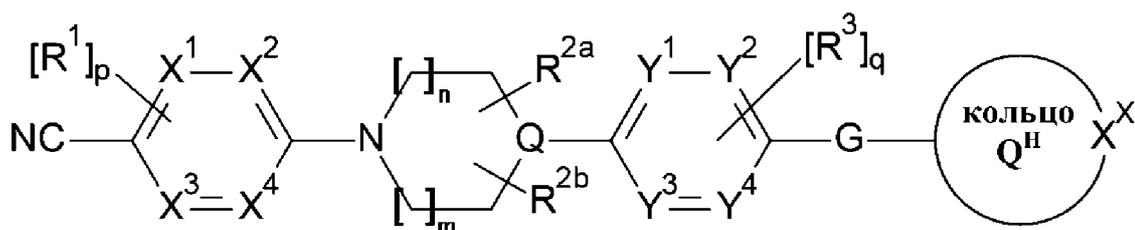
В дополнительных вариантах осуществления настоящего изобретения **формула (IV)** может представлять собой **формулу (IVa)**,



(IVa),

где L^X может представлять собой любую из групп (1) - (28) или (1) - (39), перечисленных в данном документе выше, связанных с **формулой (Ia)**; и где Q^A , Q^B , Q^H и J могут принимать любое из значений, раскрытых в данном документе для каждой из указанных групп соответственно.

Как также продемонстрировано в экспериментальном разделе далее в данном документе, некоторые соединения **формулы (I)** и PROTAC **формулы (Ia)** можно получить с применением промежуточного соединения **формулы (V)**,



(V),

или его соли, где

X^X представляет собой N, замещенный с помощью J , где J представляет собой H;

G представляет собой прямую связь, $-CH_2-$, $-O-$ или $-N(R^G)-$, где R^G представляет собой H или C_{1-3} -алкил;

кольцо Q^H представляет собой 4-12-членную азотсодержащую насыщенную или частично ненасыщенную гетероциклическую группу;

где значения G и **кольца Q^H** выбраны так, что **формула (V)** не содержит ни одной из N-N- или N-O-связей;

и где R^1 , p , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , n , m , R^{2a} , R^{2b} , Q , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , R^3 и q могут принимать любое из значений, определенных в данном документе для каждой из таких групп/переменных соответственно.

Такое соединение **формулы (V)** можно преобразовать в соединение **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)** посредством восстановительного аминирования или алкилирования или другой химической реакции сочетания, известной специалисту в данной области, с получением соединения **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)**, либо непосредственно, либо после одной или нескольких дополнительных стадий.

В свою очередь, как показано в экспериментальном разделе далее в данном документе, такое соединение **формулы (V)** или его соль можно легко получить посредством удаления защитной группы у соответствующего N -защищенного соединения. Такая N -защищенная форма может представлять собой ВОС-защищенную форму (т. е. *tert*-бутоксикарбонил), или можно применять другую N -защитную группу, известную специалисту в данной

области. Соответственно, такие *N*-защищенные соединения также являются применимыми промежуточными соединениями в получении соединений **формулы (I)** и PROTAC **формулы (Ia)** и обеспечивают дополнительный аспект настоящего изобретения.

Соответственно, один аспект настоящего изобретения предусматривает соединение **формулы (V)** или его соль, как описано выше, за исключением того, что X^X представляет собой *N*, замещенный с помощью *J*, где *J* представляет собой PG^3 , и PG^3 представляет собой защитную группу. В одном варианте осуществления PG^3 представляет собой *C*₁-алкоксикарбонил. В одном варианте осуществления PG^3 представляет собой *трет*-бутоксикарбонил. В одном варианте осуществления, где PG^3 представляет собой *C*₁-алкоксикарбонил (например, *трет*-бутоксикарбонил), элемент 'и их соли' исключен из пункта формулы изобретения.

Другие соединения **формулы (I)** и PROTAC **формулы (Ia)** и их соли можно получить из промежуточного соединения **формулы (V)** или его соли, как описано выше, за исключением того, что X^X представляет собой $C=O$. Такое промежуточное соединение можно преобразовать в соединение **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)** посредством химической реакции восстановительного аминирования с применением подходящего соединения, содержащего аминогруппу, с применением условий восстановительного аминирования, которые хорошо известны специалисту в данной области, либо непосредственно, либо посредством одной или нескольких дополнительных стадий синтеза.

В свою очередь, как продемонстрировано в экспериментальном разделе далее в данном документе, такие соединения **формулы (V)**, где X^X представляет собой $C=O$, можно легко получить из соответствующего соединения, где кетон защищен/замаскирован как кеталь. Соответственно, такие кетальные соединения и их соли являются промежуточными соединениями, применимыми в получении соединения **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)**, и обеспечивают дополнительный аспект настоящего изобретения.

Соответственно, такое кетальное соединение может быть представлено как соединение **формулы (V)** или его соль, как описано выше, за исключением того, что X^X представляет собой *C*, замещенный с помощью R^{U1} и R^{U2} ; где каждый из R^{U1} и R^{U2} представляет собой *C*₁-алкокси; или R^{U1} и R^{U2} вместе представляют собой $-O-(CH_2)_u-O-$, где *u* равняется 2 или 3.

Следовательно, в дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрены соединения **формулы (V)**, как изображено выше, или его соль, где

X^X выбран из

(i) N, замещенного с помощью J, где J представляет собой H или PG³, где PG³ представляет собой защитную группу; и

(ii) C, замещенного с помощью оксо или с помощью R^{U1} и R^{U2}; где каждый из R^{U1} и R^{U2} представляет собой C₁₋₆-алкокси; или R^{U1} и R^{U2} вместе представляют собой –O-(CH₂)_u-O-, где u равняется 2 или 3;

G представляет собой прямую связь, -CH₂-, -O- или -N(R^G)-, где R^G представляет собой H или C₁₋₃-алкил;

кольцо Q^H представляет собой 4-12-членную азотсодержащую насыщенную или частично ненасыщенную гетероциклическую группу;

и значения G и кольца Q^H выбраны так, что формула (V) не содержит ни одной из N-N- или N-O-связей;

и где R¹, p, X¹, X², X³, X⁴, n, m, R^{2a}, R^{2b}, Q, Y¹, Y², Y³, Y⁴, R³ и q могут принимать любое из значений, определенных в данном документе для каждой из таких групп/переменных соответственно.

В одном варианте осуществления J представляет собой H.

В одном варианте осуществления J представляет собой PG³.

В одном варианте осуществления PG³ представляет собой C₁₋₆-алкоксикарбонил.

В одном варианте осуществления PG³ представляет собой *трет*-бутоксикарбонил.

В одном варианте осуществления X^X представляет собой C=O.

В одном варианте осуществления X^X представляет собой C, замещенный с помощью R^{U1} и R^{U2}; где каждый из R^{U1} и R^{U2} представляет собой C₁₋₆-алкокси.

В одном варианте осуществления X^X представляет собой C, замещенный с помощью R^{U1} и R^{U2}; где R^{U1} и R^{U2} вместе представляют собой –O-(CH₂)_u-O-, где u равняется 2 или 3 (например, u = 2).

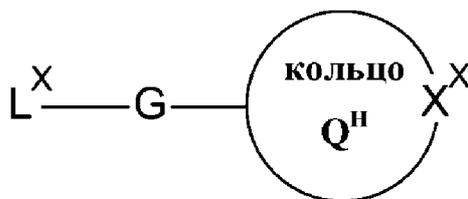
В одном варианте осуществления G представляет собой прямую связь или –O–.

В одном варианте осуществления кольцо Q^H представляет собой 4-12-членную азотсодержащую насыщенную гетероциклическую группу.

Значения кольца Q^H могут принимать любое из значений, указанных в данном документе для Q^H.

В одном варианте осуществления кольцо Q^H представляет собой пиперидиновое кольцо, пиперазиновое кольцо, 9-азаспиро[5.5]ундекановое кольцо или 3,9-диазаспиро[5.5]ундекановое кольцо.

В дополнительных вариантах осуществления настоящего изобретения формула (V) может представлять собой формулу (Va),



(Va),

где L^X может представлять собой любую из групп (1) - (28) или (1) - (39), перечисленных в данном документе выше, связанных с **формулой (Ia)**; и где **G**, **кольцо Q^H** и **X^X** могут принимать любое из значений, раскрытых в данном документе для каждой из указанных групп соответственно.

В дополнение к способам, описанным выше, соединения **формул (I), (II), (III), (IV) и (V)** и соединения PROTAC, в том числе **формулы (Ia)**, можно получить в соответствии с общими процедурами и химическими преобразованиями, продемонстрированными в экспериментальном разделе далее в данном документе, и с применением стандартных процедур и навыков, известных специалисту в области химии.

В дополнительных вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрено(-ы) соединение(-я) или его(их) соли, где указанное(-ые) соединение(-я) выбрано(-ы) из одного или нескольких "**промежуточных соединений**", перечисленных далее в данном документе в экспериментальном разделе.

Следует понимать, что соединение, являющееся **промежуточным соединением** из перечня далее в данном документе, относится к указанному в заголовке химическому названию из перечня в экспериментальном разделе и никоим образом не ограничивается ни способом получения, ни тем, было ли данное промежуточное соединение выделено в форме соли, а не как нейтральная молекула.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение **формулы (I)** [или соединение PROTAC, содержащее звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и (например, связанное с ним) звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в данном документе, в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение **формулы (I)** [или соединение PROTAC, содержащее звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и (например, связанное с ним) звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**] или его

фармацевтически приемлемую соль, как определено в данном документе, для применения в лечении рака.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение **формулы (I)** [или соединение PROTAC, содержащее звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и (например, связанное с ним) звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в данном документе, для применения в лечении солидной опухоли.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение **формулы (I)** [или соединение PROTAC, содержащее звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и (например, связанное с ним) звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в данном документе, для применения в лечении AR-чувствительного типа опухоли.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение **формулы (I)** [или соединение PROTAC, содержащее звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и (например, связанное с ним) звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в данном документе, для применения в лечении типов опухолей, которые содержат одну или несколько мутантных форм андрогенного рецептора.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение **формулы (I)** [или соединение PROTAC, содержащее звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и (например, связанное с ним) звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в данном документе, для применения в лечении рака предстательной железы (например, CRPC, например, метастатического CRPC).

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение **формулы (I)** [или соединение PROTAC, содержащее звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и (например, связанное с ним) звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в данном документе, для применения в лечении AR-мутированного рака.

В любом варианте осуществления, аспекте или пункте формулы изобретения в данном документе, в котором “рак” упоминается без дополнительной конкретизации, могут быть предусмотрены дополнительные варианты осуществления, аспекты или пункты формулы изобретения, где указанный рак представляет собой (или включает) AR+ рак молочной железы.

Композиции могут быть представлены в форме, подходящей для перорального применения (например, в виде таблеток, пастилок, твердых или мягких капсул, водных или масляных суспензий, эмульсий, диспергируемых порошков или гранул, сиропов или настоек) или для парентерального введения (например, в виде стерильного водного или масляного раствора для внутривенного, подкожного или внутримышечного введения доз). Композиции можно получать с помощью традиционных процедур с применением традиционных фармацевтических вспомогательных веществ, которые хорошо известны из уровня техники. Таким образом, композиции, предназначенные для перорального применения, могут содержать, например, один или несколько красителей, подсластителей, ароматизаторов и/или консервантов.

Для получения дополнительной информации о составах читателю следует ссылаться на главу 25.2 тома 5 *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; председатель редакционного совета), Pergamon Press 1990.

Количество активного ингредиента, что объединяют с одним или несколькими вспомогательными веществами с получением единичной лекарственной формы, будет неизбежно варьироваться в зависимости от подвергаемого лечению реципиента и конкретного пути введения.

Величина дозы соединений по настоящему изобретению для терапевтических или профилактических целей будет, естественно, варьироваться в зависимости от природы и тяжести болезненного состояния, возраста и пола животного или пациента и пути введения согласно хорошо известным принципам медицины.

Как объяснялось в данном документе выше, соединения по настоящему изобретению могут представлять ценность в качестве противоопухолевых средств, в частности, в качестве селективных ингибиторов пролиферации, выживания, подвижности, диссеминации и инвазивности раковых клеток млекопитающих, приводящих к подавлению роста и выживаемости опухолей и к подавлению роста метастатических опухолей. В частности, соединения по настоящему изобретению могут представлять ценность в качестве антипролиферативных и антиинвазивных средств при сдерживании развития и/или лечении заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли.

Соответственно, соединения по настоящему изобретению могут быть применимы в предупреждении или лечении тех видов опухолей, которые чувствительны к разрушению андрогенного рецептора и которые участвуют в стадиях передачи сигналов, обуславливающих пролиферацию и выживание опухолевых клеток, а также способность к миграции и инвазивность метастазирующих опухолевых клеток. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут быть применимы в предупреждении или лечении тех видов опухолей, которые могут быть излечены за счет разрушения андрогенных рецепторов, т. е. соединения можно применять для обеспечения разрушающего эффекта в отношении андрогенных рецепторов у теплокровного животного, нуждающегося в таком лечении.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрены соединения **формулы (I)** [или соединение PROTAC, содержащее звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и (например, связанное с ним) звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемая соль, как определено в данном документе, для применения в качестве лекарственного препарата.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрены соединения **формулы (I)** [или соединение PROTAC, содержащее звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и (например, связанное с ним) звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемая соль, как определено в данном документе, для применения в терапии.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрены соединения **формулы (I)** [или соединение PROTAC, содержащее звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и (например, связанное с ним) звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемая соль, как определено в данном документе, для применения в способе лечения организма человека или животного с помощью терапии.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрены соединения **формулы (I)** [или соединения PROTAC, содержащего звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и (например, связанное с ним) звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемая соль, как определено в данном документе, для применения в обеспечении антипролиферативного эффекта (например, у теплокровного животного, такого как человек).

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрено применение соединения **формулы (I)** [или соединения PROTAC, содержащего звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и (например, связанное с ним) звено,

связывающее AR, **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе, для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для обеспечения антипролиферативного эффекта (например, у теплокровного животного, такого как человек).

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрен способ обеспечения антипролиферативного эффекта у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком эффекте, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения **формулы (I)** [или соединения PROTAC, содержащего звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и (например, связанное с ним) звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрены соединение **формулы (I)** [или соединение PROTAC, содержащее звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и (например, связанное с ним) звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемая соль, как определено в данном документе, для применения в качестве антиинвазивного средства при сдерживании развития и/или лечении заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли (например, у теплокровного животного, такого как человек).

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрено применение соединения **формулы (I)** [или соединения PROTAC, содержащего звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и (например, связанное с ним) звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе, для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для применения в качестве антиинвазивного средства при сдерживании распространения и/или лечении заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли (например, у теплокровного животного, такого как человек).

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрен способ обеспечения антиинвазивного эффекта путем сдерживания распространения и/или лечения заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли, у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком эффекте, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения **формулы (I)** [или соединения PROTAC, содержащего звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и (например, связанное с ним) звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрены соединение **формулы (I)** [или соединение PROTAC, содержащее звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и (например, связанное с ним) звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемая соль, как определено в данном документе, для применения в предупреждении или лечении рака (например, у теплокровного животного, такого как человек).

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрено применение соединения **формулы (I)** [или соединения PROTAC, содержащего звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и (например, связанное с ним) звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе, для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для предупреждения или лечения рака (например, у теплокровного животного, такого как человек).

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрен способ предупреждения или лечения рака у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения **формулы (I)** [или соединения PROTAC, содержащего звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и (например, связанное с ним) звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрены соединение **формулы (I)** [или соединение PROTAC, содержащее звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и (например, связанное с ним) звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемая соль, как определено в данном документе, для применения в предупреждении или лечении солидной(-ых) опухоли(-ей) (например, у теплокровного животного, такого как человек).

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрено применение соединения **формулы (I)** [или соединения PROTAC, содержащего звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и (например, связанное с ним) звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе, для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для предупреждения или лечения солидной(-ых) опухоли(-ей) (например, у теплокровного животного, такого как человек).

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрен способ предупреждения или лечения солидной(-ых) опухоли(-ей) у теплокровного

животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения **формулы (I)** [или соединения PROTAC, содержащего звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и (например, связанное с ним) звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрены соединение **формулы (I)** [или соединение PROTAC, содержащее звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и (например, связанное с ним) звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемая соль, как определено в данном документе, для применения в предупреждении или лечении типов опухолей, которые чувствительны к разрушению андрогенных рецепторов.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрено применение соединения **формулы (I)** [или соединения PROTAC, содержащего звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и (например, связанное с ним) звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе, для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для предупреждения или лечения тех типов опухолей, которые чувствительны к разрушению андрогенных рецепторов.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрен способ предупреждения или лечения тех типов опухолей, которые чувствительны к разрушению андрогенных рецепторов, у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения **формулы (I)** [или соединения PROTAC, содержащего звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и (например, связанное с ним) звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе.

Как объяснялось в данном документе выше, типы опухолей, которые чувствительны к разрушению андрогенных рецепторов, включают рак предстательной железы (например, кастрационно-резистентный рак предстательной железы (CRPC), например, метастатический CRPC).

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрены соединение **формулы (I)** [или соединение PROTAC, содержащее звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и (например, связанное с ним) звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемая соль, как определено в данном

документе, для применения в обеспечении разрушающего эффекта в отношении андрогенных рецепторов (например, у теплокровного животного, такого как человек).

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрено применение соединения **формулы (I)** [или соединения PROTAC, содержащего звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и (например, связанное с ним) звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе, для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для обеспечения разрушающего эффекта в отношении андрогенных рецепторов (например, у теплокровного животного, такого как человек).

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрен способ обеспечения разрушающего эффекта в отношении андрогенных рецепторов у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком эффекте, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения **формулы (I)** [или соединения PROTAC, содержащего звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и (например, связанное с ним) звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрены соединение **формулы (I)** [или соединение PROTAC, содержащее звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и (например, связанное с ним) звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемая соль, как определено в данном документе, для применения в обеспечении селективного разрушающего эффекта в отношении андрогенных рецепторов (например, у теплокровного животного, такого как человек).

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрено применение соединения **формулы (I)** [или соединения PROTAC, содержащего звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и (например, связанное с ним) звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе, для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для обеспечения селективного разрушающего эффекта в отношении андрогенных рецепторов (например, у теплокровного животного, такого как человек).

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрен способ обеспечения селективного разрушающего эффекта в отношении андрогенных рецепторов у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком эффекте, который включает введение эффективного количества соединения **формулы (I)**

[или соединения PROTAC, содержащего звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и (например, связанное с ним) звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрены соединение **формулы (I)** [или соединение PROTAC, содержащее звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и (например, связанное с ним) звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемая соль, как определено в данном документе, для применения в лечении типов опухолей, которые содержат мутации андрогенных рецепторов.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрено применение соединения **формулы (I)** [или соединения PROTAC, содержащего звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и (например, связанное с ним) звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе, для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для предупреждения или лечения тех типов опухолей, которые содержат мутации андрогенных рецепторов.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрен способ предупреждения или лечения тех типов опухолей, которые содержат мутации андрогенных рецепторов, у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком предупреждении или лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения **формулы (I)** [или соединения PROTAC, содержащего звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и (например, связанное с ним) звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе.

Как указано выше, типы опухолей, содержащие, как известно, мутации андрогенных рецепторов, включают опухоли предстательной железы и, следовательно, рак предстательной железы, кастрационно-резистентный рак предстательной железы (CRPC) и метастатический (CRPC).

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрены соединение **формулы (I)** [или соединение PROTAC, содержащее звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и (например, связанное с ним) звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемая соль, как определено в данном документе, для применения в лечении рака предстательной железы (например, кастрационно-резистентного рака предстательной железы (CRPC), например, метастатического CRPC).

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрено применение соединения **формулы (I)** [или соединения PROTAC, содержащего звено, связывающее убиквитинлигазу E3 cereblon, и (например, связанное с ним) звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе, для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения рака предстательной железы (например, кастрационно-резистентного рака предстательной железы (CRPC), например, метастатического CRPC).

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрен способ лечения рака предстательной железы (например, кастрационно-резистентного рака предстательной железы (CRPC), например, метастатического CRPC) у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения **формулы (I)** [или соединения PROTAC, содержащего звено, связывающее убиквитинлигазу E3 cereblon, и (например, связанное с ним) звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**] или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе.

В одном варианте осуществления, где упомянут рак в данном документе, указанный рак представляет собой рак предстательной железы.

В одном варианте осуществления, где упомянут рак в данном документе, указанный рак представляет собой CRPC.

В одном варианте осуществления, где упомянут рак в данном документе, указанный рак представляет собой метастатический CRPC.

Общие экспериментальные условия и сокращения

Используются следующие сокращения. AcOH = уксусная кислота; AIBN = 2,2'-азобис(2-метилпропионитрил); водн. = водный; Boc = бутоксикарбонил; Brettphos = 2-(дициклогексилфосфино)3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил; Brettphos Pd G3 = [(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат; CDI = 1,1'-карбонилдиимидазол; Davephos-Pd G3 = метансульфонато-2-дициклогексилфосфино-2-(*N,N*-диметиламино)бифенил(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II); DCM = дихлорметан; DIAD = диизопропилазодикарбоксилат; DIPEA = *N,N*-диизопропилэтиламин; Cbz = карбоксибензил; периодинан Десса-Мартина = 3-оксо-115-бензо[*d*][1,2]йодаоксол-1,1,1(3*H*)-триилтриацетат; DMF = *N,N*-диметилформамид; DMSO = диметилсульфоксид; Et₂O = диэтиловый эфир; EtOAc = этилацетат; EtOH = этанол; FSC = флэш-хроматография на силикагеле; ч. = час(ы); HPLC = высокоэффективная жидкостная хроматография; IPA = изопропиловый спирт; MeCN = ацетонитрил; MeOH = метанол; мин. = минуты;

масса/заряд = отношение массы к заряду, наблюдаемое для основного(-ых) пика(-ов) масс-спектрометрии; MTBE = метил-*трет*-бутиловый эфир; NBS = *N*-бромсукцинимид; NMP = *N*-метил-2-пирролидон; ЯМР = ядерный магнитный резонанс; Pd₂dba₃ = трис(дибензилиденацетон)дипалладий; Pd-PEPPSI-IPent^{Cl} = дихлор[1,3-бис(2,6-ди-4-гептилфенил)имидазол-2-илдиен(3-хлорпиридил)палладий(II)]; Pd-PEPPSI-IPent = дихлор[1,3-бис(2,6-ди-3-пентилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)палладий(II); Pd(dppf)₂Cl₂-DCM = комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида и дихлорметана; RockPhos Pd G3 = [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-3-метокси-6-метил-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2-аминобифенил)]-палладия(II) метансульфонат; к. т. = комнатная температура (~17-25°C); RuPhos = 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил; RuPhos Pd G3 = метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)-палладий(II); TFA = трифторуксусная кислота; THF = тетрагидрофуран; насыщ. = насыщенный; SFC = сверхкритическая флюидная хроматография; SPhos = 2-дициклогексилфосфино-2,6-диметилокси-1,1'-бифенил; XPhos = 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил.

ЯМР проводили при частоте 400 МГц в дейтерированном DMSO и при температуре 20-30°C, если не указано иное. Для данных ЯМР используются следующие стандартные сокращения: s = синглет, d = дублет, m = мультиплет, br = широкий, dd = дублет дублетов, q = квартет, dt = дублет триплетов и т. д.

Препаративная HPLC с обращенной фазой (RP HPLC) с использованием смеси элюентов с уменьшающейся полярностью (например, воды и MeCN) обычно может включать применение градиента в течение 10–20 минут со скоростью 40–50 мл в минуту от смеси растворителей 95:5 до смеси 5:95. В настоящем документе используются следующие условия для колонки и элюента.

Колонка А: колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, 5 мкм диоксид кремния, диаметр 30 мм, длина 100 мм.

Колонка В: колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, 5 мкм диоксид кремния, диаметр 19 мм, длина 150 мм.

Элюент А: смеси воды (содержащей 0,1% муравьиной кислоты) и MeCN с уменьшающейся полярностью.

Элюент В: смеси воды (содержащей 0,3% водн. муравьиной кислоты) и MeCN с уменьшающейся полярностью.

Элюент С: смеси воды (содержащей 0,1% TFA) и MeCN с уменьшающейся полярностью.

Элюент D: смеси воды (содержащей 0,1% NH₃) и MeCN с уменьшающейся полярностью.

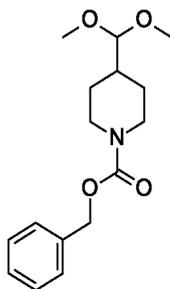
После HPLC (которая часто подразумевает присутствие муравьиной кислоты или трифторуксусной кислоты в элюенте) фракции, содержащие требуемый продукт, в некоторых случаях обрабатывали подходящим основанием в качестве части дополнительной стадии обработки, чтобы обеспечить доставку указанного в заголовке соединения в виде нейтральной молекулы, а не соли. Соответственно, если упоминается “**основная обработка А**”: фракции, содержащие требуемое соединение, концентрировали с удалением MeCN. Повышали основность полученных в основном водных фракций раствором NaHCO₃ (например, 50 мл) и экстрагировали в DCM (например, 3 × 100 мл). Объединенные органические растворы промывали солевым раствором (например, 100 мл), высушивали (например, с помощью Na₂SO₄ или MgSO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

Концентрирование: если растворы или смеси описаны как концентрированные, это обычно проводится на роторном испарителе при пониженном давлении с использованием теплой или горячей водяной бани.

Соли: если определенные соединения были получены в виде соли присоединения кислоты, например, моно-хлористоводородной соли или бис-хлористоводородной соли, стехиометрия соли предполагается на основе количества и природы основных групп в соединении и может быть не определена экспериментально, например, с помощью данных элементного анализа.

Химические названия: обычно примеры и промежуточные соединения называли с применением ACD Name, части “Structure to Name” из ChemDraw Ultra (CambridgeSoft) или Biovia Draw 2016.

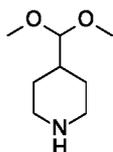
Промежуточное соединение 1a: бензил-4-(диметоксиметил)пиперидин-1-карбоксилат



4-Формил-*N*-Cbz-пиперидин (5,00 г, 20,22 ммоль) растворяли в MeOH (11 мл) при 0°C в атмосфере N₂. Затем добавляли раствор TiCl₄ (0,11 мл, 1,01 ммоль) в DCM (1,1 мл), затем через 15 мин. NEt₃ (0,338 мл, 2,43 ммоль), и полученный раствор перемешивали при к. т. в

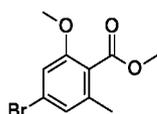
течение 0,5 ч. Затем смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и воды (20 мл) и перемешивали при к. т. в течение 0,5 ч. Слои затем разделяли, органическую часть высушивали над гидрофобной фриттой и затем концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-50% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (5,16 г, 87%) в виде бесцветного масла; ^1H ЯМР: (CDCl_3) 1,14-1,33 (2H, m), 1,63-1,82 (3H, m), 2,63-2,84 (2H, m), 3,35 (6H, s), 4,02 (1H, d), 4,13-4,3 (2H, m), 5,12 (2H, s), 7,3-7,44 (5H, m).

Промежуточное соединение 1b: 4-(диметоксиметил)пиперидин



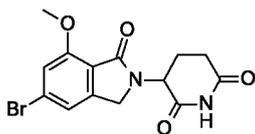
$\text{Pd}(\text{OH})_2$ (10 вес. %, 0,73 г, 0,52 ммоль) добавляли в бензил-4-(диметоксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (7,60 г, 25,9 ммоль) в MeOH (60 мл) при к. т. в атмосфере N_2 в стальном реакторе под давлением. Полученную суспензию продували с помощью N_2 , затем H_2 , и затем перемешивали при к. т. при давлении 4 атмосферы H_2 в течение 2 дней. Затем смесь фильтровали через целит и промывали с помощью MeOH (500 мл). Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (4,00 г, 97%) в виде бесцветного масла; ^1H ЯМР: (CDCl_3) 1,19-1,41 (2H, m), 1,69-1,86 (3H, m), 2,61 (2H, td), 3,15 (2H, d), 3,35 (6H, s), 4,03 (1H, d), 4,47 (1H, s).

Промежуточное соединение 1c: метил-4-бром-2-метокси-6-метилбензоат



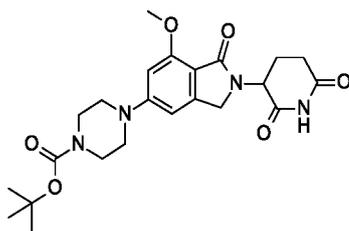
25% метанольный раствор NaOMe (512 мкл, 2,24 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору метил-4-бром-2-фтор-6-метилбензоата (527 мг, 2,13 ммоль) в DMF (10 мл) при к. т. в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. (завершение реакции в течение 1 ч.). Затем смесь охлаждали до 0°C и гасили с помощью EtOAc (20 мл) и 1 н. HCl (10 мл). Фазы разделяли и водную часть экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические растворы высушивали (MgSO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент 0-25% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,410 г, 74%) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при отстаивании; ^1H ЯМР: (CDCl_3) 2,25 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,90 (3H, s), 6,91 (1H, d), 6,98 (1H, dd).

Промежуточное соединение 1d: 3-(5-бром-7-метокси-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-дион



NBS (1,574 г, 8,84 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору метил-4-бром-2-метокси-6-метилбензоата (1,432 г, 5,53 ммоль) и AIBN (0,182 г, 1,11 ммоль) в *трет*-бутилацетате (20 мл) и смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Затем смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и промывали водой (50 мл). Органический слой пропускали через картридж для разделения фаз и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-15% EtOAc в гептане) обеспечивала получение 4-бром-2-(бромметил)-6-метоксибензоата (1,495 г, 80%) в виде желтой камеди, которая имела чистоту 70%. DIPEA (1,654 мл, 9,29 ммоль) добавляли одной порцией к перемешиваемому раствору метил-4-бром-2-(бромметил)-6-метоксибензоата (1,495 г, 3,10 ммоль) и гидрохлорида 3-аминопиперидин-2,6-диона (0,510 г, 3,10 ммоль) в MeCN (20 мл) при к. т. в атмосфере воздуха. Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали до 0°C и твердое вещество собирали путем фильтрации. Твердое вещество промывали с помощью MeCN (50 мл) и Et₂O (50 мл) и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,761 г, 39% за 2 стадии) в виде лилового твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,97 (1H, dtd), 2,34 (1H, qd), 2,54-2,63 (1H, m), 2,90 (1H, ddd), 3,90 (3H, s), 4,25 (1H, d), 4,38 (1H, d), 5,02 (1H, dd), 7,26 (1H, d), 7,39 (1H, d), 10,94 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 355,0.

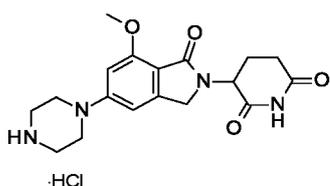
Промежуточное соединение 1e: *трет*-бутил-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-карбоксилат



Pd-PEPPSI-Инепт^{Cl} (0,380 г, 0,39 ммоль) добавляли в *трет*-бутилпиперазин-1-карбоксилат (2,183 г, 11,72 ммоль), Cs₂CO₃ (3,82 г, 11,72 ммоль) и 3-(5-бром-7-метокси-1-оксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)-пиперидин-2,6-дион (1,38 г, 3,91 ммоль) в дегазированном 1,4-диоксане (39 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 6 ч. Затем смесь разбавляли с помощью DCM (100 мл) и последовательно промывали с помощью 5% AcOH в воде (100 мл), воды (100 мл), насыщ. NaHCO₃ (100 мл) и насыщ. солевого раствора (100 мл). Органический слой высушивали (MgSO₄) и концентрировали. Растирание с EtOAc (40 мл) и промывание с

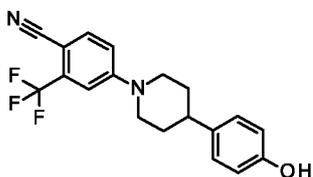
помощью Et₂O (50 мл) обеспечивали получение твердого вещества, которое собирали путем фильтрации и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1,154 г, 64%) в виде темно-серого порошка; ¹H ЯМР: 1,43 (9H, s), 1,79-1,97 (1H, m), 2,28 (1H, dd), 2,53-2,62 (1H, m), 2,76-2,94 (1H, m), 3,32 (4H, s), 3,41-3,54 (4H, m), 3,85 (3H, s), 4,12 (1H, d), 4,24 (1H, d), 4,95 (1H, dd), 6,51 (1H, d), 6,62 (1H, s), 10,87 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 459,2.

Промежуточное соединение 1f: 3-[7-метокси-1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион



4 М HCl в 1,4-диоксане (2 мл, 8,00 ммоль) добавляли одной порцией в *трет*-бутил-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-карбоксилат (107 мг, 0,19 ммоль) при к. т. в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 дня, затем разбавляли с помощью Et₂O (20 мл). Полученную смесь фильтровали и твердое вещество промывали с помощью Et₂O (20 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде хлористоводородной соли (0,080 г, 100%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,93 (1H, dd), 2,25-2,4 (1H, m), 2,57 (1H, d), 2,89 (1H, s), 3,19 (4H, s), 3,59 (4H, s), 3,86 (3H, s), 4,14 (1H, d), 4,26 (1H, d), 4,97 (1H, dd), 6,49-6,6 (1H, m), 6,68 (1H, s), 9,55 (2H, s), 10,89 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 359,2.

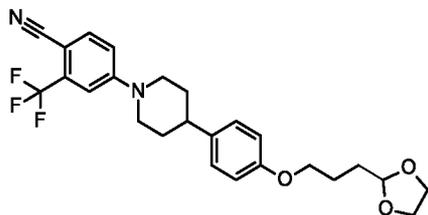
Промежуточное соединение 1g: 4-(4-(4-гидроксифенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



DIPEA (6,93 мл, 39,66 ммоль), 4-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил (5,00 г, 26,44 ммоль) и 4-(пиперидин-4-ил)фенол (4,69 г, 26,44 ммоль) перемешивали в DMSO (10 мл) при 50°C в течение 18 ч. Затем смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой (150 мл) и затем перемешивали в течение 18 ч. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали с помощью Et₂O (50 мл) и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (5,65 г, 62%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР: (CDCl₃) 1,75 (2H, qd), 1,88-2 (2H, m), 2,73 (1H, tt), 3,06 (2H, td), 3,98-4,1

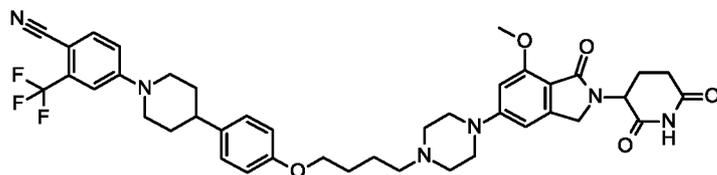
(2H, m), 4,78 (1H, s), 6,76-6,83 (2H, m), 6,99 (1H, dd), 7,06-7,12 (2H, m), 7,16 (1H, d), 7,62 (1H, d); *масса/заряд*: $ES^+ [M+H]^+ = 347,0$.

Промежуточное соединение 1h: 4-(4-(4-(3-(1,3-диоксолан-2-ил)пропокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



2-(3-Хлорпропил)-1,3-диоксолан (2,57 мл, 19,49 ммоль) добавляли одной порцией в 4-(4-(4-гидроксифенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (3,75 г, 10,83 ммоль), K_2CO_3 (3,74 г, 27,07 ммоль) и KI (4,49 г, 27,07 ммоль) в MeCN (100 мл) при к. т. в атмосфере воздуха. Полученную суспензию перемешивали при 90°C в течение 2 дней. Затем смесь охлаждали до к. т., фильтровали и промывали с помощью DCM (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток разбавляли с помощью EtOAc (300 мл), промывали водой (100 мл), затем насыщ. соевым раствором (100 мл), высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент 0-5% MeOH в DCM) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (3,10 г, 62%) в виде желтого твердого вещества; 1H ЯМР: ($CDCl_3$) 1,56-1,67 (2H, m), 1,71 (2H, ddd), 1,74-1,82 (2H, m), 1,85 (2H, d), 2,77 (1H, ddd), 3-3,1 (2H, m), 3,75-3,82 (2H, m), 3,85-3,92 (2H, m), 3,95 (2H, q), 4,17 (2H, d), 4,85 (1H, t), 6,79-6,9 (2H, m), 7,15 (2H, d), 7,23-7,38 (2H, m), 7,81 (1H, d); *масса/заряд*: $ES^+ [M+H]^+ = 461,3$.

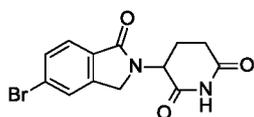
Пример 1: 4-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил]-пиперазин-1-ил}бутокси)фенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



4-(4-(4-(3-(1,3-Диоксолан-2-ил)пропокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (178 мг, 0,39 ммоль) и *трет*-бутил-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил]пиперазин-1-карбоксилат (177 мг, 0,39 ммоль) перемешивали в муравьиной кислоте (0,5 мл) и 1,4-диоксане (0,5 мл) при 40°C в течение 18 ч. Затем смесь концентрировали и остаток повторно растворяли в IPA (2 мл) и DCM (2 мл) при к. т. в атмосфере воздуха.

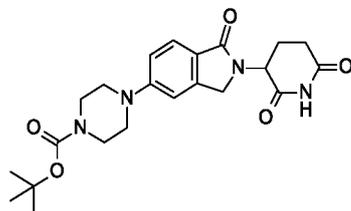
NaBH(OAc)₃ (164 мг, 0,77 ммоль) добавляли одной порцией через 10 мин. Полученную темную суспензию перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и затем концентрировали. Очистка с помощью препаративной HPLC (колонка А, элюент А) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли (70 мг, 23%) в виде сухой пленки; ¹H ЯМР: (CDCl₃) 1,54-1,68 (4H, m), 1,74 (2H, q), 1,84 (2H, d), 1,92 (1H, dd), 2,28 (1H, dd), 2,39 (2H, t), 2,54-2,62 (2H, m), 2,76 (1H, td), 2,89 (1H, ddd), 3,04 (2H, t), 3,2-3,38 (6H, m), 3,47 (1H, s), 3,84 (3H, s), 3,97 (2H, t), 4,07-4,29 (4H, m), 4,96 (1H, dd), 6,48 (1H, d), 6,60 (1H, s), 6,81-6,94 (2H, m), 7,16 (2H, d), 7,27 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,81 (1H, d), 8,16 (2H, s), 10,88 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 759,4.

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



DIPEA (25 мл, 143,52 ммоль) добавляли в метил-4-бром-2-(бромметил)бензоат (14,65 г, 47,57 ммоль) и хлористоводородную соль 3-аминопиперидин-2,6-диона (11,74 г, 71,35 ммоль) в MeCN (200 мл) в атмосфере N₂. Полученную суспензию перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до к. т. и фильтровали. Полученное твердое вещество промывали с помощью MeCN (60 мл), MeCN:Et₂O (50 мл [2:3]) и Et₂O (2 × 50 мл) с получением указанного в заголовке соединения (13,10 г, 85%) в виде темно-синего твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,95-2,08 (1H, m), 2,34-2,46 (1H, m), 2,57-2,65 (1H, m), 2,91 (1H, ddd), 4,35 (1H, d), 4,48 (1H, d), 5,11 (1H, dd), 7,67 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 7,83-7,96 (1H, m), 10,98 (1H, s). *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 323,0.

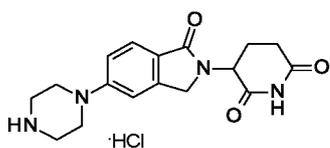
Промежуточное соединение 2b: трет-бутил-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-карбоксилат



Cs₂CO₃ (57,40 г, 176 ммоль) и Pd-PEPPSI-IPent (2,33 г, 2,94 ммоль) добавляли одной порцией в дегазированный раствор трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (14,22 г, 76,36 ммоль) и 3-(5-бром-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)пиперидин-2,6-диона (19,0 г, 58,74 ммоль) в 1,4-диоксане (590 мл) в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 24 ч. Затем смесь охлаждали до к. т., разбавляли с

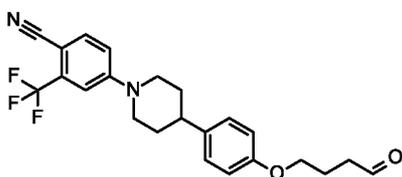
помощью DCM (1 л) и последовательно промывали с помощью 5% AcOH в воде (500 мл) и солевого раствора (500 мл). Органический раствор затем высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали. Растирание с EtOAc (250 мл) обеспечивало получение твердого вещества, которое собирали путем фильтрации, промывали с помощью Et_2O (100 мл) и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (22,10 г, 88%) в виде серого твердого вещества; 1H ЯМР: 1,43 (9H, s), 1,96 (1H, d), 2,31-2,41 (1H, m), 2,59 (1H, d), 2,87 (1H, s), 3,29 (4H, d), 3,47 (4H, d), 4,22 (1H, d), 4,34 (1H, d), 5,05 (1H, dd), 7,07 (2H, d), 7,54 (1H, d), 10,92 (1H, s); *масса/заряд*: $ES^+ [M+H]^+ = 429,2$.

Промежуточное соединение 2c: 3-[1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-дион



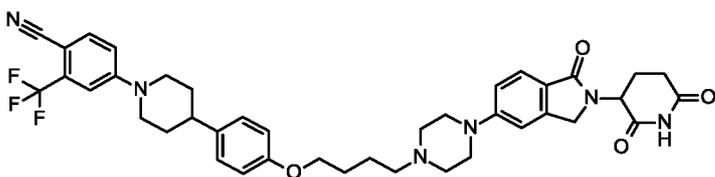
Раствор 4 М HCl в диоксане (8,75 мл, 35,0 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-карбоксилат (1,50 г, 3,50 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) при к. т. и смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли EtOAc (5 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Полученный осадок собирали путем фильтрации, промывали с помощью EtOAc (2×5 мл) и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде хлористоводородной соли (1,08 г, 85%) в виде темно-серого твердого вещества; 1H ЯМР: 1,97 (1H, dd), 2,36-2,44 (1H, m), 2,60 (1H, d), 2,84-2,99 (1H, m), 3,23 (4H, s), 3,5-3,57 (4H, m), 4,27 (1H, s), 4,34 (1H, s), 5,06 (1H, dd), 7,11-7,18 (2H, m), 7,59 (1H, d), 9,17 (2H, s), 10,93 (1H, s); *масса/заряд*: $ES^+ [M+H]^+ 329,0$.

Промежуточное соединение 2d: 4-(4-(4-(4-оксобутокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



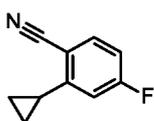
4-(4-(4-(3-(1,3-Диоксолан-2-ил)пропокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (пример 1h) (4,61 г, 10,01 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (100 мл) и муравьиной кислоте (75 мл) и смесь нагревали до $50^\circ C$ в течение 18 ч. Растворитель затем удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (применяли непосредственно на следующей стадии, предполагаемый выход 100%); *масса/заряд*: $ES^+ [M+H]^+ = 417,0$.

Пример 2: 4-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}бутокси)фенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



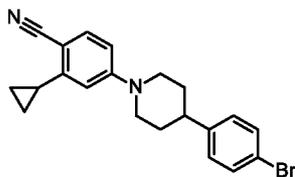
4-(4-(4-(4-Оксобутокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (4,17 г, 8,71 ммоль), хлористоводородную соль 3-[1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона (3,18 г, 8,71 ммоль) и NaOAc (2,144 г, 26,13 ммоль) растворяли в DCM (150 мл) при к. т. Полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч. при к. т., затем добавляли NaBH(OAc)₃ (3,69 г, 17,42 ммоль) и смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Затем смесь разбавляли с помощью DCM (200 мл) и промывали с помощью насыщ. NaHCO₃ (2 × 200 мл), затем насыщ. солевого раствора (200 мл). Органический раствор затем высушивали (MgSO₄) и концентрировали. Очистка с помощью препаративной HPLC (колонка А, элюент В, основная обработка А) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (820 мг, 13%); ¹H ЯМР: 1,52-1,69 (4H, m), 1,74 (2H, p), 1,84 (2H, d), 1,91-2,03 (1H, m), 2,34-2,42 (3H, m), 2,52-2,54 (4H, m), 2,59 (1H, d), 2,76 (1H, td), 2,83-2,96 (1H, m), 2,96-3,1 (2H, m), 3,27-3,29 (4H, m), 3,97 (2H, t), 4,1-4,28 (3H, m), 4,33 (1H, d), 5,05 (1H, dd), 6,78-6,9 (2H, m), 7,05 (2H, d), 7,15 (2H, d), 7,23-7,36 (2H, m), 7,52 (1H, d), 7,81 (1H, d), 10,92 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 729,5.

Промежуточное соединение 3a: 2-циклопропил-4-фторбензонитрил



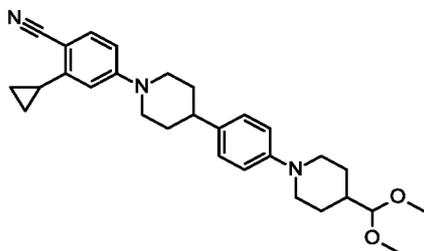
Pd(OAc)₂ (0,168 г, 0,75 ммоль) добавляли в циклопропилбороновую кислоту (0,834 г, 9,71 ммоль), 2-бром-4-фторбензонитрил (1,50 г, 7,50 ммоль), трициклогексилфосфин (0,210 г, 0,75 ммоль) и K₃PO₄ (5,57 г, 26,25 ммоль) в толуоле (20 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Затем смесь фильтровали через целит и промывали с помощью EtOAc (30 мл). Фильтрат концентрировали, и очистка с помощью FSC (градиент: 0-5% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,950 г, 79%) в виде зеленого твердого вещества; ¹H ЯМР: 0,85-0,94 (2H, m), 1,07-1,21 (2H, m), 2,13-2,25 (1H, m), 6,95-7,03 (1H, m), 7,15-7,25 (1H, m), 7,81-7,89 (1H, m).

Промежуточное соединение 3b: 4-(4-(4-бромфенил)пиперидин-1-ил)-2-

циклопропилбензонитрил

2-Циклопропил-4-фторбензонитрил (1,00 г, 6,20 ммоль) добавляли в смесь 4-(4-бромфенил)-пиперидина (1,788 г, 7,45 ммоль) и Cs₂CO₃ (6,06 г, 18,61 ммоль) в DMSO (1,5 мл) при 80°C. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч., затем охлаждали до к. т. и разбавляли водой. Затем смесь фильтровали, разбавляли с помощью EtOAc (1 л) и промывали водой (500 мл), затем насыщ. соевым раствором (500 мл). Органический слой высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-20% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (1,70 г, 72%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР: 0,79-0,93 (2H, m), 0,97-1,08 (2H, m), 1,54-1,69 (2H, m), 1,78-1,87 (2H, m), 2,02-2,13 (1H, m), 2,70-2,83 (1H, m), 2,83-2,95 (2H, m), 4,00-4,08 (2H, m), 6,47 (1H, d), 6,82-6,90 (1H, m), 7,18-7,26 (2H, m), 7,45-7,52 (3H, m); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 381,1.

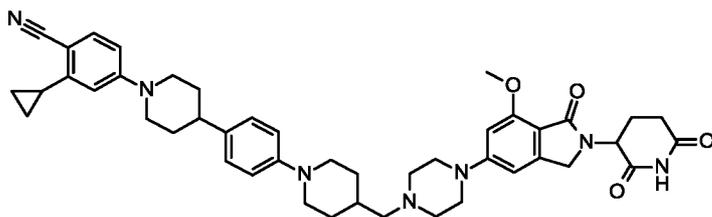
Промежуточное соединение Зс: 2-циклопропил-4-(4-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)бензонитрил



Ruphos Pd G3 (88 мг, 0,10 ммоль) и Ruphos (46 мг, 0,10 ммоль) добавляли в смесь Cs₂CO₃ (1,025 г, 3,15 ммоль), 4-(диметоксиметил)пиперидина (334 мг, 2,10 ммоль) и 4-(4-(4-бромфенил)-пиперидин-1-ил)-2-циклопропилбензонитрила (400 мг, 1,05 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. После охлаждения растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-30% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,228 г, 47%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР: 0,79-0,90 (2H, m), 0,97-1,10 (2H, m), 1,20-1,41 (2H, m), 1,50-1,74 (5H, m), 1,80 (2H, d), 1,97-2,15 (1H, m), 2,52-2,71 (3H, m), 2,81-2,95 (2H, m), 3,27 (6H, s), 3,58-3,68 (2H, m), 3,99-4,11 (3H, m), 6,46 (1H, d), 6,81-6,90 (3H, m), 7,06 (2H, d), 7,47 (1H, d); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 460,3.

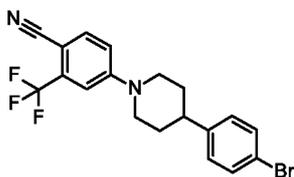
Пример 3: 2-циклопропил-4-(4-{4-[4-(4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-

1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил|пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил|фенил}пиперидин-1-ил)бензонитрил



2-Циклопропил-4-(4-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)бензонитрил (150 мг, 0,33 ммоль) и хлористоводородную соль 3-[7-метокси-1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона (130 мг, 0,33 ммоль) перемешивали в муравьиной кислоте (0,5 мл) и 1,4-диоксане (0,5 мл) при 40°C в течение 7 дней. Полученную смесь затем концентрировали и остаток растворяли в IPA (2 мл) и DCM (2 мл) при к. т. в атмосфере воздуха. Затем через 10 мин. добавляли одной порцией $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (138 мг, 0,65 ммоль) и полученную темную суспензию перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем смесь концентрировали, растворяли в DMF (3 мл) и фильтровали. Очистка с помощью препаративной HPLC (колонка A, элюент A) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли (59 мг, 24%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР: 0,8-0,88 (2H, m), 0,98-1,07 (2H, m), 1,23 (2H, q), 1,51-1,64 (2H, m), 1,67 (1H, d), 1,79-1,83 (4H, m), 1,88-1,96 (1H, m), 2,09 (1H, s), 2,23 (2H, d), 2,28-2,37 (1H, m), 2,52-2,53 (4H, m), 2,54-2,72 (4H, m), 2,82-2,95 (3H, m), 3,30-3,32 (4H, d), 3,62 (2H, d), 3,84 (3H, s), 4,02 (2H, d), 4,11 (1H, d), 4,24 (1H, d), 4,96 (1H, dd), 6,44-6,52 (2H, m), 6,61 (1H, s), 6,86 (3H, td), 7,07 (2H, d), 7,47 (1H, d), 8,15 (2H, s), 10,88 (1H, s); *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 756,7$.

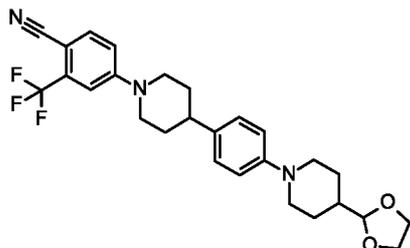
Промежуточное соединение 4a: 4-(4-(4-бромфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



Cs_2CO_3 (73,6 г, 225,95 ммоль) добавляли порциями в 4-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил (20,51 г, 108,46 ммоль) и хлористоводородную соль 4-(4-бромфенил)пиперидина (25,0 г, 90,38 ммоль) в DMSO (260 мл) при к. т. Полученную кремовую суспензию перемешивали при к. т. в течение 18 ч. и затем медленно разбавляли водой (600 мл). Полученную кремовую суспензию перемешивали при к. т. в течение 0,5 ч., затем фильтровали, промывали с помощью воды (2×25 мл) и Et_2O (50 мл). Твердое

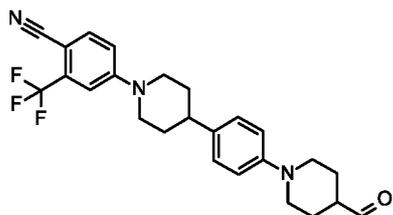
вещество высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (35,0 г, 95%) в виде кремового твердого вещества; ^1H ЯМР: 1,65 (2H, qd), 1,87 (2H, d), 2,85 (1H, tt), 3,06 (2H, td), 4,19 (2H, d), 7,22-7,26 (2H, m), 7,28 (1H, dd), 7,33 (1H, d), 7,43-7,59 (2H, m), 7,74-7,88 (1H, m).

Промежуточное соединение 4b: 4-(4-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)-бензонитрил



Безводный 1,4-диоксан (160 мл) добавляли в смесь 4-(4-(4-бромфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (10,00 г, 24,43 ммоль), 4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиперидина (4,17 г, 26,51 ммоль), RuPhos Pd G3 (1,533 г, 1,83 ммоль), RuPhos (0,855 г, 1,83 ммоль) и 2-метилпропан-2-олат натрия (7,04 г, 73,30 ммоль). Смесь дегазировали путем барботирования N_2 через смесь в течение 5 мин. и затем перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до к. т. и добавляли воду (320 мл). Образовывался осадок, который собирали путем фильтрации с получением оранжевого твердого вещества. Твердое вещество суспендировали в МТВЕ (50 мл), нагревали при 45°C в течение 0,5 ч., затем оставляли охлаждаться до к. т. и фильтровали. Твердое вещество промывали с помощью МТВЕ (2×5 мл) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (12,0 г, 100%) в виде бледно-оранжевого твердого вещества; ^1H ЯМР: 1,39 (2H, qd), 1,54-1,68 (3H, m), 1,72 (2H, d), 1,84 (2H, d), 2,58 (2H, td), 2,65-2,79 (1H, m), 2,99-3,12 (2H, m), 3,66 (2H, d), 3,76-3,83 (2H, m), 3,83-3,91 (2H, m), 4,17 (2H, d), 4,61 (1H, d), 6,86 (2H, d), 7,08 (2H, d), 7,27 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,81 (1H, d); *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 486,3$.

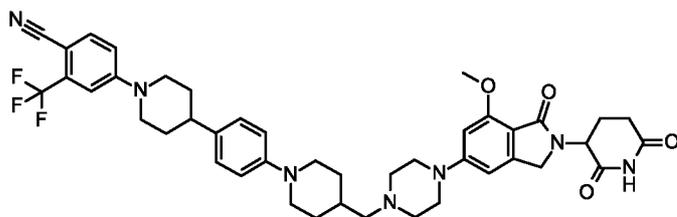
Промежуточное соединение 4с: 4-(4-(4-(4-формилпиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



4-(4-(4-(4-(1,3-Диоксолан-2-ил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (10,00 г, 20,60 ммоль) растворяли в толуоле (100 мл),

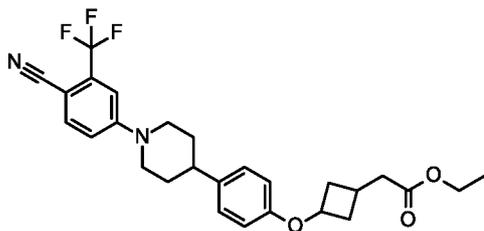
муравьиной кислоте (100 мл) и воде (50 мл) и затем нагревали до 80°C в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и воды (50 мл). Слои разделяли. Органический раствор промывали с помощью воды (50 мл), насыщ. NaHCO₃ (50 мл) и солевого раствора (50 мл), затем высушивали (MgSO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-100% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (4,60 г, 51%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,53-1,68 (4H, m), 1,84 (2H, d), 1,92 (2H, dd), 2,45 (1H, dd), 2,73 (1H, d), 2,74-2,85 (2H, m), 2,97-3,11 (2H, m), 3,54 (2H, dt), 4,17 (2H, d), 6,88 (2H, d), 7,09 (2H, d), 7,22-7,4 (2H, m), 7,81 (1H, d), 9,59-9,72 (1H, m); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ 442,3.

Пример 4: 4-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]фенил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



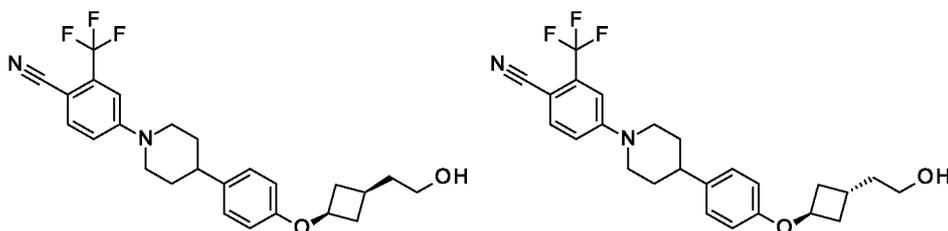
Смесь 4-(4-(4-(4-формилпиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (4,60 г, 10,42 ммоль) и хлористоводородной соли 3-[7-метокси-1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона (4,11 г, 10,42 ммоль) и NaOAc (1,71 г, 20,84 ммоль) перемешивали в IPA (2 мл) и DCM (250 мл) при к. т. в атмосфере воздуха. NaBH(OAc)₃ (4,42 г, 20,84 ммоль) добавляли порциями через 1 ч. Полученную темную суспензию перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем смесь разбавляли с помощью DCM (2 × 250 мл), промывали (с помощью насыщ. NaHCO₃ (250 мл), воды (250 мл), затем насыщ. солевого раствора (250 мл)), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-100% EtOAc в гептане, затем 0-5% IPA в EtOAc) обеспечивала получение твердого вещества, которое суспендировали в MeCN (100 мл) при к. т. и собирали путем фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (2,05 г, 31%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,18-1,31 (2H, m), 1,55-1,74 (3H, m), 1,80-1,86 (4H, m), 1,88-1,97 (1H, m), 2,23 (2H, d), 2,27-2,34 (1H, m), 2,52-2,53 (4H, m), 2,54-2,67 (3H, m), 2,73 (1H, t), 2,82-2,97 (1H, m), 3,04 (2H, t), 3,32-3,35 (4H, s), 3,62 (2H, d), 3,84 (3H, s), 4,08-4,28 (4H, m), 4,96 (1H, dd), 6,49 (1H, s), 6,61 (1H, s), 6,87 (2H, d), 7,08 (2H, d), 7,27 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,81 (1H, d), 10,88 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 784,6.

Промежуточное соединение 5a: этил-2-(3-(4-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)фенокси)-циклобутил)ацетат



RockPhos Pd G3 (0,103 г, 0,12 ммоль) добавляли одной порцией в дегазированную смесь этил-2-(3-гидроксициклобутил)ацетата (0,387 г, 2,44 ммоль), 4-(4-(4-бромфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (1,00 г, 2,44 ммоль) и Cs_2CO_3 (2,79 г, 8,55 ммоль) в толуоле (20 мл) при к. т. в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 18 ч. Затем смесь охлаждали до к. т. и разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и воды (15 мл). Органический слой разделяли и промывали насыщ. соевым раствором (20 мл), высушивали (MgSO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-60% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,34 г, 29%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР: (CDCl_3) 1,25 (3H, td), 1,75 (2H, qd), 1,81-1,91 (1H, m), 1,97 (2H, d), 2,25 (1H, ddd), 2,29-2,45 (1H, m), 2,50 (2H, dd), 2,71 (3H, dddd), 3,05 (2H, td), 4,01 (2H, d), 4,07-4,18 (2H, m), 4,51 (1H, p), 6,7-6,81 (2H, m), 6,98 (1H, dd), 7,05-7,12 (2H, m), 7,15 (1H, d), 7,61 (1H, d); *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 487,3.

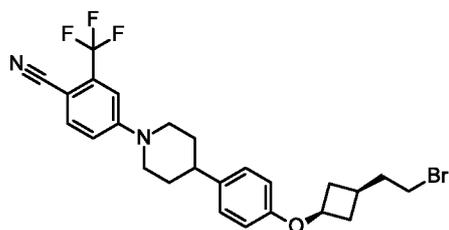
Промежуточное соединение 5b и 5c: 4-(4-(4-((1r,3s)-3-(2-гидроксиэтил)циклобутокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил
и 4-(4-(4-((1s,3r)-3-(2-гидроксиэтил)циклобутокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



Диизобутилалюминия гидрид (1 М в толуоле, 1,048 мл, 1,05 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору этил-2-(3-(4-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)фенокси)циклобутил)ацетата (340 мг, 0,70 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакционную смесь затем гасили с помощью добавление сегнетовой соли (15 мл). Добавляли EtOAc (25 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Фазы

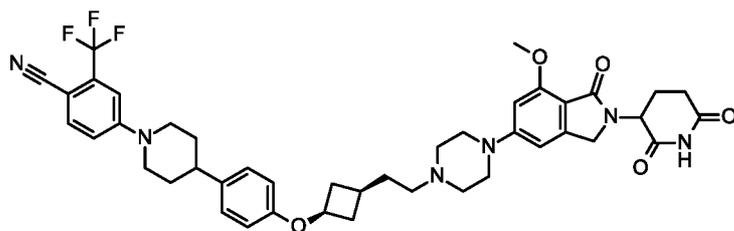
затем разделяли и водную часть экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические растворы промывали солевым раствором (50 мл), высушивали (MgSO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-100% EtOAc в гептане) обеспечивала получение смеси цис/транс-изомеров ~2:1 (0,280 г, 90%). Образец очищали на системе SFC Sepiatec (колонка: YMC Chiral Art Cellulose-SJ, 20 × 250 мм, 5 мкм, элюент: 70% CO₂, 30% MeOH + 0,1% NH₃) с получением указанных в заголовке соединений: промежуточного соединения 5b (*цис*, 0,142 г, 53%) и промежуточного соединения 5с (*транс*, 0,054 г, 20%); **Промежуточное соединение 5b (*цис*)**: ¹H ЯМР: 1,52-1,69 (6H, m), 1,85 (2H, d), 1,98 (1H, ddd), 2,53-2,61 (2H, m), 2,7-2,83 (1H, m), 2,97-3,1 (2H, m), 3,36 (2H, td), 4,17 (2H, d), 4,31 (1H, t), 4,49 (1H, p), 6,65-6,83 (2H, m), 7,06-7,19 (2H, m), 7,27 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,81 (1H, d); **Промежуточное соединение 5с (*транс*)**: ¹H ЯМР: 1,55-1,72 (4H, m), 1,85 (2H, d), 2,14-2,16 (4H, m), 2,34-2,4 (1H, m), 2,7-2,82 (1H, m), 2,96-3,13 (2H, m), 3,34-3,44 (2H, m), 4,17 (2H, d), 4,33 (1H, t), 4,76 (1H, p), 6,64-6,78 (2H, m), 7,14 (2H, d), 7,27 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,81 (1H, d).

Промежуточное соединение 5d: 4-(4-(4-((1*s*,3*s*)-3-(2-бромэтил)циклобутокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



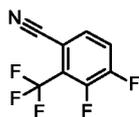
Раствор PPh₃ (142 мг, 0,54 ммоль) в THF (2 мл) добавляли по каплям к перемешиваемой смеси 4-(4-(4-((1*r*,3*s*)-3-(2-гидроксиэтил)циклобутокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (120 мг, 0,27 ммоль) и CBr₄ (179 мг, 0,54 ммоль) в THF (2 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и затем фильтровали. Твердое вещество затем промывали с помощью EtOAc (20 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-30% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,140 г, 100%) в виде бесцветного масла; ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) 1,21-1,26 (1H, m), 1,63-1,78 (4H, m), 1,90 (2H, d), 1,95 (1H, d), 2,01-2,15 (1H, m), 2,49-2,73 (3H, m), 2,98 (2H, td), 3,28 (2H, t), 3,9-3,98 (2H, m), 4,44 (1H, p), 6,68-6,75 (2H, m), 6,92 (1H, dd), 6,98-7,07 (2H, m), 7,09 (1H, d), 7,55 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 507,1.

Пример 5: 4-[4-(4-{(1*R*,3*s*)-3-(2-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}этил)циклобутил)окси}фенил)пиперидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил



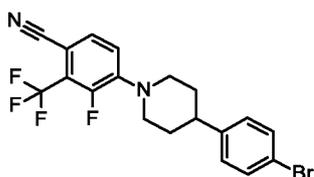
4-(4-(4-((1s,3s)-3-(2-Бромэтил)циклобутокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (65,0 мг, 0,13 ммоль), хлористоводородную соль 3-[7-метокси-1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона (50,6 мг, 0,13 ммоль), KI (63,8 мг, 0,38 ммоль) и DIPEA (112 мкл, 0,64 ммоль) растворяли в MeCN (2,5 мл) и перемешивали при 70°C в течение 18 ч. Затем смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл), промывали (с помощью 5% AcOH в воде (20 мл), воды (20 мл), затем насыщ. NaHCO₃ (20 мл)), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью препаративной HPLC (колонка A, элюент A, основная обработка A) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (8 мг, 8%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,66-1,75 (3H, m), 1,75-1,84 (3H, m), 1,92-1,99 (3H, m), 2,15 (1H, dtd), 2,28 (1H, td), 2,32-2,4 (2H, m), 2,54-2,61 (4H, m), 2,61-2,69 (2H, m), 2,69-2,78 (1H, m), 2,78-2,85 (1H, m), 2,85-2,91 (1H, m), 3,05 (2H, td), 3,27-3,36 (4H, m), 3,94 (3H, s), 4,02 (2H, d), 4,19 (1H, d), 4,35 (1H, d), 4,49 (1H, p), 5,12 (1H, dd), 6,36 (1H, d), 6,45 (1H, s), 6,7-6,82 (2H, m), 6,98 (1H, dd), 7,10 (2H, dd), 7,15 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,96 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 785,4.

Промежуточное соединение 6a: 3,4-дифтор-2-(трифторметил)бензонитрил



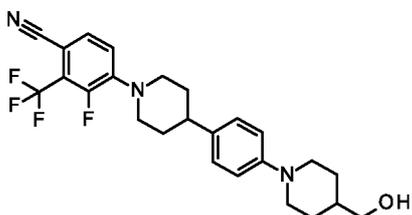
1-Бром-3,4-дифтор-2-(трифторметил)бензол (5,00 г, 19,16 ммоль) и цианомедь (1,89 г, 21,07 ммоль) перемешивали в NMP (48 мл) при 150°C в течение 3 ч. Затем смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью Et₂O (100 мл), промывали насыщ. соевым раствором (3 × 100 мл), затем разбавляли раствором NH₃ (50 мл), высушивали (MgSO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (4,27 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) 7,46 (1H, q), 7,59 (1H, dddd).

Промежуточное соединение 6b: 4-(4-(4-бромфенил)пиперидин-1-ил)-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил



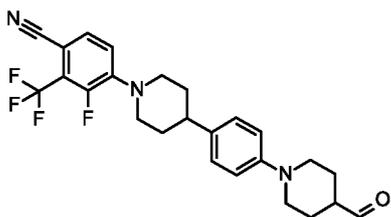
4-(4-Бромфенил)пиперидин (4,92 г, 20,49 ммоль), 3,4-дифтор-2-(трифторметил)бензонитрил (4,287 г, 18,63 ммоль) и DIPEA (3,90 мл, 22,36 ммоль) растворяли в NMP (43 мл). Затем смесь нагревали до 100°C в течение 0,5 ч., затем охлаждали до к. т. и разбавляли с помощью Et₂O (100 мл). Смесь промывали с помощью солевого раствора (2 × 100 мл), 2 М водной HCl (50 мл), затем насыщ. NaHCO₃ (50 мл) и солевого раствора (50 мл). Органический раствор высушивали (MgSO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (6,16 г, 77%) в виде бледно-коричневого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки; ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) 1,82 (2H, qd), 1,87-1,94 (2H, m), 2,63 (1H, tt), 2,91 (2H, td), 3,63-3,73 (2H, m), 7,01-7,08 (3H, m), 7,36-7,4 (2H, m), 7,42 (1H, d); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 427,1.

Промежуточное соединение бс: 3-фтор-4-(4-(4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



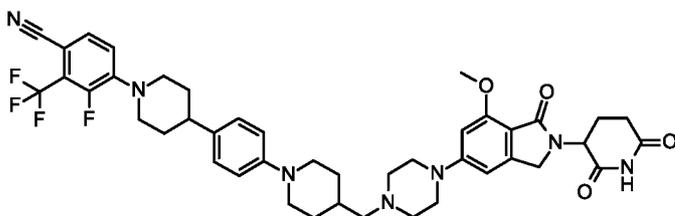
CuI (44,6 мг, 0,23 ммоль) добавляли в смесь 4-(4-(4-бромфенил)пиперидин-1-ил)-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрила (500 мг, 1,17 ммоль), пиперидин-4-илметанола (202 мг, 1,76 ммоль), 2-((2,6-диметилфенил)амино)-2-оксоуксусной кислоты (45,2 мг, 0,23 ммоль) и K₃PO₄ (497 мг, 2,34 ммоль) в DMSO (5 мл) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 110°C в течение 18 ч. Затем смесь охлаждали до к. т. и выливали в воду (50 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические растворы промывали с помощью NaHCO₃ (50 мл) и солевого раствора (50 мл), высушивали (MgSO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-100% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,10 г, 19%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР: (CDCl₃) 1,28 (1H, d), 1,41 (2H, qd), 1,53 (1H, s), 1,57-1,71 (1H, m), 1,82-1,91 (3H, m), 1,91-1,99 (2H, m), 2,53-2,79 (3H, m), 2,98 (2H, td), 3,55 (2H, d), 3,63-3,81 (4H, m), 6,88-6,95 (2H, m), 7,05-7,16 (3H, m), 7,48 (1H, d); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 462,2.

Промежуточное соединение 6d: 3-фтор-4-(4-(4-(4-формилпиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)-бензонитрил



Периодинан Десса-Мартина (101 мг, 0,24 ммоль) добавляли в 3-фтор-4-(4-(4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (100 мг, 0,22 ммоль) в DCM (3 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем смесь разбавляли с помощью DCM (15 мл) и выливали в смесь насыщ. NaHCO₃ (25 мл) и раствора тиосульфата натрия (25 мл). Полученную суспензию энергично перемешивали в течение 10 мин. и слои разделяли. Органический слой высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой сухой пленки, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (предполагаемый выход 100%); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 460,3.

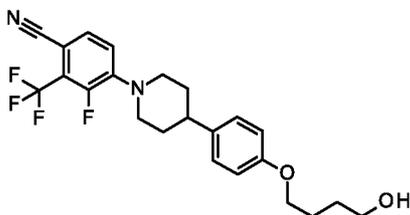
Пример 6: 4-(4-{4-[4-(4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]фенил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



3-Фтор-4-(4-(4-(4-формилпиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (0,100 г, 0,22 ммоль), хлористоводородную соль 3-[7-метокси-1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона (0,086 г, 0,22 ммоль) и NaOAc (0,054 г, 0,65 ммоль) растворяли в DCM (3 мл) при к. т. и перемешивали в течение 10 минут. Добавляли NaBH(OAc)₃ (0,092 г, 0,44 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл), промывали (с помощью насыщ. NaHCO₃ (20 мл), воды (20 мл), затем насыщ. солевого раствора (20 мл)), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью препаративной HPLC (колонка A, элюент A) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли (42 мг, 24%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,23 (2H, q), 1,62-1,78 (3H, m), 1,82-1,84 (4H, m), 1,89-1,97 (1H, m), 2,23 (2H, d), 2,26-2,38 (2H, m), 2,52-

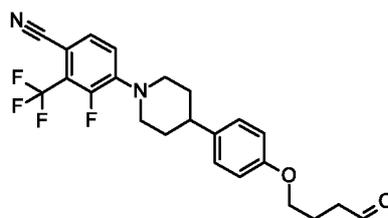
2,54 (4H, m), 2,56-2,67 (3H, m), 2,83-2,96 (1H, m), 3,04 (2H, t), 3,31 (4H, s), 3,68 (4H, dd), 3,84 (3H, s), 4,12 (1H, d), 4,24 (1H, d), 4,96 (1H, dd), 6,49 (1H, s), 6,61 (1H, s), 6,88 (2H, d), 7,11 (2H, d), 7,46 (1H, t), 7,80 (1H, d), 10,88 (1H, s); *масса/заряд*: $ES^+ [M+H]^+ = 802,7$.

Промежуточное соединение 7a: 3-фтор-4-(4-(4-(4-гидроксibuтокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)-бензонитрил



4-(4-(4-Бромфенил)пиперидин-1-ил)-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил (0,500 г, 1,17 ммоль), CS_2CO_3 (1,335 г, 4,10 ммоль) и бутан-1,4-диол (0,501 мл, 5,85 ммоль) растворяли в толуоле (15 мл) и дегазировали с помощью N_2 . Добавляли Rockphos Pd G3 (0,049 г, 0,06 ммоль) и смесь нагревали при $90^\circ C$ в течение 18 ч. Затем смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл), промывали водой (100 мл), затем насыщ. соевым раствором (100 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-50% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,363 г, 71%) в виде бледно-желтого твердого вещества; 1H ЯМР: ($CDCl_3$) 1,52 (1H, s), 1,69-1,8 (2H, m), 1,82-1,99 (6H, m), 2,67 (1H, tt), 2,98 (2H, td), 3,73-3,74 (4H, m), 4,00 (2H, t), 6,82-6,92 (2H, m), 7,06-7,18 (3H, m), 7,44-7,53 (1H, m); *масса/заряд*: $ES^+ [M+H]^+ = 437,1$.

Промежуточное соединение 7b: 3-фтор-4-(4-(4-(4-оксобутокси)фенил)пиперидин-1-

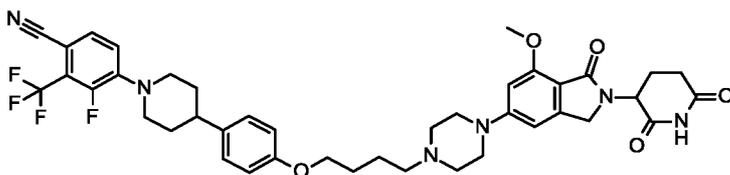


ил)-2-(трифторметил)бензонитрил

3-Оксо-115-бензо[*d*][1,2]йодаоксол-1,1,1(3*H*)-триилтриацетат (192 мг, 0,45 ммоль) добавляли в 3-фтор-4-(4-(4-(4-гидроксibuтокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (180 мг, 0,41 ммоль) в DCM (2 мл) при $0^\circ C$ и нагревали до к. т. в течение 1 ч. Затем смесь разбавляли с помощью DCM (15 мл) и выливали в смесь насыщ. $NaHCO_3$ (25 мл) и раствора тиосульфата натрия (25 мл). Полученную суспензию энергично перемешивали в течение 10 мин., затем фазы разделяли. Органический раствор высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,120 г, 67%) в виде желтой пленки, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; *масса/заряд*: $ES^+ [M+H]^+ = 435,1$.

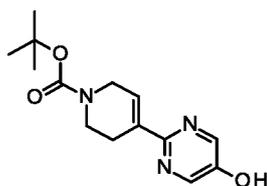
Пример 7: 4-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксо-2,3-

дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил]-пиперазин-1-ил}бутоксифенил]пиперидин-1-ил}-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил



3-Фтор-4-(4-(4-(4-оксобутоксифенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (0,120 г, 0,28 ммоль), хлористоводородную соль 3-[7-метокси-1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона (0,109 г, 0,28 ммоль) и NaOAc (0,068 г, 0,83 ммоль) растворяли в DCM (3 мл) при к. т. и перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли NaBH(OAc)₃ (0,117 г, 0,55 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и промывали (с помощью насыщ. NaHCO₃ (20 мл), воды (20 мл), затем насыщ. солевого раствора (20 мл)), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью препаративной HPLC (колонка А, элюент А) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,084 г, 39%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,61 (2H, p), 1,75-1,76 (4H, m), 1,86 (2H, d), 1,89-1,98 (1H, m), 2,28 (1H, dd), 2,39 (2H, t), 2,52-2,53 (4H, m), 2,54-2,62 (1H, m), 2,67-2,78 (1H, m), 2,89 (1H, ddd), 2,99-3,08 (2H, m), 3,27-3,32 (4H, m), 3,72 (2H, d), 3,84 (3H, s), 3,98 (2H, t), 4,05-4,18 (1H, m), 4,24 (1H, d), 4,96 (1H, dd), 6,48 (1H, d), 6,60 (1H, s), 6,8-6,92 (2H, m), 7,18 (2H, d), 7,46 (1H, t), 7,80 (1H, d), 10,88 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 777,3.

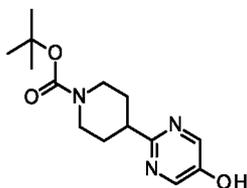
Промежуточное соединение 8a: трет-бутил-4-(5-гидроксипиримидин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилат



Na₂CO₃ (1,211 г, 11,43 ммоль) добавляли в раствор 2-бромпиримидин-5-ола (1,00 г, 5,71 ммоль) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилата (2,65 г, 8,57 ммоль) в толуоле (8,0 мл), EtOH (2,0 мл) и воде (4,0 мл). Смесь дегазировали с помощью N₂ в течение 15 мин. Затем добавляли комплекс Pd(dppf)₂Cl₂-DCM (0,467 г, 0,571 ммоль) и полученную смесь нагревали до 100°C в течение 3 ч., затем охлаждали до к. т. Затем смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 200 мл). Объединенные органические растворы промывали солевым раствором (80 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-40% EtOAc в гептане) обеспечивала получение

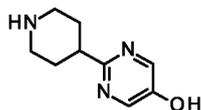
указанного в заголовке соединения (1,10 г, 65%) в виде бледно-коричневой липкой жидкости; ^1H ЯМР: 1,43 (9H, s), 2,56 (2H, d), 3,51 (2H, t), 4,04 (2H, s), 6,91 (1H, s), 8,34 (2H, s), 10,42 (1H, br s); *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}-56]^+ = 222,2$.

Промежуточное соединение 8b: трет-бутил-4-(5-гидроксипиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



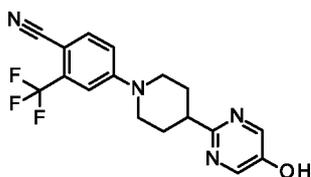
трет-Бутил-4-(5-гидроксипиримидин-2-ил)-3,6-дигидропиперидин-1(2*H*)-карбоксилат (1,10 г, 3,97 ммоль) растворяли в EtOH (30 мл) и раствор барботировали с помощью N_2 в течение периода 15 мин. Pd на C (0,55 г, 0,517 ммоль) (10% вес/вес) добавляли в атмосфере N_2 и смесь затем перемешивали в атмосфере H_2 при к. т. в течение 5 ч. Затем смесь фильтровали через целит и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (250 мл). Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,05 г, 70%) в виде бледно-коричневой липкой жидкости, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; ^1H ЯМР: 1,41 (9H, s), 1,48-1,65 (2H, m), 1,86 (2H, d), 2,76-2,95 (3H, m), 3,99 (2H, d), 8,23 (2H, s); *масса/заряд*: $\text{ES}^- [\text{M}-\text{H}]^- = 278,3$.

Промежуточное соединение 8с: 2-(пиперидин-4-ил)пиримидин-5-ол



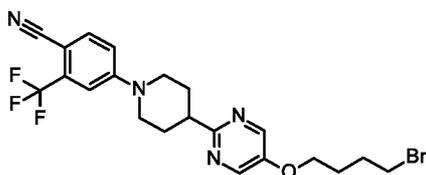
4 н. HCl в 1,4-диоксане (5 мл, 20,00 ммоль) добавляли в раствор *трет*-бутил-4-(5-гидроксипиримидин-2-ил)-пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,79 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C до к. т. в течение 2 ч. и затем концентрировали. Полученное твердое вещество растирали с гексанами (10 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде хлористоводородной соли (460 мг, 99%) в виде грязно-белого твердого вещества; ^1H ЯМР: 1,90-2,00 (2H, m), 2,03-2,15 (2H, m), 2,95-3,11 (3H, m), 3,29 (2H, d), 8,36 (2H, s), 8,89 (1H, br s), 9,14 (1H, br s), 10,60 (1H, br s); *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 180,2$.

Промежуточное соединение 8d: 4-(4-(5-гидроксипиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



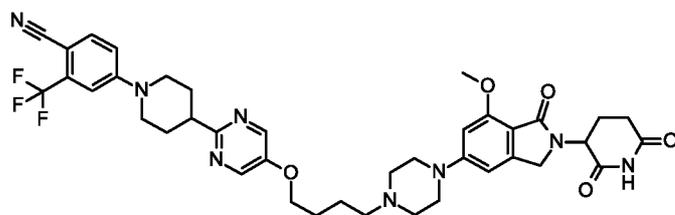
DIPEA (0,831 мл, 4,76 ммоль) добавляли в раствор 4-фтор-2-(трифторметил)бензонитрила (300 мг, 1,586 ммоль) и хлористоводородной соли 2-(пиперидин-4-ил)пиримидин-5-ола (513 мг, 2,380 ммоль) в DMSO (5 мл) при к. т. в атмосфере воздуха. Смесь нагревали при 50°C в течение 6 ч., затем охлаждали до к. т., разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 150 мл). Объединенные органические растворы промывали холодной водой (2 × 80 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-6% MeOH в DCM) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (380 мг, 64%) в виде бледно-желтой клейкой жидкости; ¹H ЯМР: (CDCl₃) 1,92-2,05 (2H, m), 2,14 (2H, d), 3,11-3,21 (3H, m), 4,03 (2H, d), 7,00 (1H, dd), 7,17 (1H, d), 7,62 (1H, d), 8,37 (2H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 349,2.

Промежуточное соединение 8e: 4-[4-[5-(4-бромбутоксипиримидин-2-ил)-1-пиперидил]-2-(трифторметил)бензонитрил



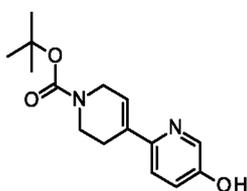
Cs₂CO₃ (711 мг, 2,182 ммоль) и 1,4-дибромбутан (0,391 мл, 3,27 ммоль) добавляли в раствор 4-(4-(5-гидроксипиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (380 мг, 1,091 ммоль) в DMF (5 мл) при к. т. Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч., затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 100 мл). Объединенные органические растворы промывали солевым раствором (50 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-40% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (390 мг, 71%) в виде грязно-белого твердого вещества; ¹H ЯМР: (CDCl₃) 1,96-2,21 (8H, m), 3,12-3,22 (3H, m), 3,51 (2H, t), 4,02 (2H, d), 4,11 (2H, t), 7,01 (1H, dd), 7,17 (1H, d), 7,62 (1H, d), 8,39 (2H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 483,1.

Пример 8: 4-[4-[5-[4-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-7-метокси-1-оксоизоиндолин-5-ил]пиперазин-1-ил]-бутоксипиримидин-2-ил]-1-пиперидил]-2-(трифторметил)бензонитрил



Смесь DIPEA (0,216 мл, 1,241 ммоль), хлористоводородной соли 3-[7-метокси-1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона (137 мг, 0,348 ммоль), 4-(4-(5-(4-бромбутоксипиридин-2-ил)-пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (120 мг, 0,248 ммоль) и KI (124 мг, 0,745 ммоль) перемешивали в DMSO (4 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Затем смесь нагревали до 80°C в течение 16 ч., охлаждали до к. т. и разбавляли с помощью DCM (30 мл). Фазы разделяли и органический раствор промывали (с помощью 5% AcOH в воде (20 мл), воды (20 мл), насыщ. NaHCO₃ (20 мл), затем насыщ. солевого раствора (20 мл)), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью препаративной HPLC (колонка В, элюент С). Фракции, содержащие требуемое соединение, объединяли, концентрировали без нагревания до минимального количества растворителя и повышали основность с помощью насыщ. раствора NaHCO₃. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (4 × 30 мл). Объединенные органические растворы промывали водой (20 мл), высушивали над разделителем фаз и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, 29%) в виде грязно-белого твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,57-1,67 (2H, m), 1,69-1,83 (4H, m), 1,92-2,04 (3H, m), 2,34-2,42 (3H, m), 2,59 (1H, d), 2,85-2,97 (1H, m), 3,06-3,20 (3H, m), 3,26 (4H, s), 4,08-4,25 (5H, m), 4,30-4,38 (1H, m), 5,05 (1H, dd), 7,07 (2H, s), 7,27 (1H, dd), 7,32 (1H, s), 7,52 (1H, d), 7,82 (1H, d), 8,49 (2H, s), 10,95 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 761,2.

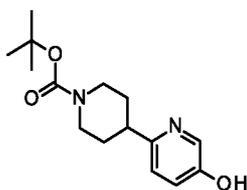
Промежуточное соединение 9а: трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилат



Na₂CO₃ (1,218 г, 11,49 ммоль) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилат (2,67 г, 8,62 ммоль) добавляли в раствор 6-бромпиридин-3-ола (1,0 г, 5,75 ммоль) в EtOH (4,0 мл), толуоле (8,0 мл) и воде (2,0 мл) при к. т. Смесь дегазировали с помощью N₂ в течение 15 мин., затем Pd(dppf)Cl₂·DCM (0,079 г, 0,575 ммоль) затем добавляли и смесь нагревали до 100°C

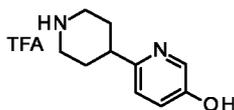
в течение 3 ч. Затем смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой (120 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2×150 мл) и объединенные органические растворы промывали солевым раствором (100 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-35% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (1,52 г, 95%) в виде бледно-желтой липкой жидкости; ^1H ЯМР: (CDCl_3) 1,51 (9H, s), 2,61 (2H, d), 3,64 (2H, t), 4,11 (2H, d), 6,40 (1H, s), 7,18 (1H, dd), 7,30 (1H, d), 8,21 (1H, d); *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 277,2$.

Промежуточное соединение 9b: трет-бутил-4-(5-гидроксипиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



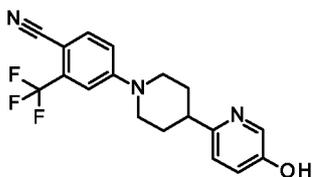
10% Pd на С (125 мг, 1,175 ммоль) добавляли в раствор *tert*-бутил-5-гидрокси-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'*H*)-карбоксилата (500 мг, 1,809 ммоль) в MeOH (10 мл) в атмосфере N_2 . Полученную суспензию продували с помощью H_2 и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. в атмосфере H_2 . Затем смесь фильтровали через целит и промывали с помощью MeOH (150 мл). Концентрирование фильтрата обеспечивало получение указанного в заголовке соединения (410 мг, 81%) в виде грязно-белого твердого вещества; ^1H ЯМР: 1,41 (9H, s), 1,46-1,59 (2H, m), 1,76 (2H, d), 2,67-2,83 (3H, m), 4,03 (2H, d), 7,08 (2H, d), 8,05 (1H, s), 9,63 (1H, br s); *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 279,4$.

Промежуточное соединение 9c: 6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ол. Соль TFA



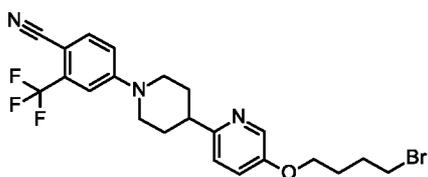
TFA (0,886 мл, 11,50 ммоль) добавляли в раствор *tert*-бутил-4-(5-гидроксипиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (400 мг, 1,437 ммоль) в DCM (8,0 мл) при 0°C . Затем смесь нагревали до к. т. в течение 2 ч. и затем концентрировали. Растирание с МТВЕ (50 мл) обеспечивало получение указанного в заголовке соединения в виде трифторацетатной соли (430 мг, 99%) в виде грязно-белого твердого вещества; ^1H ЯМР: 1,77-1,91 (2H, m), 1,94-2,03 (2H, m), 2,91-3,08 (3H, m), 3,37 (2H, d), 7,19-7,34 (2H, m), 8,13 (1H, d), 8,40 (1H, br s), 8,69 (1H, br s), 10,26 (1H, br s); *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 179,1$.

Промежуточное соединение 9d: 4-(4-(5-гидроксипиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



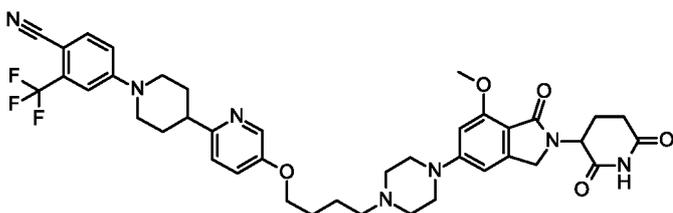
DIPEA (0,831 мл, 4,76 ммоль) и 6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ол (424 мг, 2,380 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 4-фтор-2-(трифторметил)бензонитрила (300 мг, 1,586 ммоль) в DMSO (5,0 мл) при к. т. Затем смесь нагревали до 50°C в течение 5 ч., затем охлаждали до к. т. и разбавляли водой (80 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 120 мл). Объединенные органические растворы высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Растирание с гексанами (100 мл) обеспечивало получение указанного в заголовке соединения (530 мг, 96%) в виде грязно-белого твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,69 (2H, qd), 1,88 (2H, d), 2,86-2,99 (1H, m), 3,09 (2H, t), 4,16 (2H, d), 7,08-7,12 (2H, m), 7,27 (1H, dd), 7,32 (1H, s), 7,81 (1H, d), 8,04 (1H, d), 9,66 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 348,1.

Промежуточное соединение 9e: 4-(4-(5-(4-бромбutoкси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



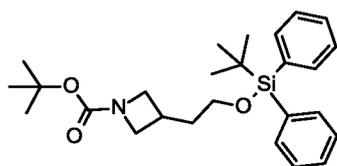
K₂CO₃ (80 мг, 0,576 ммоль) и 1,4-дибромбутан (186 мг, 0,864 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 4-(4-(5-гидроксипиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (100 мг, 0,288 ммоль) в ацетоне (3,0 мл) при к. т. Затем смесь нагревали до 60°C в течение 4 ч., затем охлаждали до к. т. и концентрировали. Затем смесь разделяли между водой (80 мл) и EtOAc (100 мл). Водную часть экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 100 мл) и объединенные органические растворы промывали насыщ. соевым раствором (50 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали с получением неочищенного соединения (170 мг). Этот же способ повторяли с Cs₂CO₃ (188 мг, 0,576 ммоль) вместо K₂CO₃ и смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. После такой же обработки, как описано выше, неочищенные продукты из обеих реакций объединяли. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-20% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (160 мг, 58%) в виде грязно-белого твердого вещества; ¹H ЯМР: (CDCl₃) 1,84-2,03 (4H, m), 2,05-2,14 (4H, m), 2,93-3,02 (1H, m), 3,13 (2H, td), 3,51 (2H, t), 4,02-4,10 (4H, m), 7,01 (1H, dd), 7,12 (1H, d), 7,17 (2H, dd), 7,63 (1H, d), 8,25 (1H, d); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 482,1.

Пример 9: 4-(4-(5-(4-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)бутоксипиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



DIPEA (0,221 мл, 1,266 ммоль), 4-(4-(5-(4-бромбутоксипиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)-бензонитрил (147 мг, 0,304 ммоль) и KI (126 мг, 0,760 ммоль) добавляли в раствор хлористоводородной соли 3-[7-метокси-1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона (100 мг, 0,253 ммоль) в DMSO (3,0 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Затем смесь нагревали до 80°C в течение 12 ч., затем охлаждали до к. т. и разбавляли с помощью DCM (20 мл). Раствор промывали (с помощью 5% AcOH в воде (20 мл), воды (20 мл), насыщ. NaHCO₃ (20 мл), затем насыщ. солевого раствора (20 мл)), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью препаративной HPLC (колонка C, элюент C). Фракции, содержащие требуемое соединение, объединяли, концентрировали без нагревания до минимального количества растворителя и повышали основность с помощью насыщ. раствора NaHCO₃. Фазы разделяли и водную часть экстрагировали с помощью DCM (4 × 30 мл). Объединенные органические растворы промывали водой (20 мл), высушивали над разделителем фаз и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, 14%) в виде грязно-белого твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,62-1,95 (10H, m), 2,34-2,40 (1H, m), 2,59 (2H, s), 2,75-3,03 (5H, m), 3,10 (4H, t), 3,84 (3H, s), 4,03-4,29 (7H, m), 4,97 (1H, dd), 6,52 (1H, s), 6,64 (1H, s), 7,21-7,38 (4H, m), 7,82 (1H, d), 8,21 (1H, s), 10,91 (1H, br s); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ = 760,3.

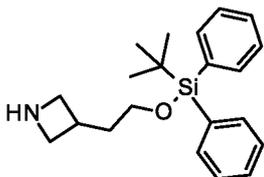
Промежуточное соединение 10a: трет-бутил-3-(2-((трет-бутилдифенилсил)окси)этил)азетидин-1-карбоксилат



Имидазол (0,474 г, 6,96 ммоль) и трет-бутилхлордифенилсилан (1,48 г, 5,37 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил-3-(2-гидроксиэтил)азетидин-1-карбоксилата (1,00 г, 4,97 ммоль) в DCM (8 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. и затем

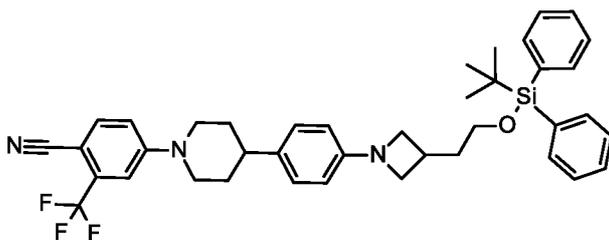
разделяли между водой (2 мл) и DCM (10 мл). Органическую фазу высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,10 г, 90%), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; ^1H ЯМР: 0,99 (9H, s), 1,21 (9H, s), 1,74-1,86 (2H, m), 2,61-2,79 (1H, m), 3,42-3,54 (2H, m), 3,58-3,68 (2H, m), 3,81-3,94 (2H, m), 7,42-7,52 (6H, m), 7,58-7,65 (4H, m).

Промежуточное соединение 10b: 3-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)азетидин



TFA (1,92 мл, 25,0 ммоль) осторожно добавляли в раствор *трет*-бутил-3-(2-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-этил)азетидин-1-карбоксилата (1,10 г, 2,502 ммоль) в DCM (8 мл) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч., затем дополнительно разбавляли с помощью DCM (5 мл) и промывали с помощью насыщ. NaHCO_3 (20 мл). Органический раствор высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (810 мг, 91%) в виде густой жидкости, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 340,4$.

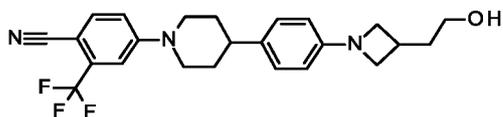
Промежуточное соединение 10с: 4-(4-(4-(3-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)азетидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



3-(2-((*трет*-Бутилдифенилсилил)окси)этил)азетидин (809 мг, 2,382 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,04 г, 3,18 ммоль) добавляли в раствор 4-(4-(4-бромфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (650 мг, 1,588 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл). Смесь продували с помощью N_2 в течение 15 мин., в этот момент добавляли Pd_2dba_3 (145 мг, 0,159 ммоль) и SPhos (85 мг, 0,318 ммоль). Затем смесь перемешивали при 120°C в течение 3 ч., охлаждали до к. т. и разбавляли с помощью DCM (25 мл). Затем смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и разбавляли с помощью DCM (50 мл). Органический слой разделяли, высушивали (Na_2SO_4)

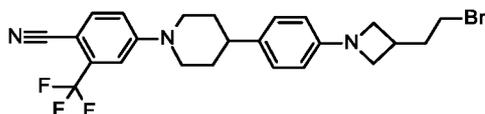
и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,20 г, 43%) в виде серого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; *масса/заряд*: $ES^+ [M+H]^+ = 668,2$.

Промежуточное соединение 10d: 4-(4-(4-(3-(2-гидроксиэтил)азетидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)-бензонитрил



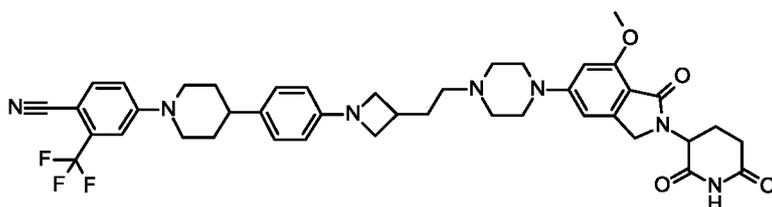
Фторид тетра-*n*-бутиламмония (1 н. раствор в THF, 0,843 мл, 0,843 ммоль) добавляли в раствор 4-(4-(4-(3-(2-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)этил)азетидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)-бензонитрила (512 мг, 0,767 ммоль) в THF (4 мл) при 0°C и полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. Затем смесь концентрировали и растворяли в DCM (25 мл). Полученный раствор промывали с помощью насыщ. раствора $NaHCO_3$ (25 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (360 мг, 67%) в виде густой жидкости; *масса/заряд*: $ES^+ [M+H]^+ = 430,2$.

Промежуточное соединение 10e: 4-(4-(4-(3-(2-бромэтил)азетидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)-бензонитрил



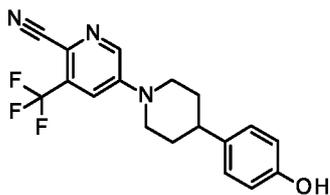
PPh_3 (286 мг, 1,090 ммоль) добавляли в раствор 4-(4-(4-(3-(2-гидроксиэтил)азетидин-1-ил)фенил)-пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (360 мг, 0,838 ммоль) в DCM (5 мл) и смесь перемешивали в течение 5 мин. при к. т. Затем добавляли CBr_4 (361 мг, 1,090 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворитель восстанавливали до половины количества (2 мл) после концентрирования, затем продукт растирали с пентаном с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; *масса/заряд*: $ES^+ [M+H]^+ = 492,0$.

Пример 10: 4-(4-(4-(3-(2-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)этил)азетидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



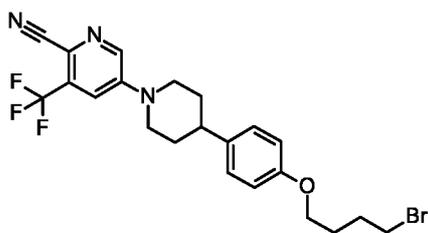
Смесь DIPEA (0,25 мл, 1,422 ммоль), 4-(4-(4-(3-(2-бромэтил)азетидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (140 мг, 0,284 ммоль), хлористоводородной соли 3-[7-метокси-1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона (112 мг, 0,284 ммоль) и KI (142 мг, 0,853 ммоль) перемешивали в DMSO (5 мл) при к. т. Затем смесь нагревали до 80°C в течение 12 ч., затем концентрировали и медленно выливали в ледяную воду. Полученные твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали водой (10 мл) и высушивали под вакуумом. Очистка с помощью препаративной HPLC (колонка В, элюент С, основная обработка А) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (34 мг, 15%) в виде грязно-белого твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,50-1,66 (2H, m), 1,66-1,77 (1H, m), 1,77-1,87 (2H, m), 1,87-1,99 (1H, m), 2,09-2,18 (1H, m), 2,24-2,43 (4H, m), 2,54-2,61 (4H, m), 2,65-2,75 (2H, m), 2,79-2,93 (1H, m), 2,93-3,10 (4H, m), 3,17-3,26 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,04-4,30 (4H, m), 4,94 (1H, dd), 6,39-6,51 (3H, m), 6,57-6,68 (1H, m), 6,96-7,11 (2H, m), 7,23-7,37 (2H, m), 7,81 (1H, d), 11,0 (1H, br s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 770,2.

Промежуточное соединение 11a: 5-(4-(4-гидроксифенил)пиперидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил



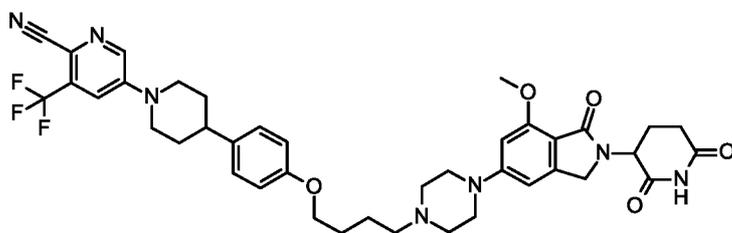
K₂CO₃ (826 мг, 5,98 ммоль) добавляли в раствор 5-бром-3-(трифторметил)пиколинонитрила (500 мг, 1,992 ммоль), 4-(пиперидин-4-ил)фенолгидробромида (771 мг, 2,99 ммоль) и *N*₁,*N*₂-диметилэтан-1,2-диамина (35,1 мг, 0,398 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл). Смесь дегазировали с помощью N₂ в течение 15 мин. и затем добавляли CuI (37,9 мг, 0,199 ммоль). Смесь нагревали до 120°C в течение 16 ч., затем охлаждали до к. т., разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 150 мл). Объединенные органические растворы промывали солевым раствором (80 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-30% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (310 мг, 43%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,56-1,69 (2H, m), 1,84 (2H, d), 2,66-2,79 (1H, m), 3,06-3,15 (2H, m), 4,29 (2H, d), 6,69 (2H, d), 7,05 (2H, d), 7,63 (1H, d), 8,65 (1H, d), 9,18 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 348,0.

Промежуточное соединение 11b: 5-(4-(4-(4-бромбутоксифенил)пиперидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил



K_2CO_3 (119 мг, 0,864 ммоль) добавляли в раствор 5-(4-(4-гидроксифенил)пиперидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрила (150 мг, 0,432 ммоль) и 1,4-дибромбутана (140 мг, 0,648 ммоль) в DMF (3,0 мл) при к. т. Смесь нагревали до 70°C в течение 6 ч., затем охлаждали до к. т., разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 80 мл). Объединенные органические растворы промывали насыщ. соевым раствором (30 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-30% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (145 мг, 65%) в виде грязно-белого полутвердого вещества; 1H ЯМР: 1,23-1,32 (4H, m), 1,60-1,73 (2H, m), 1,91-2,04 (2H, m), 2,75-2,90 (1H, m), 3,11 (2H, t), 3,54-3,67 (2H, m), 3,97 (2H, t), 4,30 (2H, d), 6,86 (2H, d), 7,17 (2H, d), 7,64 (1H, d), 8,66 (1H, d); *масса/заряд*: ES^+ $[M+H]^+ = 482,1$.

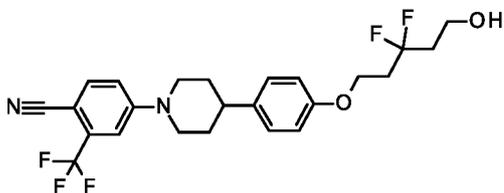
Пример 11: 5-(4-(4-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)бутоксифенил)пиперидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрил



DIPEA (0,332 мл, 1,899 ммоль) добавляли в раствор хлористоводородной соли 3-[7-метокси-1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона (150 мг, 0,380 ммоль), 5-(4-(4-(4-бромбутоксифенил)пиперидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрила (220 мг, 0,456 ммоль) и KI (189 мг, 1,140 ммоль) в DMSO (4 мл) при к. т. в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч., затем охлаждали до к. т. и разбавляли с помощью DCM (20 мл). Данный раствор промывали (с помощью 5% AcOH в воде (20 мл), воды (20 мл), насыщ. $NaHCO_3$ (20 мл), затем насыщ. солевого раствора (20 мл)), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью препаративной HPLC (колонка В, элюент С, основная обработка А) и растирание с пентаном (10 мл) обеспечивали получение указанного в заголовке соединения (52 мг, 18%) в виде грязно-белого твердого вещества; 1H ЯМР: 1,58-1,78 (6H,

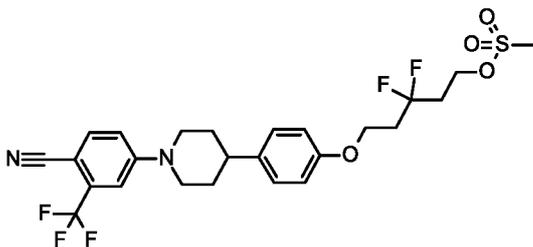
m), 1,81-2,01 (3H, m), 2,27-2,38 (3H, m), 2,60-2,78 (2H, m), 2,80-2,98 (2H, m), 3,11 (3H, t), 3,83 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,06-4,34 (4H, m), 4,97 (1H, d), 6,48 (1H, s), 6,61 (1H, s), 6,86 (2H, d), 7,17 (2H, d), 7,65 (1H, s), 8,65 (1H, s), 10,91 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 760,4.

Промежуточное соединение 12a: 4-(4-(4-((3,3-дифтор-5-гидроксипентил)окси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



RockPhos Pd G3 (0,290 г, 0,34 ммоль) добавляли в 4-(4-(4-бромфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (1,39 г, 3,40 ммоль), 3,3-дифторпентан-1,5-диол (1,19 г, 8,49 ммоль) и Cs₂CO₃ (239 мг, 0,73 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) при к. т. Полученную смесь затем перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до к. т. и концентрировали. Полученный осадок растворяли в EtOAc (50 мл) и солевом растворе (50 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 50 мл). Объединенные органические растворы высушивали (MgSO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-50% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,60 г, 38%) в виде желтой камеди; ¹H ЯМР: (CDCl₃) 1,62 (1H, t), 1,7-1,89 (2H, m), 1,94-2,04 (2H, m), 2,25 (2H, tt), 2,43 (2H, tt), 2,66-2,82 (1H, m), 2,96-3,16 (2H, m), 3,91 (2H, q), 4,02 (2H, d), 4,17 (2H, t), 6,76-6,92 (2H, m), 6,99 (1H, dd), 7,09-7,21 (3H, m), 7,61 (1H, d).

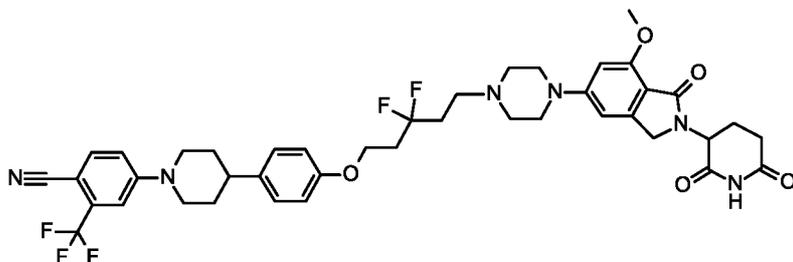
Промежуточное соединение 12b: 5-(4-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)фенокси)-3,3-дифторпентилметансульфонат



Метансульфоновый ангидрид (167 мг, 0,96 ммоль) добавляли одной порцией в 4-(4-(4-((3,3-дифтор-5-гидроксипентил)окси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (180 мг, 0,38 ммоль) и NEt₃ (160 мкл, 1,15 ммоль) в DCM (2 мл) при к. т. и смесь перемешивали в течение 18 ч. Затем смесь разбавляли с помощью DCM (25 мл) и последовательно промывали с помощью насыщ. NH₄Cl (10 мл), насыщ. NaHCO₃ (10 мл), воды (20 мл) и насыщ. солевого раствора (10 мл). Раствор затем

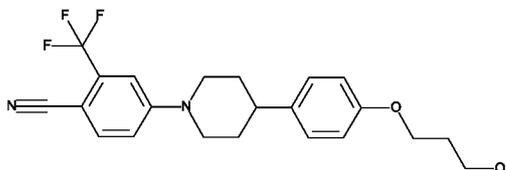
высушивали с применением картриджа для разделения фаз, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ 547,2.

Пример 12: 4-(4-(4-((5-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)-3,3-дифторпентил)окси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



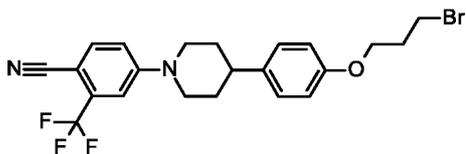
КI (200 мг, 1,21 ммоль), 5-(4-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)феноксид)-3,3-дифторпентилметансульфонат (220 мг, 0,40 ммоль), хлористоводородную соль 3-[7-метокси-1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона (166 мг, 0,42 ммоль) и DIPEA (0,247 мл, 1,41 ммоль) растворяли в MeCN (3 мл) и перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Затем смесь охлаждали до к. т., концентрировали. Полученный осадок растворяли с помощью DCM (20 мл), промывали водой (20 мл), разделяли через разделитель фаз и концентрировали. Очистка с помощью препаративной HPLC (колонка A, элюент A, основная обработка A) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (10,2 мг, 3%) в виде желтой сухой пленки; ¹H ЯМР: (CDCl₃) 1,75 (2H, qd), 1,97 (2H, d), 2,13-2,34 (4H, m), 2,34-2,48 (2H, m), 2,64-2,93 (9H, m), 3,06 (2H, td), 3,29-3,39 (4H, m), 3,94 (3H, s), 4,02 (2H, d), 4,13-4,26 (3H, m), 4,36 (1H, d), 5,13 (1H, dd), 6,36 (1H, d), 6,46 (1H, s), 6,79-6,9 (2H, m), 6,99 (1H, dd), 7,09-7,19 (3H, m), 7,61 (1H, d), 7,89 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁻ [M-H]⁻ 807,5.

Промежуточное соединение 13a: 4-(4-(4-(3-гидроксипропокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



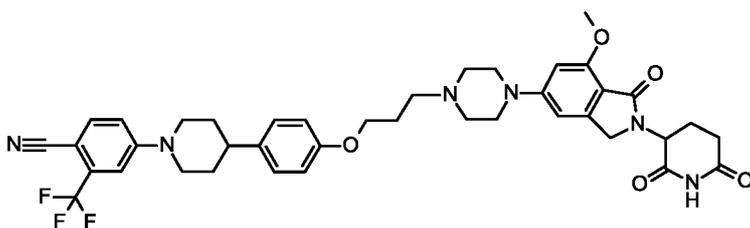
Получали из 4-(4-(4-бромфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила в соответствии с процедурой, описанной в примере 12, но с применением пропан-1,3-диола.

Промежуточное соединение 13b: 4-(4-(4-(3-бромпропокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



Раствор PPh_3 (419 мг, 1,60 ммоль) в THF (10 мл) добавляли по каплям к перемешиваемой смеси 4-(4-(4-(3-гидроксипропокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (323 мг, 0,80 ммоль) и CBr_4 (530 мг, 1,60 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C . Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч., затем фильтровали и промывали с помощью EtOAc (20 мл). Объединенный фильтрат концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-50% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (346 мг, 93%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР: (CDCl_3) 1,76 (2H, qd), 1,98 (2H, dd), 2,31 (2H, p), 2,74 (1H, tt), 3,06 (2H, td), 3,60 (2H, t), 4,02 (2H, dd), 4,09 (2H, t), 6,83-6,91 (2H, m), 6,99 (1H, dd), 7,09-7,19 (3H, m), 7,58-7,64 (1H, m).

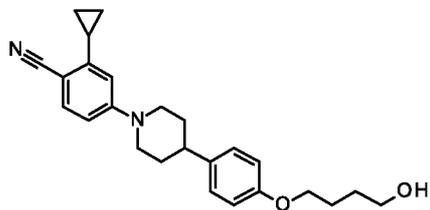
Пример 13: 4-(4-(4-(3-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)пропокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



Смесь хлористоводородной соли 3-[7-метокси-1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона (100 мг, 0,253 ммоль), DIPEA (164 мг, 1,266 ммоль), 4-(4-(4-(3-бромпропокси)фенил)-пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (142 мг, 0,304 ммоль) и KI (126 мг, 0,760 ммоль) перемешивали в DMSO (4 мл) при к. т. в атмосфере N_2 . Затем смесь нагревали при 80°C в течение 12 ч., затем охлаждали до к. т. и разбавляли с помощью DCM (20 мл). Раствор промывали (с помощью 5% AcOH в воде (20 мл), воды (20 мл), насыщ. NaHCO_3 (20 мл), затем насыщ. солевого раствора (20 мл)), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью препаративной HPLC (колонка B, элюент C, основная обработка A) с лиофилизацией и промыванием гексанами обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (26 мг, 13%) в виде коричневого твердого вещества; ^1H ЯМР: 1,55-1,72 (2H, m), 1,80-1,97 (5H, m), 2,22-2,31 (1H, m), 2,58 (2H, br s), 2,75-2,82 (1H, m), 2,85-2,96 (1H, m), 3,05 (2H, br t), 3,44-3,59 (4H, m), 3,83 (3H, s), 4,00 (2H, br t), 4,07-4,29 (5H, m),

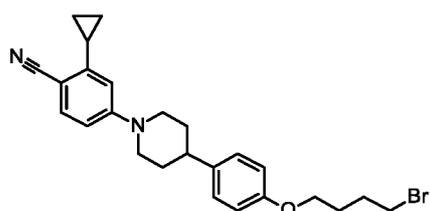
4,96 (1H, br dd), 6,49 (1H, s), 6,61 (1H, s), 6,87 (2H, br d), 7,16 (2H, br d), 7,27 (1H, br d), 7,33 (1H, br s), 7,81 (1H, br d), 10,90 (1H, br s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ 745,4.

Промежуточное соединение 14a: 2-циклопропил-4-(4-(4-(4-гидроксibuтокси)фенил)пиперидин-1-ил)бензонитрил



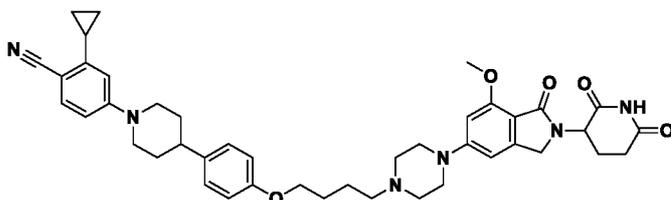
RockPhos Pd G3 (88 мг, 0,10 ммоль) добавляли в смесь бутан-1,4-диола (142 мг, 1,57 ммоль), Cs₂CO₃ (1,03 г, 3,15 ммоль) и 4-(4-(4-бромфенил)пиперидин-1-ил)-2-циклопропилбензонитрила (400 мг, 1,05 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. и затем концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-50% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,10 г, 25%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР: (300 МГц) 0,77-0,88 (2H, m), 0,93-1,08 (2H, m), 1,43-1,91 (8H, m), 1,98-2,13 (1H, m), 2,60-2,74 (1H, m), 2,79-2,93 (2H, m), 3,36-3,48 (2H, m), 3,86-3,96 (2H, m), 3,99 (1H, s), 4,03 (1H, s), 4,36-4,46 (1H, m), 6,44 (1H, d), 6,77-6,88 (3H, m), 7,07-7,17 (2H, m), 7,45 (1H, d); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 391,3.

Промежуточное соединение 14b 4-(4-(4-(4-бромбутокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-циклопропилбензонитрил



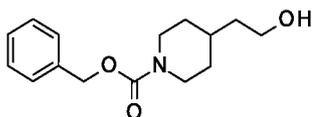
СBr₄ (153 мг, 0,46 ммоль) добавляли в смесь PPh₃ (121 мг, 0,46 ммоль) и 2-циклопропил-4-(4-(4-(4-гидроксibuтокси)фенил)пиперидин-1-ил)бензонитрила (90 мг, 0,23 ммоль) в DCM (1 мл) при к. т. и смесь перемешивали в течение 2 ч., затем концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-23% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (81 мг, 78%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР: 0,79-0,90 (2H, m), 1,00-1,10 (2H, m), 1,60 (2H, m), 1,78-1,86 (4H, m), 1,91-2,03 (2H, m), 2,08 (1H, m), 2,65-2,75 (1H, m), 2,85-2,95 (2H, m), 3,61 (2H, t), 3,94-4,07 (4H, m), 6,47 (1H, d), 6,83-6,89 (3H, m), 7,12-7,19 (2H, m), 7,48 (1H, d); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 453,2.

Пример 14: 2-циклопропил-4-(4-(4-(4-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)бутоксифенил)пиперидин-1-ил)бензонитрил



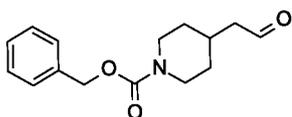
DIPEA (57,8 мкл, 0,33 ммоль) добавляли в смесь KI (4 мг, 0,02 ммоль), 4-(4-(4-(4-бромбутоксифенил)пиперидин-1-ил)-2-циклопропилбензонитрила (50 мг, 0,11 ммоль) и хлористоводородной соли 3-[7-метокси-1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диона (43,5 мг, 0,12 ммоль) в MeCN (2 мл) при к. т. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. и затем концентрировали. Очистка с помощью препаративной TLC (DCM/MeOH = 20/1) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (13 мг, 16%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР: 0,78-0,89 (3H, m), 0,97-1,08 (2H, m), 1,15 (1H, s), 1,24 (4H, s), 1,35 (1H, s), 1,45-1,67 (4H, m), 1,69-1,84 (4H, m), 1,91 (1H, d), 2,03-2,14 (2H, m), 2,14-2,21 (1H, m), 2,22-2,34 (2H, m), 2,37 (2H, s), 2,82-2,96 (3H, m), 3,83 (3H, s), 3,94-4,05 (4H, m), 4,10 (1H, d), 4,23 (1H, d), 4,91-5,01 (1H, m), 6,43-6,50 (2H, m), 6,60 (1H, s), 6,81-6,89 (3H, m), 7,11-7,18 (2H, m), 7,47 (1H, d), 10,89 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 731,3.

Промежуточное соединение 15a: бензил-4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилат



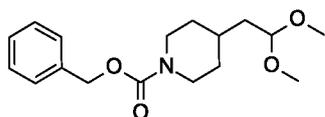
В раствор 2-(пиперидин-4-ил)этан-1-ола (5,00 г, 38,7 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли Na₂CO₃ (18,46 г, 174,1 ммоль) в воде (100 мл) при 0°C и затем добавляли по каплям бензилхлорформиат (6,08 мл, 42,6 ммоль). Смесь перемешивали в течение 6 ч. при к. т., затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2 × 100 мл). Объединенные органические растворы промывали насыщ. солевым раствором (100 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-70% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (8,34 г, 82%) в виде бледно-желтого масла; ¹H ЯМР: (CDCl₃) 1,15 (2H, qd), 1,43 (1H, t), 1,52 (2H, q), 1,62 (1H, dddd), 1,69 (2H, t), 2,78 (2H, t), 3,69 (2H, q), 4,14 (2H, dd), 5,12 (2H, s), 7,28-7,45 (5H, m); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ 264,3.

Промежуточное соединение 15b: бензил-4-(2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилат



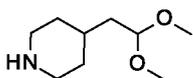
В раствор бензил-4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилата (8,34 г, 31,7 ммоль) в DCM (150 мл) при 0°C добавляли периодинан Десса-Мартина (14,78 г, 34,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч., затем гасили путем добавления насыщ. раствора NaHCO₃ (50 мл) и фильтровали с удалением твердого остатка. Твердый остаток промывали с помощью DCM (50 мл). Фазы разделяли и органический раствор промывали насыщ. соевым раствором (20 мл × 2), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-50% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (5,20 г, 63%) в виде бесцветного масла; ¹H ЯМР: (CDCl₃) 1,20 (2H, q), 1,71 (2H, d), 2,07 (1H, tq), 2,38 (2H, dd), 2,82 (2H, t), 4,16 (2H, s), 5,12 (2H, s), 7,31-7,43 (5H, m), 9,77 (1H, t); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ 262,2.

Промежуточное соединение 15c: бензил-4-(2,2-диметоксиэтил)пиперидин-1-карбоксилат



В раствор бензил-4-(2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилата (5,20 г, 19,9 ммоль) в MeOH (60 мл) добавляли триметоксиметан (10,9 мл, 99,5 ммоль) и 4-метилбензолсульфоновую кислоту (0,17 г, 0,99 ммоль) при 15°C. Смесь перемешивали при данной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь затем гасили путем добавления воды (50 мл) и разбавляли с помощью DCM (100 мл). Фазы разделяли и органический раствор промывали насыщ. соевым раствором (3 × 20 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (5,90 г, 96%) в виде бесцветного масла; ¹H ЯМР: (CDCl₃) 1,04-1,25 (2H, m), 1,5-1,57 (2H, m), 1,57-1,63 (1H, m), 1,68 (2H, t), 2,78 (2H, t), 3,31 (6H, s), 4,15 (2H, d), 4,46 (1H, t), 5,12 (2H, s), 7,27-7,37 (5H, m).

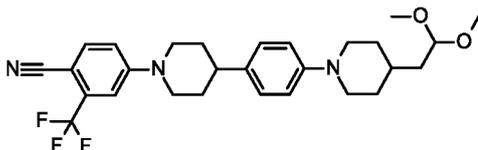
Промежуточное соединение 15d: 4-(2,2-диметоксиэтил)пиперидин



10% Ph(OH)₂ на угле (0,54 г, 0,38 ммоль) добавляли в бензил-4-(2,2-диметоксиэтил)пиперидин-1-карбоксилат (5,90 г, 19,2 ммоль) в MeOH (60 мл) при к. т. в атмосфере N₂ в стальном реакторе под давлением. Полученную суспензию продували с

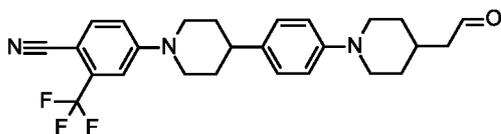
помощью N₂, и затем H₂, и затем перемешивали при к. т. при давлении 4 атмосферы в течение 3 дней. Затем смесь фильтровали через целит и промывали с помощью MeOH (250 мл). Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3,14 г, 94%) в виде бесцветного масла; ¹H ЯМР: (CDCl₃) 1,15-1,28 (2H, m), 1,53-1,56 (2H, m), 1,72 (2H, d), 2,63 (2H, td), 3,04-3,14 (2H, m), 3,31 (8H, s), 4,47 (1H, t).

Промежуточное соединение 15e: 4-(4-(4-(4-(2,2-диметоксиэтил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



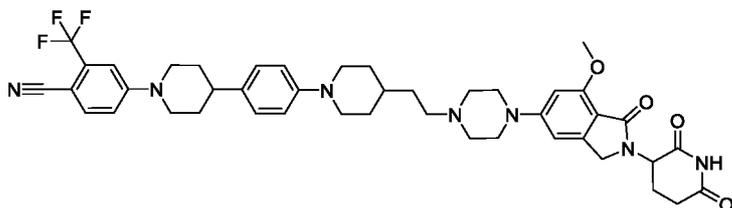
RuPhos Pd G3 (0,205 г, 0,24 ммоль) добавляли в смесь 4-(4-(4-бромфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (1,00 г, 2,44 ммоль), 4-(2,2-диметоксиэтил)пиперидина (0,64 г, 3,67 ммоль), Cs₂CO₃ (2,388 г, 7,33 ммоль) и RuPhos (0,114 г, 0,24 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 10 ч. и затем концентрировали. Очистка с помощью флэш-хроматографии на колонке C18-флэш (градиент: 0-100% MeCN в воде) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (1,20 г, 98%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,21-1,31 (2H, m), 1,39-1,51 (3H, m), 1,52-1,67 (2H, m), 1,70-1,77 (2H, m), 1,79-1,87 (2H, m), 2,51-2,61 (2H, m), 2,71 (1H, t), 2,98-3,08 (2H, m), 3,22 (6H, s), 3,58 (2H, d), 4,16 (2H, d), 4,43-4,50 (1H, m), 6,84 (2H, d), 7,07 (2H, d), 7,26 (1H, d), 7,32 (1H, s), 7,80 (1H, d); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 502,2.

Промежуточное соединение 15f: 4-(4-(4-(4-(2-оксоэтил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)-бензонитрил



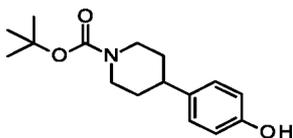
Раствор 4-(4-(4-(4-(2,2-диметоксиэтил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)-бензонитрила (200 мг, 0,40 ммоль) в муравьиной кислоте (2 мл) перемешивали при к. т. в течение 5 ч. Затем смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,17 г, 94%), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; ¹H ЯМР: 1,23-1,33 (2H, m), 1,54-1,67 (2H, m), 1,67-1,76 (2H, m), 1,79-1,87 (2H, m), 1,95 (1H, s), 2,36-2,43 (2H, m), 2,57-2,69 (2H, m), 2,69-2,76 (1H, m), 3,03 (2H, t), 3,58 (2H, d), 4,16 (2H, d), 6,85 (2H, d), 7,07 (2H, d), 7,22-7,29 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,80 (1H, d), 9,70 (1H, d); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 456,1.

Пример 15: 4-(4-(4-(4-(2-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



трет-Бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат (50 мг, 0,11 ммоль) добавляли в раствор 4-(4-(4-(4-(2-оксоэтил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (50 мг, 0,11 ммоль) в муравьиной кислоте (2 мл) при к. т. Полученный раствор перемешивали при 40°C в течение 1 ч., затем охлаждали до к. т. и концентрировали. Полученный осадок растворяли в DCM (2 мл) и затем добавляли NaBH(OAc)₃ (47 мг, 0,22 ммоль). Данную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем смесь разбавляли с помощью DCM, промывали (с помощью AcOH (5%, водн.), воды (20 мл), затем насыщ. солевого раствора (20 мл)), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью препаративной SFC (колонка: Tofus 2-PIC; подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: MeOH (0,5% 2 M NH₃-MeOH); скорость потока: 50 мл/мин.; градиент в изократическом режиме: 30% В) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (6,1 мг, 7%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР: (300 МГц) 1,15- 1,30 (2H, m), 1,30-1,50 (3H, m), 1,52-1,70 (2H, m), 1,71-1,97 (5H, m), 2,29-2,43 (3H, m), 2,60 (3H, d), 2,75-3,10 (4H, m), 3,10-3,50 (8H, m), 3,61 (2H, d), 3,84 (3H, s), 4,04-4,29 (4H, m), 4,97 (1H, dd), 6,49 (1H, s), 6,61 (1H, s), 6,86 (2H, d), 7,08 (2H, d), 7,19-7,39 (2H, m), 7,82 (1H, d), 10,91 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 798,4.

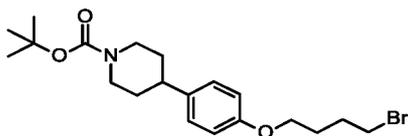
Промежуточное соединение 16а: *трет*-бутил-4-(4-(4-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)бутокси)фенил)пиперидин-1-карбоксилат



Бромистоводородную соль 4-(пиперидин-4-ил)фенола (5,14 г, 19,91 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбоната (4,56 г, 20,91 ммоль) суспендировали в DCM (60 мл) при к. т. NEt₃ (5,53 мл, 39,82 ммоль) затем добавляли одной порцией и смесь перемешивали в течение 45 мин. Затем смесь разбавляли с помощью DCM (200 мл), промывали водой (3 × 100 мл),

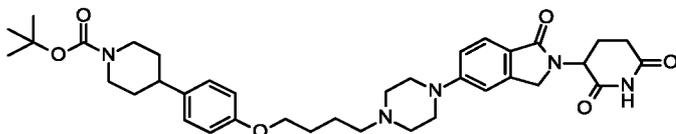
высушивали над разделителем фаз и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (5,70 г, 100%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР: 1,34-1,46 (11H, m), 1,70 (2H, d), 2,54-2,6 (1H, m), 2,77 (2H, br s), 4,05 (2H, d), 6,59-6,73 (2H, m), 6,94-7,06 (2H, m), 9,12 (1H, s). *масса/заряд*: ES⁻ [M-H]⁻ = 276,3.

Промежуточное соединение 16b: трет-бутил-4-(4-(4-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)бутоксифенил)пиперидин-1-карбоксилат



трет-Бутил-4-(4-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат (2,20 г, 7,93 ммоль), K₂CO₃ (1,32 г, 9,52 ммоль) и 1,4-дибромбутан (2,37 мл, 19,83 ммоль) растворяли в безводном MeCN (80 мл) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч., затем охлаждали до к. т. Затем смесь фильтровали и промывали с помощью DCM (200 мл). Затем фильтрат концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-30% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (1,08 г, 33%) в виде белого масла, которое затвердевало при отстаивании; ^1H ЯМР: (CDCl₃) 1,48 (9H, s), 1,51-1,69 (2H, m), 1,75-1,86 (2H, m), 1,89-1,98 (2H, m), 2-2,13 (2H, m), 2,58 (1H, tt), 2,78 (2H, t), 3,48 (2H, t), 3,97 (2H, t), 4,16-4,32 (2H, m), 6,75-6,89 (2H, m), 7,10 (2H, dt). (1H, m); *масса/заряд*: ES⁺ [M-tBu]⁺ 356,0.

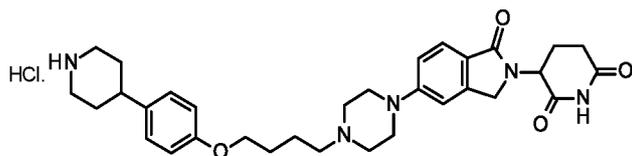
Промежуточное соединение 16с: трет-бутил-4-(4-(4-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)бутоксифенил)пиперидин-1-карбоксилат



DIPEA (2,3 мл, 13,10 ммоль) добавляли в хлористоводородную соль 3-[1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил]-пиперидин-2,6-диона (1,05 г, 2,88 ммоль) в DMSO (20 мл) при к. т. Смесь подвергали воздействию ультразвука до получения мутного раствора и затем перемешивали при к. т. в течение 0,5 ч. Затем добавляли KI (1,30 г, 7,86 ммоль), затем раствор *трет*-бутил-4-(4-(4-бромбутоксифенил)пиперидин-1-карбоксилата (1,08 г, 2,62 ммоль) в DMSO (7 мл) и смесь перемешивали при 70°C в течение 18 ч. После охлаждения смесь разбавляли с помощью EtOAc (200 мл), промывали водой (3 × 100 мл), затем соевым раствором (2 × 100 мл), высушивали (MgSO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC

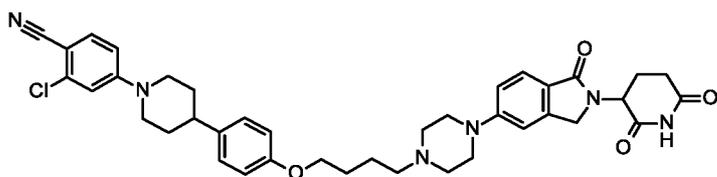
(градиент: 0-10% MeOH в DCM) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (1,08 г, 63%) в виде бледно-желтой камеди; ^1H ЯМР: 1,48 (9H, s), 1,53-1,89 (9H, m), 2,14-2,25 (1H, m), 2,32 (1H, qd), 2,41-2,52 (2H, m), 2,53-2,65 (5H, m), 2,71-2,95 (4H, m), 3,26-3,39 (3H, m), 3,98 (2H, t), 4,15-4,31 (3H, m), 4,41 (1H, d), 5,18 (1H, dd), 6,79-6,89 (3H, m), 6,99 (1H, dd), 7,08-7,16 (2H, m), 7,73 (1H, d), 8,01-8,25 (1H, m); *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 660,3.

Промежуточное соединение 16d: 3-(1-оксо-5-(4-(4-(4-(пиперидин-4-ил)фенокси)бутил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



4 М HCl в диоксане (2 мл, 8,00 ммоль) добавляли одной порцией в *tert*-бутил-4-(4-(4-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)бутоксифенил)пиперидин-1-карбоксилат (1,07 г, 1,62 ммоль) в DCM (5 мл) при к. т. в атмосфере воздуха и смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали, суспендировали в Et₂O (30 мл) и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения в виде хлористоводородной соли в виде бежевого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 560,3.

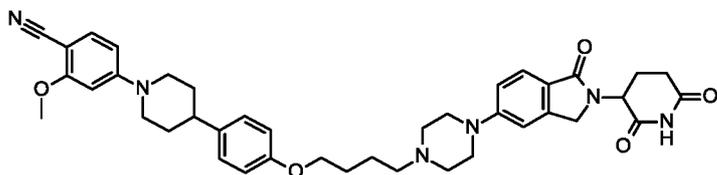
Пример 16: 2-хлор-4-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-пиперазин-1-ил}бутоксифенил]пиперидин-1-ил}бензонитрил



Смесь хлористоводородной соли 3-(1-оксо-5-(4-(4-(4-(пиперидин-4-ил)фенокси)бутил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (100 мг, 0,17 ммоль), 2-хлор-4-фторбензонитрила (27,4 мг, 0,18 ммоль) и K₂CO₃ (58,0 мг, 0,42 ммоль) суспендировали в DMSO (1 мл) и перемешивали при 90°C в течение 1,5 ч. Очистка с помощью препаративной HPLC (колонка А, элюент А) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (65 мг, 56%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР: 1,55-1,65 (4H, m), 1,68-1,77 (2H, m), 1,81 (2H, d), 1,89-2,02 (1H, m), 2,34-2,43 (3H, m), 2,52-2,64 (1H, m), 2,7-2,94 (2H, m), 2,99 (2H, t), 3,21-3,4 (8H, m), 3,97 (2H, t), 4,09 (2H, d), 4,21 (1H, d), 4,33 (1H, d), 5,04 (1H, dd), 6,85 (2H, d), 7,00 (1H, dd), 7,05 (2H, d), 7,11-7,18

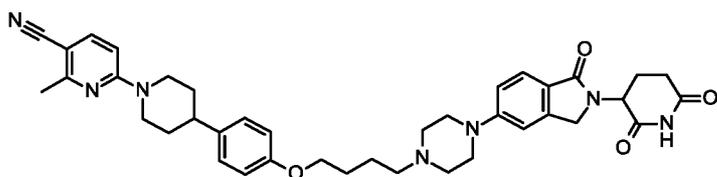
(3H, m), 7,51 (1H, d), 7,62 (1H, d), 10,91 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ 695,5.

Пример 17: 4-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}бутоксифенил]пиперидин-1-ил}-2-метоксибензонитрил



Смесь хлористоводородной соли 3-(1-оксо-5-(4-(4-(4-(пиперидин-4-ил)фенокси)бутил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (100 мг, 0,17 ммоль), 4-фтор-2-метоксибензонитрила (26,6 мг, 0,18 ммоль) и K₂CO₃ (58,0 мг, 0,42 ммоль) суспендировали в DMSO (1 мл) и перемешивали при 90°C в течение 2,5 ч. После охлаждения до к. т. очистка с помощью препаративной HPLC (колонка А, элюент А) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (40 мг, 35%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,54-1,68 (4H, m), 1,74 (2H, q), 1,83 (2H, d), 1,92-2,02 (1H, m), 2,29-2,44 (4H, m), 2,56-2,8 (3H, m), 2,82-3,02 (3H, m), 3,11-3,49 (6H, m), 3,88 (3H, s), 3,98 (2H, t), 4,08 (2H, d), 4,21 (1H, d), 4,33 (1H, d), 5,05 (1H, dd), 6,53-6,67 (2H, m), 6,87 (2H, d), 7,06 (2H, d), 7,16 (2H, d), 7,41 (1H, d), 7,52 (1H, d), 10,92 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ 691,5.

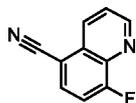
Пример 18: 6-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}бутоксифенил]пиперидин-1-ил}-2-метилпиридин-3-карбонитрил



Смесь хлористоводородной соли 3-(1-оксо-5-(4-(4-(4-(пиперидин-4-ил)фенокси)бутил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (68 мг, 0,11 ммоль), 6-фтор-2-метилникотинитрила (16,3 мг, 0,12 ммоль) и K₂CO₃ (39,4 мг, 0,29 ммоль) суспендировали в DMSO (1,5 мл) и затем перемешивали при 120°C в течение 1 ч. в микроволновом излучении. Очистка с помощью препаративной HPLC (колонка А, элюент А) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,018 г, 23%) в виде бежевого твердого вещества; ¹H ЯМР: (CDCl₃) 1,62-1,77 (4H, m), 1,79-1,88 (2H, m), 1,93 (2H, d), 2,20 (1H, ddq), 2,32 (1H, qd), 2,42-2,51 (2H, m), 2,56 (3H, s), 2,59-2,64 (4H, m), 2,71-2,9 (3H, m), 2,91-3,02 (2H, m), 3,24-3,41 (4H, m), 3,98 (2H, t), 4,25 (1H, d), 4,41 (1H, d),

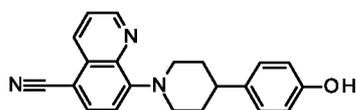
4,60 (2H, d), 5,19 (1H, dd), 6,47 (1H, d), 6,81-6,9 (3H, m), 6,99 (1H, dd), 7,07-7,16 (2H, m), 7,54 (1H, d), 7,73 (1H, d), 7,91 (1H, s); *масса/заряд*: $ES^+ [M+H]^+ = 676,6$.

Промежуточное соединение 19a: 8-фторхинолин-5-карбонитрил



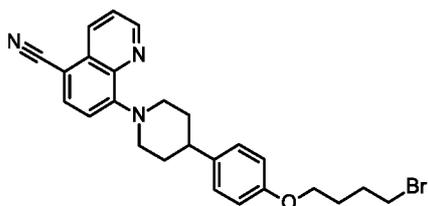
КОАс (0,104 г, 1,062 ммоль) и тригидрат гексацианоферрат(II) калия (1,869 г, 4,42 ммоль) добавляли в 5-бром-8-фторхинолин (2,00 г, 8,85 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) и воде (30 мл). Смесь дегазировали в атмосфере N_2 в течение 5 мин. при к. т. с последующим добавлением XPhos (0,422 г, 0,885 ммоль) и Xphos Pd G3 (0,374 г, 0,442 ммоль). Затем смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение 3 ч. и затем охлаждали до к. т. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические растворы промывали насыщ. соевым раствором (100 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-30% EtOAc в гексанах) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,4 г, 26%) в виде грязно-белого твердого вещества; 1H ЯМР: 7,82 (1H, dd), 7,91 (1H, dd), 8,35 (1H, dd), 8,56 (1H, dt), 9,15 (1H, dd); *масса/заряд*: $ES^+ [M+H]^+ = 173,0$.

Промежуточное соединение 19b: 8-(4-(4-гидроксифенил)пиперидин-1-ил)хинолин-5-карбонитрил



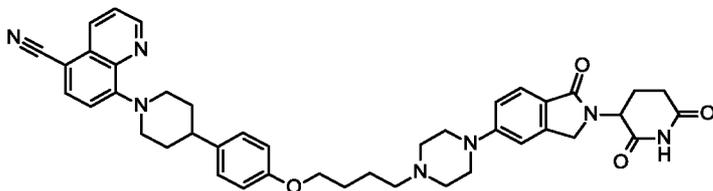
4-(Пиперидин-4-ил)фенолгидробромид (0,900 г, 3,49 ммоль) и DIPEA (1,217 мл, 6,97 ммоль) добавляли в 8-фторхинолин-5-карбонитрил (0,400 г, 2,323 ммоль) в DMSO (10 мл) при к. т. Смесь перемешивали при $50^\circ C$ в течение 6 ч., затем охлаждали до к. т. и концентрировали. Смесь медленно выливали в ледяную воду. Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали водой (20 мл) и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,700 г, 89%) в виде желтого твердого вещества; 1H ЯМР: 1,81-1,98 (4H, m), 2,63-2,79 (1H, m), 2,95-3,16 (2H, m), 4,37 (2H, d), 6,63-6,78 (2H, m), 7,11 (2H, d), 7,21 (1H, d), 7,74 (1H, dd), 8,04 (1H, d), 8,40 (1H, dd), 8,97 (1H, dd), 9,14 (1H, s); *масса/заряд*: $ES^- [M-H]^- = 328,0$.

Промежуточное соединение 19c: 8-(4-(4-(4-бромбутокси)фенил)пиперидин-1-ил)хинолин-5-карбонитрил



1,4-Дибромбутан (0,262 г, 1,214 ммоль) и K_2CO_3 (0,252 г, 1,821 ммоль) добавляли в 8-(4-(4-гидроксифенил)пиперидин-1-ил)хинолин-5-карбонитрил (0,200 г, 0,607 ммоль) в MeCN (5 мл) при к. т. Затем смесь перемешивали при 60°C в течение 6 ч. Затем добавляли воду (40 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×70 мл). Объединенные органические растворы промывали насыщ. соевым раствором (50 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-30% EtOAc в гексанах) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,200 г, 68%) в виде желтого твердого вещества; 1H ЯМР: 1,76-2,02 (8H, m), 2,70-2,82 (1H, m), 3,00-3,12 (2H, m), 3,62 (2H, t), 3,99 (2H, t), 4,37 (2H, d), 6,89 (2H, d), 7,23 (3H, dd), 7,74 (1H, dd), 8,05 (1H, d), 8,40 (1H, dd), 8,98 (1H, dd).

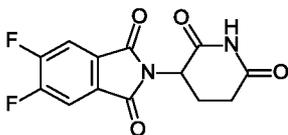
Пример 19: 8-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}буксо)фенил]пиперидин-1-ил}хинолин-5-карбонитрил



KI (0,205 г, 1,233 ммоль) и DIPEA (0,359 мл, 2,056 ммоль) добавляли в смесь хлористоводородной соли 3-[1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил]пиперидин-2,6-диола (0,150 г, 0,411 ммоль) и 8-(4-(4-(4-бромбуксо)фенил)пиперидин-1-ил)хинолин-5-карбонитрила (0,115 г, 0,247 ммоль) в DMSO (5 мл) при к. т. Затем смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч., затем охлаждали до к. т. и концентрировали. Остаток медленно выливали в ледяную воду. Твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали водой (10 мл) и высушивали под вакуумом. Препаративная HPLC (колонка C, элюент C, основная обработка A) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,090 г, 30%) в виде грязно-белого твердого вещества; 1H ЯМР: 1,57-1,67 (2H, m), 1,70-1,80 (2H, m), 1,84-2,00 (5H, m), 2,27-2,43 (3H, m), 2,51-2,64 (5H, m), 2,69-2,82 (1H, m), 2,84-2,97 (1H, m), 3,00-3,11 (2H, m), 3,24-3,31 (4H, m), 3,99 (2H, t), 4,17-4,25 (1H, m), 4,27-4,42 (3H, m), 5,05 (1H, dd), 6,89 (2H, d), 7,01-7,10 (2H, m), 7,22 (3H, dd), 7,52 (1H, d), 7,71-7,77 (1H, m), 8,05 (1H, d), 8,40 (1H,

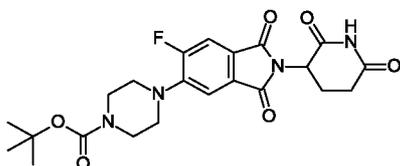
dd), 8,97 (1H, dd), 10,94 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 712,4.

Промежуточное соединение 20a: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5,6-дифторизоиндолин-1,3-дион



Ацетат калия (5,04 г, 51,37 ммоль) добавляли одной порцией в хлористоводородную соль 3-аминопиперидин-2,6-диона (3 г, 18,23 ммоль) и 4,5-дифторфталевой кислоты (3,35 г, 16,57 ммоль) в AcOH (30 мл) при к. т. Полученный раствор перемешивали при 90°C в течение 18 ч. Затем смесь охлаждали до к. т., и образовывалось твердое вещество. Добавляли воду (30 мл). Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали водой (2 × 5 мл) и высушивали при 45°C под вакуумом в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (3,43 г, 70%) в виде темно-серого/фиолетового твердого вещества; ¹H ЯМР: 2,01-2,12 (1H, m), 2,53-2,7 (2H, m), 2,83-2,95 (1H, m), 5,17 (1H, dd), 8,15 (2H, t), 11,13 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁻ [M-H]⁻ 293.

Промежуточное соединение 20b: трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат



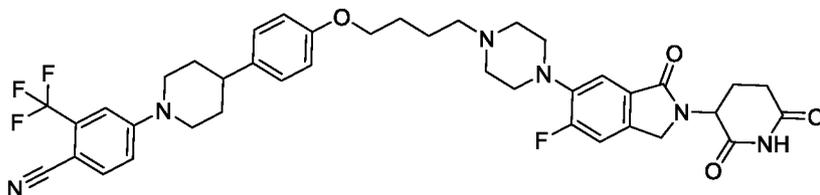
DMSO (0,5 мл) и затем DIPEA (118 мкл, 0,68 ммоль) добавляли в смесь 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5,6-дифторизоиндолин-1,3-диона (100 мг, 0,34 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (69,6 мг, 0,37 ммоль). Данную смесь затем нагревали при 100°C в течение 2 ч. Затем добавляли насыщ. раствор NH₄Cl (0,5 мл) и воду (1,5 мл). Коричневый осадок собирали путем фильтрации, промывали водой и высушивали в вакуумной печи с получением указанных в заголовке соединений (86 мг, 55%) в виде темно-коричневого/черного твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,44 (9H, s), 2,04 (1H, dq), 2,55-2,62 (1H, m), 2,89 (1H, ddd), 3,09 (1H, d), 3,16-3,26 (4H, m), 3,45-3,55 (4H, m), 5,11 (1H, dd), 7,49 (1H, d), 7,75 (1H, d), 11,09 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁻ [M-H]⁻ 459.

Промежуточные соединения 20c и 20d: 3-(5-фтор-1-оксо-6-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион и 3-(6-фтор-1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



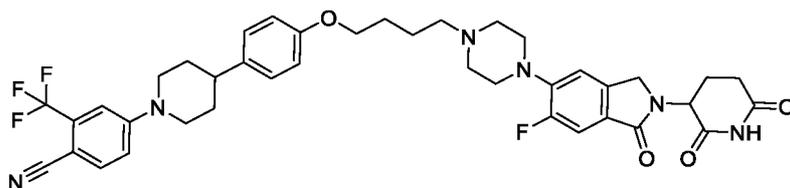
Порошок цинка (72,4 мг, 1,11 ммоль) добавляли одной порцией в *трет*-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат (170 мг, 0,37 ммоль) в AcOH (3,4 мл) при к. т. Полученную суспензию перемешивали при 60°C в течение 48 ч. Добавляли дополнительное количество порошка Zn (72,4 мг, 1,11 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение 24 ч. Затем смесь разбавляли с помощью MeOH (25 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученную камедь растворяли в TFA (5 мл) при к. т. и добавляли триэтилсилан (587 мкл, 3,68 ммоль) одной порцией. Полученный оранжевый раствор перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем смесь концентрировали. Растирание с Et₂O и сбор твердого вещества путем фильтрации обеспечивали получение указанных в заголовке соединений (в форме трифторацетатных солей) в виде смеси изомеров (170 мг, 57%) в виде бежевых твердых веществ, которые применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 347.

Пример 20: 4-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-пиперазин-1-ил}бутокси)фенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



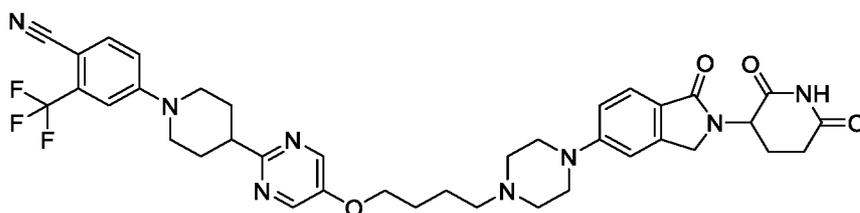
Промежуточное соединение 2d вводили в реакцию с промежуточными соединениями 20c и 20d с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 1, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью HPLC (колонка A, элюент A). ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) 1,85 (2H, q), 1,88-1,94 (1H, m), 1,94-2,01 (3H, m), 2,22 (1H, dtd), 2,35 (1H, qd), 2,77 (0H, s), 2,82-2,88 (1H, m), 2,88-2,98 (3H, m), 3,06 (2H, td), 3,13 (4H, s), 3,32-3,44 (4H, m), 3,98 (2H, t), 4,02 (2H, dq), 4,22-4,47 (2H, m), 5,18 (1H, dd), 6,81-6,88 (2H, m), 6,96-7,03 (2H, m), 7,1-7,15 (2H, m), 7,16 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,62 (1H, dd), 8-8,04 (1H, m), 8,21 (2H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 747,4.

Пример 21: 4-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-пиперазин-1-ил}бутокси)фенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



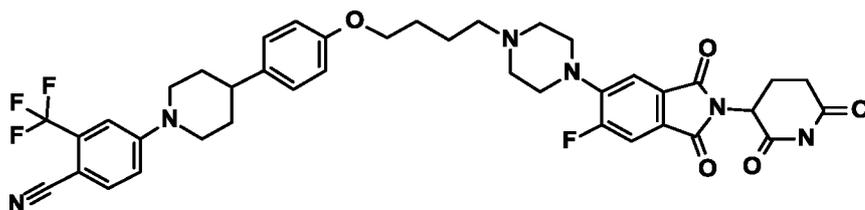
Промежуточное соединение 2d вводили в реакцию с промежуточными соединениями 20c и 20d с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 2, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью HPLC (колонка А, элюент А); ^1H ЯМР: (500 МГц, CDCl_3) 0,87-0,94 (1H, m), 1,76 (2H, qd), 1,8-1,94 (1H, m), 1,94-2,01 (2H, m), 2,22 (1H, dtd), 2,34 (1H, qd), 2,74 (1H, tt), 2,84-2,89 (2H, m), 2,93 (1H, ddd), 3,01-3,1 (5H, m), 3,32 (3H, q), 3,48-3,55 (1H, m), 3,98 (2H, t), 4,02 (2H, dt), 4,28 (1H, d), 4,42 (1H, d), 5,19 (1H, dd), 6,65 (0H, s), 6,82-6,88 (2H, m), 6,99 (1H, dd), 7,09-7,18 (4H, m), 7,48 (1H, d), 7,55 (0H, dd), 7,61 (1H, d), 7,98 (1H, s), 8,16 (2H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 747,4$.

Пример 22: 4-{4-[5-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}бутокси)пиримидин-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



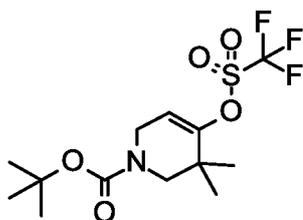
Промежуточное соединение 8e вводили в реакцию с промежуточным соединением 2c с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 8, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью HPLC (колонка: Zorbax Eclipse Plus C18 50 × 2,1 мм, 1,8 мкм, элюент С, основная обработка А); ^1H ЯМР: 1,52-1,68 (2H, m), 1,66-1,84 (4H, m), 1,9-2,08 (3H, m), 2,26-2,49 (6H, m), 2,59 (2H, d), 2,8-2,98 (1H, m), 3,05-3,2 (3H, m), 3,23-3,3 (4H, m), 4,05-4,26 (5H, m), 4,33 (1H, d), 5,05 (1H, dd), 6,99-7,12 (2H, m), 7,27 (1H, d), 7,32 (1H, s), 7,52 (1H, d), 7,82 (1H, d), 8,49 (2H, s), 10,95 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 731,2$.

Пример 23: 4-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-фтор-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-пиперазин-1-ил}бутокси)фенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



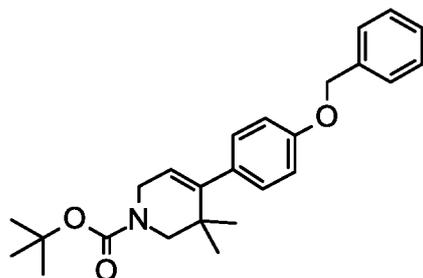
Промежуточное соединение 1h вводили в реакцию с промежуточным соединением 20b с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 1, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью HPLC (колонка A, элюент A, основная обработка A); ^1H ЯМР: (CDCl_3) 1,65-1,87 (6H, m), 1,92-2 (2H, m), 2,07-2,2 (1H, m), 2,41-2,53 (2H, m), 2,56-2,67 (4H, m), 2,67-2,96 (4H, m), 3,06 (2H, td), 3,22-3,35 (4H, m), 3,92-4,1 (4H, m), 4,93 (1H, dd), 6,78-6,92 (2H, m), 6,99 (1H, dd), 7,07-7,21 (3H, m), 7,37 (1H, d), 7,47 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,97 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 761,5$.

Промежуточное соединение 24a: трет-бутил-3,3-диметил-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



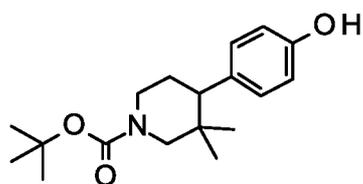
Медленно добавляли бис(триметилсилил)амид лития (60,7 мл, 60,71 ммоль) в *трет*-бутил-3,3-диметил-4-оксопиридин-1-карбоксилат (9,2 г, 40,47 ммоль) в THF (80 мл) при -78°C в течение 20 мин. в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли *N*-(5-хлорпиридин-2-ил)-1,1,1-трифтор-*N*-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамид (23,84 г, 60,71 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь затем гасили с помощью насыщ. раствора NH_4Cl . Смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой, затем насыщ. соевым раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-5% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (11,00 г, 76%) в виде желтой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц) 5,82 (s, 1H), 4,01 (d, 2H), 3,35 (s, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,05 (s, 6H).

Промежуточное соединение 24b: трет-бутил-4-(4-(бензилокси)фенил)-3,3-диметил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



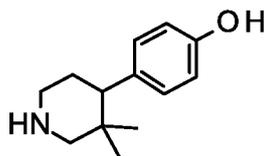
$\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2\text{-DCM}$ (0,818 г, 1,00 ммоль) добавляли в *tert*-бутил-3,3-диметил-4-(((трифторметил)сульфонил)-окси)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилат (3,600 г, 10,02 ммоль), 2-(4-(бензилокси)фенил)-4,4,5,5-тетра-метил-1,3,2-диоксаборолан (4,66 г, 15,03 ммоль) и K_2CO_3 (4,15 г, 30,05 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) и воде (10 мл) при к. т. в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Затем смесь разбавляли с помощью EtOAc , промывали водой, затем насыщ. соевым раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью флэш-хроматографии на колонке C_{18} (градиент: 5-90% MeCN в воде (0,1% NH_4HCO_3)) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (1,980 г, 50%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР: 7,47-7,43 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,12-7,05 (m, 2H), 6,99-6,93 (m, 2H), 5,40 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,94 (d, 2H), 3,26 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 0,97 (s, 6H); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M-tBu+MeCN}]^+ = 379$.

Промежуточное соединение 24c: трет-бутил-4-(4-гидроксифенил)-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат



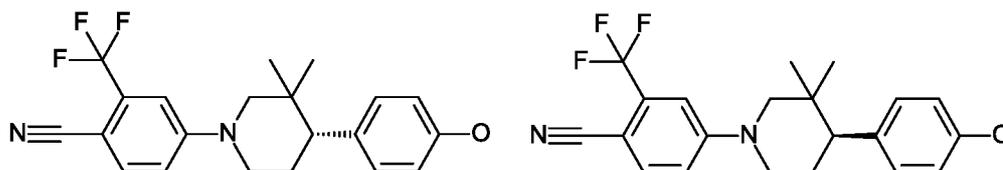
Смесь *tert*-бутил-4-(4-(бензилокси)фенил)-3,3-диметил-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилата (1,00 г, 2,54 ммоль) и Pd на C (0,27 г, 0,25 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали в атмосфере H_2 при 20 атм. и 80°C в течение 1 ч. Концентрирование смеси затем обеспечивало получение указанного в заголовке соединения (0,844 г, 109%), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; ^1H ЯМР (300 МГц) 0,68 (s, 6H), 1,41 (s, 9H), 1,80-2,10 (m, 1H), 2,33-2,43 (m, 1H), 2,73 – 2,75 (m, 1H), 3,32 (s, 2H), 3,66-3,69 (m, 1H), 4,10-4,12 (m, 1H), 6,67 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 9,21 (s, 1H); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M-tBu}]^+ = 250$.

Промежуточные соединения 24d: 4-(3,3-диметилпиперидин-4-ил)фенол



4 М HCl в диоксане (7,00 мл, 28,00 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-4-(4-гидроксифенил)-3,3-диметилпиперидин-1-карбоксилат (820 мг, 2,68 ммоль) в DCM (7 мл) при к. т. и смесь перемешивали в течение 16 ч. Концентрирование смеси затем обеспечивало получение указанного в заголовке соединения в виде хлористоводородной соли (0,750 г, 116%), которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; ^1H ЯМР (300 МГц) 6,93 (d, 2H), 6,71 (d, 2H), 3,29 (d, 1H), 3,04 (d, 1H), 2,92 (d, 1H), 2,78 (d, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,25-2,06 (m, 1H), 1,61 (d, 1H), 0,87 (s, 3H), 0,76 (s, 3H); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 206$.

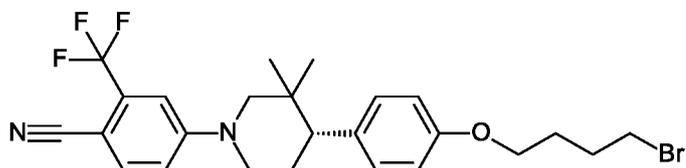
Промежуточные соединения 24e и 24f: *rel*-(*S*)-4-(4-(4-гидроксифенил)-3,3-диметилпиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (изомер 1) и *rel*-(*R*)-4-(4-(4-гидроксифенил)-3,3-диметилпиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (изомер 2)



4-Фтор-2-(трифторметил)бензонитрил (2017 мг, 10,67 ммоль) добавляли в 4-(3,3-диметилпиперидин-4-ил)фенол (730 мг, 3,56 ммоль) и DIPEA (1863 мкл, 10,67 ммоль) в DMSO (10 мл) при к. т. Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Затем смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой, затем насыщ. соевым раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-30% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение материала, который дополнительно очищали посредством препаративной хиральной HPLC (колонка: CHIRALPAK AD-3, 3,0 мм * 100 мм, 3 мкм; подвижная фаза А, подвижная фаза В: MeOH (0,1% диэтиламина); скорость потока: 2 мл/мин.; градиент: 10% В; 220 нм) с получением указанных в заголовке соединений в виде бледно-желтых твердых веществ: промежуточного соединения 24e (0,320 г, 24%); промежуточного соединения 24f (0,289 г, 22%). **Промежуточное соединение 24e (элюируемое первым):** ^1H ЯМР: 0,69 (3H, s), 0,78 (3H, s), 1,53 (1H, d), 2,12 (1H, qd), 2,55 (1H, d), 2,82 (1H, d), 2,91-3,03 (1H, m), 3,90 (1H, dd), 4,19 (1H, d), 6,65-6,70 (2H, m), 6,92-6,98 (2H, m), 7,24-7,31 (2H, m), 7,77 (1H, d), 9,21 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 375$. **Промежуточное соединение 24f:** ^1H ЯМР: 0,69 (3H, s), 0,78 (3H, s), 1,53

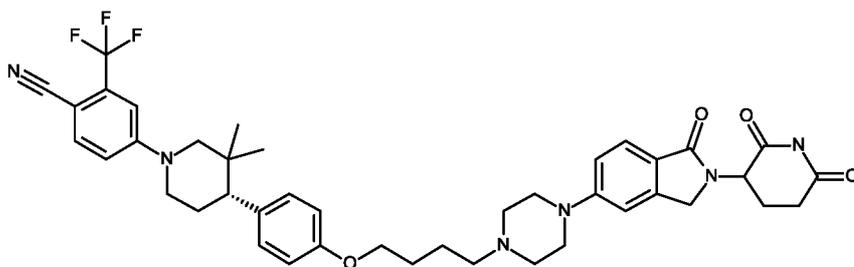
(1H, d), 2,12 (1H, m), 2,55 (1H, d), 2,82 (1H, d), 2,91-3,03 (1H, m), 3,85-3,93 (1H, m), 4,14-4,25 (1H, m), 6,56-6,78 (2H, m), 6,81-7,06 (2H, m), 7,16-7,35 (2H, m), 7,77 (1H, d), 9,21 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 375.

Промежуточное соединение 24g: *rel*-(S)-4-(4-(4-(4-бромбутоксифенил)-3,3-диметилпиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



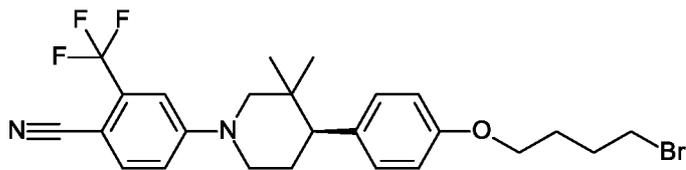
rel-(S)-4-(4-(4-Гидроксифенил)-3,3-диметилпиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (промежуточное соединение 24e, изомер 1, 100 мг, 0,27 ммоль), K₂CO₃ (44,3 мг, 0,32 ммоль) и 1,4-дибромбутан (80 мкл, 0,67 ммоль) растворяли в безводном MeCN (2,59 мл) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 60°C в течение 5 ч., затем при 40°C в течение 2 дней. Затем смесь охлаждали до к. т., фильтровали и промывали с помощью DCM (20 мл). Фильтрат затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример 24: *rel*-(S)-4-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}бутоксифенил]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил (абсолютная стереохимия еще не подтверждена)



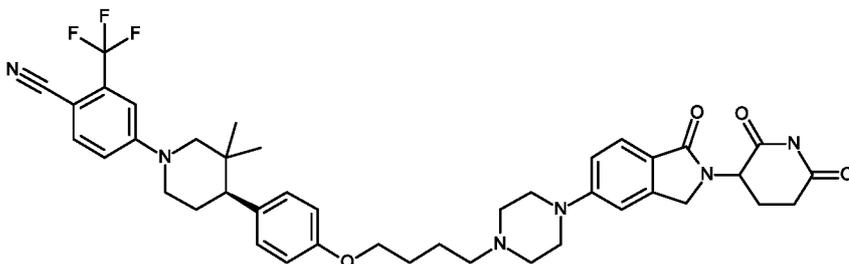
Промежуточное соединение 2с вводили в реакцию с промежуточным соединением 24g с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 5, с получением указанного в заголовке соединения (в виде формиатной соли) после очистки с помощью HPLC (колонка А, элюент А). ¹H ЯМР: (CDCl₃) 0,84 (3H, s), 0,86 (3H, s), 1,65-1,79 (1H, m), 1,77-1,95 (4H, m), 2,14-2,42 (3H, m), 2,54 (1H, dd), 2,7-3,05 (10H, m), 3,46 (4H, q), 3,63 (1H, dd), 3,93-4,14 (3H, m), 4,26 (1H, d), 4,42 (1H, d), 5,19 (1H, dd), 6,8-6,86 (2H, m), 6,89 (1H, d), 6,98 (2H, ddd), 7,02-7,08 (2H, m), 7,12 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,75 (1H, d), 8,07 (1H, s), 8,23 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 757,4.

Промежуточное соединение 25a: *rel*-(R)-4-(4-(4-(4-бромбутоксифенил)-3,3-

диметилпиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил

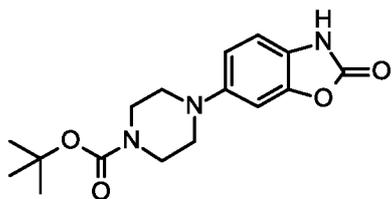
rel-(*R*)-4-(4-(4-Гидроксифенил)-3,3-диметилпиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (промежуточное соединение 24f, изомер 2, 250 мг, 0,67 ммоль), K₂CO₃ (346 мг, 0,80 ммоль) и 1,4-дибромбутан (0,199 мл, 1,67 ммоль) растворяли в безводном MeCN (4 мл) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч., затем охлаждали до к. т. Смесь фильтровали и промывали с помощью DCM (20 мл). Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример 25: *rel*-(*R*)-4-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}бутоксифенил]-3,3-диметилпиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил (абсолютная стереохимия еще не подтверждена)



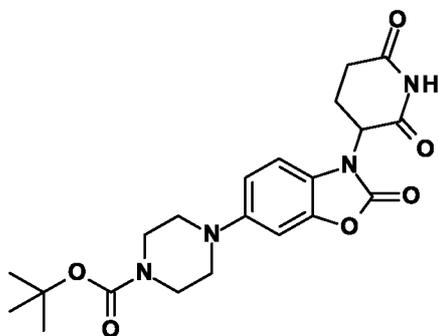
Промежуточное соединение 2с вводили в реакцию с промежуточным соединением 25а с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 5, с получением указанного в заголовке соединения (в виде формиатной соли) после очистки с помощью HPLC (колонка А, элюент А); ¹H ЯМР: (CDCl₃) 0,84 (3H, s), 0,86 (3H, s), 1,66-1,78 (1H, m), 1,81-2 (4H, m), 2,13-2,26 (2H, m), 2,33 (1H, qd), 2,54 (1H, dd), 2,76-2,91 (5H, m), 2,92-3,05 (5H, m), 3,49-3,59 (4H, m), 3,63 (1H, dd), 3,95-4,1 (3H, m), 4,27 (1H, d), 4,42 (1H, d), 5,19 (1H, dd), 6,8-6,86 (2H, m), 6,90 (1H, d), 6,98 (2H, td), 7,02-7,09 (2H, m), 7,12 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,75 (1H, d), 7,97 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 757,4.

Промежуточное соединение 26а: *трет*-бутил-4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[*d*]оксазол-6-ил)пиперазин-1-карбоксилат



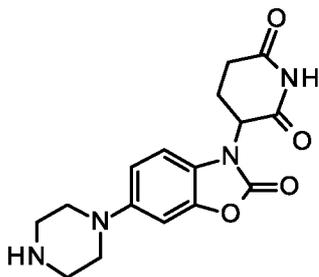
6-Бромбензо[*d*]оксазол-2(3*H*)-он (0,321 г, 1,5 ммоль) и Dave-phos-Pd G3 (0,114 г, 0,15 ммоль) добавляли в высушенный в печи флакон для микроволновой обработки с мешалкой. Флакон герметизировали с помощью резиновой перегородки и затем дегазировали с помощью N₂. Затем добавляли THF (3 мл), бис(триметилсилил)амид лития (3,30 мл, 3,30 ммоль) и *tert*-бутилпиперазин-1-карбоксилат (0,335 г, 1,80 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали с помощью N₂. Полученный раствор перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Затем добавляли AcOH и смесь концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-80% EtOAc в гексанах) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,250 г, 52%) в виде серого твердого вещества; ¹H ЯМР (500 МГц) 1,41 (1H, s), 2,35 (1H, br s), 2,51-2,53 (1H, m), 2,94-3,04 (5H, m), 3,26-3,32 (3H, m), 3,44 (5H, br s), 6,73 (1H, dd), 6,93 (1H, d), 6,98 (1H, d), 11,30 (1H, br s); *масса/заряд* (ES-) [M-H]⁻ = 318,2.

Промежуточное соединение 26b: *tert*-бутил-4-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидробензо[*d*]оксазол-6-ил)пиперазин-1-карбоксилат



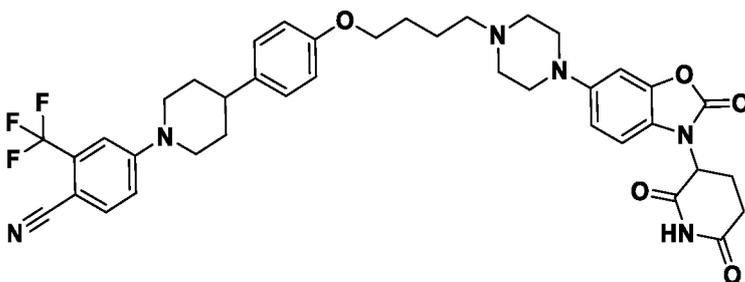
tert-Бутил-4-(2-оксо-2,3-дигидробензо[*d*]оксазол-6-ил)пиперазин-1-карбоксилат (0,048 г, 0,15 ммоль), 3-бромпиперидин-2,6-дион (1,1 экв.) и Cs₂CO₃ (0,147 г, 0,45 ммоль) добавляли в высушенный в печи флакон для микроволновой обработки с мешалкой. Флакон затем продували с помощью N₂. Затем добавляли DMF (1 мл). Полученную взвесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. и затем концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-100% EtOAc в гексанах) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,027 г, 41,8%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) 1,49-1,54 (9H, m), 2,28-2,41 (1H, m), 2,64-2,78 (1H, m), 2,79-2,90 (1H, m), 2,95-3,02 (1H, m), 3,05-3,23 (4H, m), 3,55-3,81 (4H, m), 4,95-5,15 (1H, m), 6,66-6,78 (1H, m), 6,79-6,92 (1H, m), 6,94-7,07 (1H, m), 7,95-8,13 (1H, m); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 431.

Промежуточное соединение 26с: 3-(2-оксо-6-(пиперазин-1-ил)бензо[d]оксазол-3(2H)-ил)пиперидин-2,6-дион



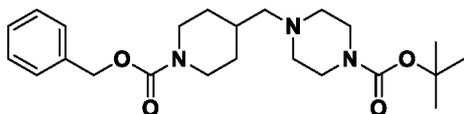
4 М НСl в диоксане (2,3 мл, 9,3 ммоль) добавляли в раствор *трет*-бутил-4-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,46 ммоль) в 1,4-диоксане (2,3 мл) при к. т. и смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч. Концентрирование данной смеси затем обеспечивало получение указанного в заголовке соединения в виде хлористоводородной соли (0,170 г, 100%) в виде грязно-белого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки; ¹Н ЯМР (500МГц) 2,09-2,20 (1H, m), 2,60-2,74 (2H, m), 2,84-2,97 (1H, m), 3,22 (4H, br s), 3,33 (4H, br d), 5,33 (1H, br dd), 6,85 (1H, br d), 7,10-7,28 (2H, m), 9,13 (2H, br s), 11,18 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 331.

Пример 26: 4-{4-[4-(4-{4-[3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил]пиперазин-1-ил}бутокси)фенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил

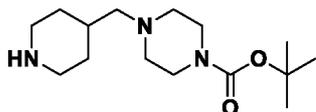


Промежуточное соединение 2d вводили в реакцию с промежуточным соединением 26с с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 2, с получением указанного в заголовке соединения (в виде формиатной соли) после очистки с помощью HPLC (колонка А, элюент А). ¹Н ЯМР: 1,56-1,69 (4H, m), 1,74 (2H, p), 1,85 (2H, d), 2,13 (1H, dt), 2,38 (2H, t), 2,53 (4H, d), 2,59-2,71 (2H, m), 2,71-2,83 (1H, m), 2,83-2,94 (1H, m), 2,99-3,06 (2H, m), 3,09 (4H, d), 3,31 (1H, s), 3,97 (2H, t), 4,17 (2H, d), 5,29 (1H, dd), 6,77 (1H, dd), 6,82-6,89 (2H, m), 7,03-7,12 (2H, m), 7,16 (2H, d), 7,27 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,81 (1H, d), 8,18 (1H, s), 11,15 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 731,6.

Промежуточное соединение 27а: трет-бутил-4-((1-

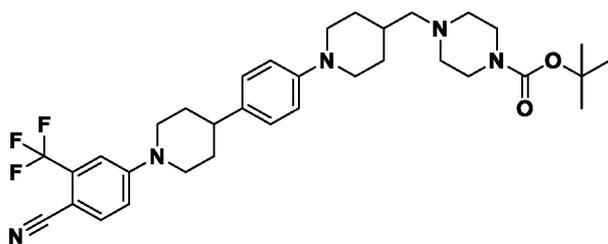
((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат

NaBH(OAc)₃ (6,80 г, 32,08 ммоль) добавляли одной порцией в 1-Вос-пиперазин (4,00 г, 21,48 ммоль), 4-формил-*N*-Cbz-пиперидин (6,40 г, 25,88 ммоль) и AcOH (1,50 мл, 26,23 ммоль) в DCM (50 мл) при к. т. в атмосфере воздуха и смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Затем смесь разбавляли с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ (60 мл) и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 × 40 мл). Объединенные органические растворы высушивали (MgSO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 50-70% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (8,83 г, 98%) в виде бесцветного масла; ¹H ЯМР: 0,91-1,05 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,6-1,77 (3H, m), 2,12 (2H, d), 2,22-2,32 (4H, m), 2,79 (2H, s), 3,26-3,33 (4H, m), 3,99 (2H, d), 5,07 (2H, s), 7,28-7,44 (5H, m); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ 418,3.

Промежуточное соединение 27b: трет-бутил-4-((пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-карбоксилат

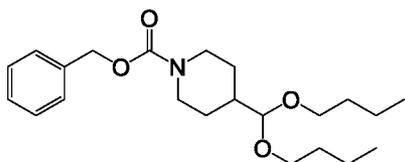
Смесь трет-бутил-4-((1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (9,50 г, 22,75 ммоль) и 10% Pd(OH)₂ на активированном угле (3,20 г, 2,28 ммоль) в EtOH (40 мл) перемешивали в атмосфере H₂ при 1 атм. и к. т. в течение 18 ч. Затем смесь фильтровали через целит с промыванием с помощью EtOH. Фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в EtOH (40 мл) и добавляли 10% Pd(OH)₂ на активированном угле (3,20 г, 2,28 ммоль). Суспензию перемешивали в атмосфере H₂ при 1 атм. и к. т. в течение 3 дней. Затем смесь фильтровали через целит и промывали с помощью EtOH (100 мл). Фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением неочищенного продукта (5,61 г, 87%) в виде серого твердого вещества. Часть неочищенного продукта (2,32 г) очищали ионно-обменной хроматографией (колонка SCX, элюирование с помощью 1 М NH₃/MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (1,84 г, 79%) в виде серого масла; ¹H ЯМР: 0,83-0,99 (2H, m), 1,37 (9H, s), 1,45-1,54 (1H, m), 1,58 (2H, d), 2,07 (2H, d), 2,14-2,28 (4H, m), 2,40 (2H, td), 2,87 (2H, d), 3,2-3,35 (4H, m); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ 284,2.

Промежуточное соединение 27с: трет-бутил-4-((1-(4-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)фенил)-пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат



Смесь 4-(4-(4-бромфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (350 мг, 0,86 ммоль), *трет*-бутил-4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-карбоксилата (242 мг, 0,86 ммоль), RuPhos G3 (53,6 мг, 0,06 ммоль), RuPhos (29,9 мг, 0,06 ммоль), *трет*-бутоксид натрия (247 мг, 2,57 ммоль) и безводного 1,4-диоксана (50 мл) дегазировали, колбу заполняли с помощью N₂ и смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали и концентрировали до сухого состояния. Добавляли воду (10 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические растворы высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-100% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,360 г, 69%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,20 (2H, tt), 1,40 (9H, s), 1,53-1,67 (3H, m), 1,77 (2H, d), 1,84 (2H, d), 2,16 (2H, d), 2,26-2,31 (4H, m), 2,54-2,64 (2H, m), 2,68-2,77 (1H, m), 2,94-3,11 (2H, m), 3,31 (4H, d), 3,60 (2H, d), 4,17 (2H, d), 6,85 (2H, d), 7,07 (2H, d), 7,27 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,81 (1H, d); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 611,9.

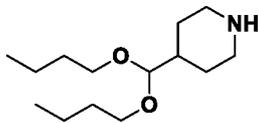
Промежуточное соединение 27d: бензил-4-(дибутоксиметил)пиперидин-1-карбоксилат



Гидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (0,100 г, 0,53 ммоль) добавляли в 4-формил-*N*-Cbz-пиперидин (20,0 г, 80,88 ммоль) в *n*-бутаноле (40 мл) при к. т. в атмосфере воздуха. Полученный раствор перемешивали при 50°C в течение 1 ч. (Реакция не завершена). Добавляли MgSO₄ (10,6 г, 88,07 ммоль) и суспензию перемешивали при 50°C в течение еще 1 ч. Реакция была не завершена, поэтому температуру повышали до 70°C и смесь перемешивали в течение еще 1 дня. Затем смесь фильтровали, промывали с помощью EtOAc (200 мл), где фильтрат собирали в сосуд, содержащий 2 М водн. K₂CO₃ (40 мл). Фазы разделяли. Органический раствор промывали (с помощью 2 М водн. K₂CO₃ (2 × 40 мл), затем насыщ. солевого раствора (2 × 20 мл)), высушивали (MgSO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-30% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (20,5 г, 67%) в виде

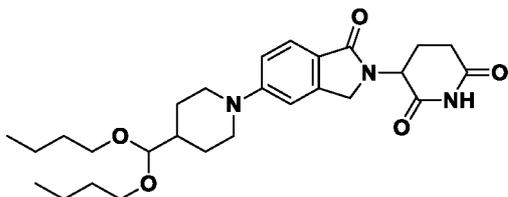
бесцветной жидкости; ^1H ЯМР: 0,88 (6H, t), 1,11 (2H, qd), 1,27-1,4 (4H, m), 1,47 (4H, dq), 1,65 (2H, d), 1,73 (1H, dt), 2,75 (2H, s), 3,37 (2H, dt), 3,54 (2H, dt), 3,95-4,06 (2H, m), 4,16 (1H, d), 5,07 (2H, s), 7,25-7,44 (5H, m).

Промежуточное соединение 27e: 4-(дибутоксиметил)пиперидин



Смесь бензил-4-(дибутоксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (20,5 г, 54,30 ммоль) и 10% Pd(OH)₂ на активированном угле (3,8 г, 2,71 ммоль) в EtOH (120 мл) перемешивали в атмосфере H₂ (1 атм.) при к. т. в течение 3 дней. Затем смесь фильтровали через целит и промывали с помощью EtOH (200 мл). Фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (13,10 г, 99%) в виде бесцветного масла; ^1H ЯМР: 0,88 (6H, t), 1,07 (2H, qd), 1,26-1,4 (4H, m), 1,41-1,51 (4H, m), 1,51-1,65 (3H, m), 2,05 (1H, s), 2,31-2,46 (2H, m), 2,90 (2H, d), 3,36 (2H, dt), 3,52 (2H, dt), 4,10 (1H, d).

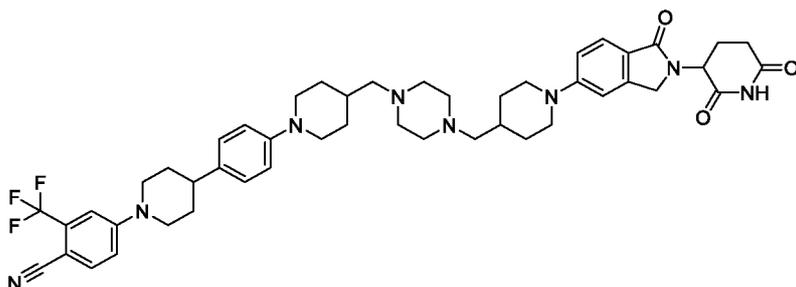
Промежуточное соединение 27f: 3-(5-(4-(дибутоксиметил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Pd-PEPSSI-ШептCl (0,23 г, 0,24 ммоль) добавляли в дегазированную смесь 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (1,5 г, 4,64 ммоль), 4-(дибутоксиметил)пиперидина (1,5 г, 6,16 ммоль) и Cs₂CO₃ (4,54 г, 13,93 ммоль) в 1,4-диоксане (45 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Полученную смесь дегазировали вакуумированием, снова заполняли с помощью N₂ и затем перемешивали при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения смесь разбавляли с помощью DCM (75 мл) и 10% водн. AcOH (50 мл) и фазы разделяли. Водную часть экстрагировали с помощью DCM (75 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. NaHCO₃ (50 мл), высушивали (MgSO₄) и концентрировали. Остаток разделяли между DCM (50 мл) и водой (20 мл) и водную часть экстрагировали с помощью DCM (50 мл). Объединенные органические растворы затем высушивали (MgSO₄) и концентрировали. Растирание с EtOAc (15 мл) обеспечивало получение твердого вещества, которое собирали путем фильтрации, промывали последовательно с помощью EtOAc (2 × 5 мл), EtOAc:Et₂O (1:1; 5 мл) и Et₂O (5 мл), затем высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1,659 г, 74%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР: 0,89 (6H, t), 1,23-1,42

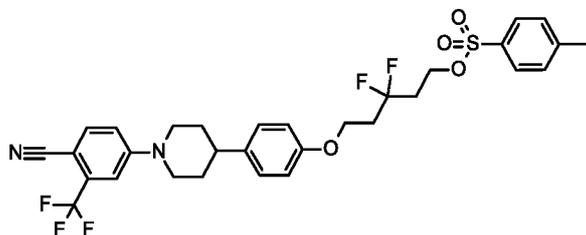
(6H, m), 1,43-1,56 (4H, m), 1,67-1,85 (3H, m), 1,96 (1H, ddd), 2,28-2,44 (1H, m), 2,55-2,64 (1H, m), 2,72-2,84 (2H, m), 2,90 (1H, ddd), 3,40 (2H, dt), 3,56 (2H, dt), 3,89 (2H, d), 4,09-4,25 (2H, m), 4,32 (1H, d), 5,04 (1H, dd), 7,04 (2H, d), 7,50 (1H, d), 10,91 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 486,0.

Пример 27: 4-{4-[4-(4-{4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил}метил}пиперидин-1-ил)фенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 27с вводили в реакцию с промежуточным соединением 27f с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 1, с получением указанного в заголовке соединения (в виде формиатной соли) после очистки с помощью HPLC (колонка А, элюент А). ¹H ЯМР: 1,09-1,27 (4H, m), 1,53-1,69 (3H, m), 1,77 (5H, d), 1,84 (2H, d), 1,92-2,01 (1H, m), 2,15 (4H, d), 2,28-2,42 (9H, m), 2,56-2,64 (3H, m), 2,74 (1H, d), 2,82 (2H, t), 2,86-2,95 (1H, m), 3,04 (2H, t), 3,60 (2H, d), 3,86 (2H, d), 4,11-4,26 (3H, m), 4,32 (1H, d), 5,04 (1H, dd), 6,85 (2H, d), 7,05 (4H, q), 7,27 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,81 (1H, d), 8,17 (1H, s), 10,91 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 851,6.

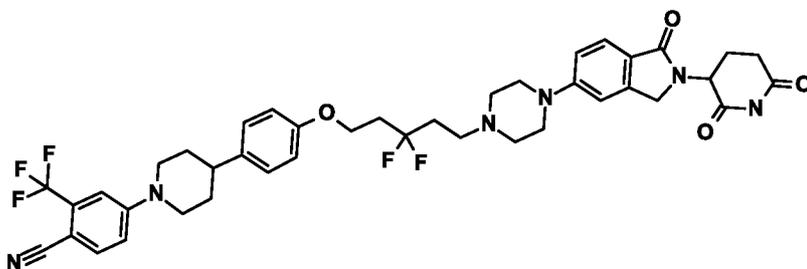
Промежуточное соединение 28а: 5-(4-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)фенокси)-3,3-дифторпентил-4-метилбензолсульфонат



4-Метилбензолсульфонилхлорид (131 мг, 0,69 ммоль) добавляли одной порцией в 4-(4-(4-((3,3-дифтор-5-гидроксипентил)окси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (190 мг, 0,41 ммоль) и Et₃N (113 мкл, 0,81 ммоль) в DCM (2 мл) при к. т. и раствор перемешивали в течение 2 ч. Реакция была не завершена, и дополнительное количество 4-метилбензолсульфонилхлорида (131 мг, 0,69 ммоль) и Et₃N (113 мкл, 0,81 ммоль) добавляли одной порцией и раствор перемешивали при к. т. в

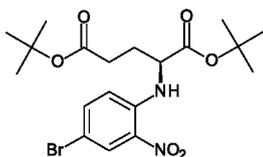
течение еще 18 ч. Реакция была не завершена, и дополнительное количество 4-метилбензолсульфонилхлорида (131 мг, 0,69 ммоль) и Et₃N (113 мкл, 0,81 ммоль) добавляли одной порцией и раствор перемешивали при к. т. в течение еще 3 ч. Затем смесь разбавляли с помощью DCM (25 мл), промывали (с помощью насыщ. NH₄Cl (10 мл), насыщ. NaHCO₃ (10 мл), воды (20 мл), затем насыщ. солевого раствора (10 мл)), высушивали с применением картриджа для разделения фаз и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-60% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,147 г, 58%) в виде желтой камеди; *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ 623,3.

Пример 28: 4-(4-{4-[(5-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}-3,3-дифторпентил)окси]фенил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 2с вводили в реакцию с промежуточным соединением 28а с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 12, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью HPLC (колонка А, элюент А). ¹H ЯМР: (CDCl₃) 1,69-1,83 (2H, m), 1,97 (2H, d), 2,15-2,52 (6H, m), 2,65-2,96 (9H, m), 3,05 (2H, td), 3,32-3,46 (4H, m), 4,02 (2H, d), 4,16 (2H, t), 4,26 (1H, d), 4,42 (1H, d), 5,19 (1H, dd), 6,83-6,91 (3H, m), 6,99 (2H, dd), 7,09-7,18 (3H, m), 7,61 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,90 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 779,4.

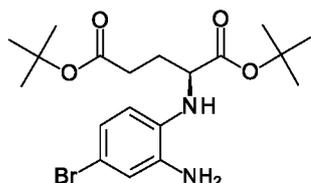
Промежуточное соединение 29а: ди-трет-бутил-(4-бром-2-нитрофенил)-L-глутамат



4-Бром-1-фтор-2-нитробензол (11,69 мл, 93,91 ммоль) добавляли к перемешиваемой молочной суспензии хлористоводородной соли ди-трет-бутил-L-глутамата (50,00 г, 169,03 ммоль) и Et₃N (52,4 мл, 375,62 ммоль) в THF (500 мл) при к. т. Затем смесь перемешивали при 70°C в течение 72 ч. Затем добавляли воду (500 мл) и данную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 500 мл). Объединенные органические растворы

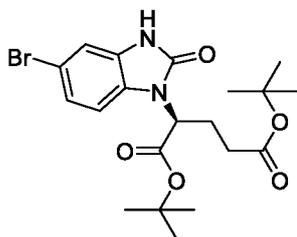
затем промывали солевым раствором (500 мл), пропускали через картридж для разделения фаз и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-20% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (49,50 г, 115%) в виде желтой камеди; ^1H ЯМР (CDCl_3) 1,44 (9H, s), 1,48 (9H, s), 2,16 (2H, q), 2,38 (2H, t), 4,22 (1H, q), 6,77 (1H, d), 7,50 (1H, dd), 8,34 (2H, d).

Промежуточное соединение 29b: ди-трет-бутил-(2-амино-4-бромфенил)-L-глутамат



Железный порошок (26,20 г, 469,15 ммоль) добавляли одной порцией в ди-трет-бутил-(4-бром-2-нитрофенил)-L-глутамат (43,10 г, 93,83 ммоль) и NH_4Cl (25,09 г, 469,15 ммоль) в IPA (400 мл) и воде (80 мл) при к. т. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После охлаждения смесь фильтровали через целит и промывали с помощью EtOAc (500 мл). Темно-красный фильтрат промывали водой (250 мл), насыщ. солевым раствором (250 мл), высушивали (MgSO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент 0-30% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (36,1 г, 90%) в виде оранжевой смолы; ^1H ЯМР (CDCl_3) 1,44 (9H, s), 1,44 (9H, s), 1,89-2,17 (2H, m), 2,27-2,53 (2H, m), 3,53 (2H, s), 3,68-3,97 (2H, m), 6,48 (1H, d), 6,71-6,95 (2H, m); масса/заряд: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 429.

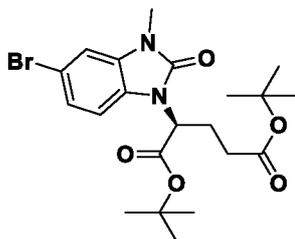
Промежуточное соединение 29c: ди-трет-бутил-(S)-2-(5-бром-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пентандиоат



CDI (14,30 г, 88,19 ммоль) добавляли одной порцией в ди-трет-бутил-(2-амино-4-бромфенил)-L-глутамат (36,1 г, 83,99 ммоль) в THF (500 мл) при к. т. Полученный темно-красный раствор перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к. т. и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (500 мл). Данный раствор промывали водой (500 мл) и солевым раствором (200 мл), высушивали (MgSO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (41,0 г, 107%) в виде бежевого твердого вещества; ^1H ЯМР (CDCl_3) 1,40 (18H, d), 2,13-2,43 (3H, m), 2,46-2,64 (1H, m), 5,07 (1H, dd),

6,86 (1H, d), 7,17 (1H, dd), 7,23 (1H, d), 9,98 (1H, s)

Промежуточное соединение 29d: ди-*трет*-бутил-(*S*)-2-(5-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)пентандиоат



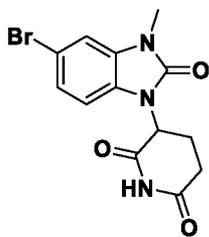
ди-*трет*-Бутил-(*S*)-2-(5-бром-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)пентандиоат (38,0 г, 83,45 ммоль) растворяли в DMF.DMA (333 мл) и раствор перемешивали при 100°C в течение 16 ч., затем концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-25% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (35,0 г, 89%) в виде бледно-желтой камеди, которая затвердевала при отстаивании; ¹H ЯМР (CDCl₃) 1,39 (9H, s), 1,40 (9H, s), 2,09-2,41 (3H, m), 2,43-2,63 (1H, m), 3,39 (3H, s), 5,06 (1H, dd), 6,85 (1H, d), 7,11 (1H, d), 7,17 (1H, dd).

Промежуточное соединение 29e: (*S*)-2-(5-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)пентандиовая кислота



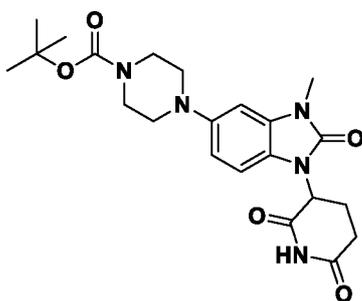
TFA (200 мл) добавляли к перемешиваемому раствору ди-*трет*-бутил-(*S*)-2-(5-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)пентандиоата (35,0 г, 74,57 ммоль) в DCM (200 мл) при 0°C. Данную смесь перемешивали в течение 15 мин., затем нагревали до к. т. и перемешивали в течение еще 3 ч. Затем смесь концентрировали и остаток подвергали азеотропной перегонке дважды с помощью толуола с получением желтого твердого вещества. Его затем растирали в гептан:MTBE 3:1 в течение ночи. Твердое вещество собирали путем фильтрации и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (25,2 г, 95%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР: 2-2,44 (4H, m), 3,33 (3H, s), 5,04 (1H, dd), 7,05 (1H, d), 7,21 (1H, dd), 7,44 (1H, d), 12,16 (1H, s), 13,07 (1H, s);

Промежуточное соединение 29f: 3-(5-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион



(*S*)-2-(5-Бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)пентандиовую кислоту (1,0 г, 2,48 ммоль) растворяли в DCM (30 мл). Затем добавляли DIPEA (2,163 мл, 12,42 ммоль) и 1-(бис(диметиламино)метил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-1-ий-3-оксида гексафторфосфат(V) (1,889 г, 4,97 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 мин. при к. т. Затем добавляли 2,2,2-трифторацетамид (0,281 г, 2,48 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем смесь выливали в 5% АсОН в воде (200 мл). Данную смесь экстрагировали с помощью DCM (2 × 150 мл) и объединенные органические растворы промывали с помощью насыщ. раствора NaHCO₃ (200 мл), затем пропускали через картридж для разделения фаз и концентрировали *in vacuo* до почти сухого состояния (~75 мл). Очистка с помощью FSC (градиент: 0-80% EtOAc в гептане) обеспечивала получение неочищенного продукта. Неочищенное твердое вещество (0,8 г) суспендировали в МТВЕ:гептан 1:1 (10 мл) и растирали в течение ночи. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (0,70 г, 83%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (CDCl₃) 2,11-2,33 (1H, m), 2,6-3,03 (3H, m), 3,42 (3H, s), 5,18 (1H, dd), 6,68 (1H, d), 7,1-7,24 (2H, m), 8,05 (1H, s); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ 338. Материал рацемизировали на данной стадии.

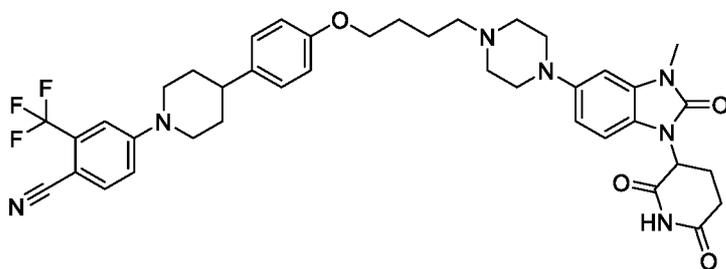
Промежуточное соединение 29g: трет-бутил-4-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат



(DiMeHept^{Cl})Pd(циннамил)Cl (коммерчески доступный от Total Synthesis Ltd. Торонто, Канада, 0,031 г, 0,03 ммоль) добавляли в 3-(5-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (0,100 г, 0,30 ммоль), Cs₂CO₃ (0,289 г, 0,89 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (0,138 г, 0,74 ммоль) в 1,4-диоксане (4,5 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 6 ч. Затем смесь разбавляли с помощью DCM (25 мл), промывали (с помощью 5%

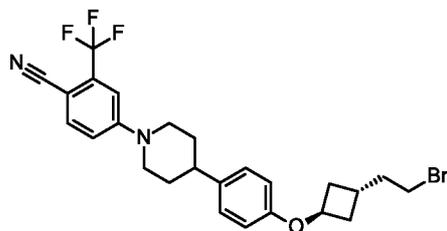
AcOH в воде (20 мл), воды (20 мл), насыщ. раствора NaHCO₃ (20 мл), затем насыщ. солевого раствора (20 мл)), высушивали (MgSO₄) и концентрировали. Растирание с EtOAc обеспечивало получение твердого вещества, которое собирали путем фильтрации, промывали с помощью Et₂O и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,107 г, 82%) в виде кремового твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,43 (9H, s), 1,91-1,99 (1H, m), 2,54-2,65 (2H, m), 2,74-2,88 (1H, m), 3-3,07 (4H, m), 3,31 (3H, s), 3,45-3,51 (4H, m), 5,11-5,26 (1H, m), 6,65 (1H, dd), 6,87 (1H, d), 6,92 (1H, d); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ 444,2.

Пример 29: 4-{4-[4-(4-{4-1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-5-ил]пиперазин-1-ил}бутоксифенил)пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 1h вводили в реакцию с промежуточным соединением 29g с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 1, с получением указанного в заголовке соединения (в виде формиатной соли) после очистки с помощью HPLC (колонка А, элюент А); ¹H ЯМР: 1,56-1,68 (4H, m), 1,69-1,79 (2H, m), 1,85 (2H, d), 1,94-2,04 (1H, m), 2,39 (2H, t), 2,52-2,54 (4H, m), 2,58-2,65 (1H, m), 2,67-2,71 (1H, m), 2,72-2,82 (1H, m), 2,85-2,96 (1H, m), 3,00-3,12 (6H, m), 3,31 (5H, br), 3,97 (2H, t), 4,17 (2H, d), 5,29 (1H, dd), 6,62 (1H, dd), 6,81-6,91 (3H, m), 6,94 (1H, d), 7,16 (2H, d), 7,27 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,81 (1H, d), 8,17 (1H, s), 11,04 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 743,9.

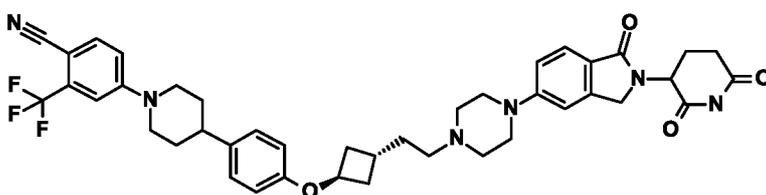
Промежуточное соединение 30a: транс-4-(4-(4-((1r,3r)-3-(2-бромэтил)циклобутокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



Раствор PPh₃ (63,7 мг, 0,24 ммоль) в THF (1 мл) добавляли по каплям к перемешиваемой смеси транс-4-(4-(4-((1s,3r)-3-(2-гидроксиэтил)циклобутокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (промежуточное соединение 5c) (54,0 мг, 0,12 ммоль) и CBr₄ (81,0 мг, 0,24 ммоль) в THF

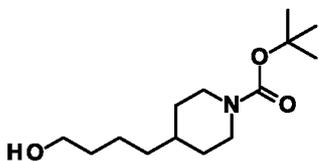
(1,0 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 недели. Затем смесь фильтровали, промывали с помощью EtOAc (20 мл) и фильтрат концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-30% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,034 г, 55%) в виде бесцветного масла; ¹H ЯМР (CDCl₃) 1,75 (2H, qd), 1,97 (2H, d), 2,07 (2H, q), 2,14-2,23 (2H, m), 2,36 (2H, dddd), 2,54 (1H, ddq), 2,72 (1H, tt), 3,05 (2H, td), 3,36 (2H, t), 4,02 (2H, d), 4,72 (1H, t), 6,62-6,8 (2H, m), 6,98 (1H, dd), 7,04-7,14 (2H, m), 7,15 (1H, d), 7,61 (1H, d); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 507,2.

Пример 30: транс-4-[4-(4-{{(1s,3r)-3-(2-{{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-пиперазин-1-ил}этил)циклобутил]окси}фенил)пиперидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 2с вводили в реакцию с промежуточным соединением 30а с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 5, с получением указанного в заголовке соединения (в виде формиатной соли) после очистки с помощью HPLC (колонка А, элюент А). ¹H ЯМР: 1,56-1,69 (2H, m), 1,76 (2H, s), 1,85 (2H, d), 1,91-2,03 (1H, m), 2,16-2,20 (4H, m), 2,29 (1H, d), 2,36-2,44 (2H, m), 2,51-2,53 (4H, m), 2,60 (2H, d), 2,78 (1H, d), 2,86-2,96 (1H, m), 3,04 (2H, t), 4,20 (3H, dd), 4,34 (1H, d), 4,79 (1H, q), 5,05 (1H, dd), 6,75 (2H, d), 7,09 (2H, d), 7,15 (2H, d), 7,22-7,37 (2H, m), 7,54 (1H, d), 7,81 (1H, d), 10,92 (1H, s); 4H в атмосфере растворителя пик; *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 755,4.

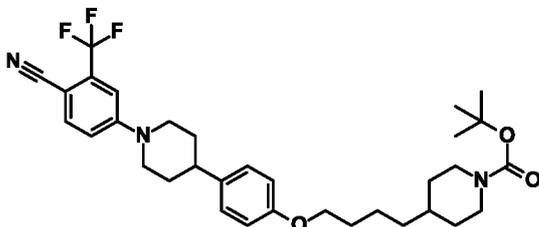
Промежуточное соединение 31а: трет-бутил-4-(4-гидроксибутил)пиперидин-1-карбоксилат



Ди-*трет*-бутилкарбонат (8,86 мл, 38,15 ммоль) добавляли в 4-(пиперидин-4-ил)бутан-1-ол (4,00 г, 25,44 ммоль) в THF (50 мл) и насыщ. растворе Na₂CO₃ (50 мл) при к. т. и смесь перемешивали в течение 16 ч. Затем смесь разбавляли с помощью EtOAc (300 мл), промывали насыщ. соевым раствором (200 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-50% петролейный эфир в EtOAc) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (5,30 г, 81%) в виде белой жидкости; ¹H ЯМР: 0,86-1,00 (2H, m), 1,13-1,22 (2H, m), 1,25-1,33 (2H, m), 1,35-1,40 (12H,

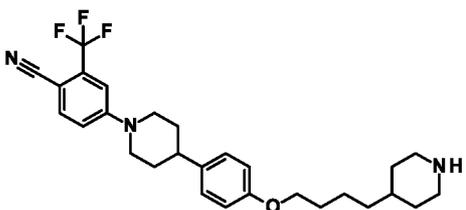
m), 1,57-1,65 (2H, m), 2,65 (2H, s), 3,34-3,42 (2H, m), 3,91 (2H, d), 4,31 (1H, t); *масса/заряд*: $ES^+ [M-tBu]^+ = 202$.

Промежуточное соединение 31b: *трет*-бутил-4-(4-(4-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)фенокси)-бутил)пиперидин-1-карбоксилат



RockPhos Pd G3 (0,488 г, 0,58 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-4-(4-гидроксibuтил)пиперидин-1-карбоксилат (1,50 г, 5,83 ммоль), 4-(4-(4-бромфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (3,58 г, 8,74 ммоль) и CS_2CO_3 (5,70 г, 17,48 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) при к. т. в течение 10 мин. в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение 16 ч. Затем смесь разбавляли с помощью EtOAc (200 мл), промывали насыщ. соевым раствором (100 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-15% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (1,50 г, 44%) в виде желтой жидкости; 1H ЯМР: 0,88-0,99 (2H, m), 1,22-1,28 (2H, m), 1,33-1,45 (14H, m), 1,55-1,69 (6H, m), 1,79-1,88 (2H, m), 2,72-2,80 (1H, m), 2,98-3,08 (2H, m), 3,87-3,96 (4H, m), 4,16 (2H, d), 6,81-6,86 (2H, m), 7,11-7,17 (2H, m), 7,23-7,28 (1H, m), 7,32 (1H, d), 7,78-7,82 (1H, m); *масса/заряд*: $ES^+ [M-tBu]^+ = 530$.

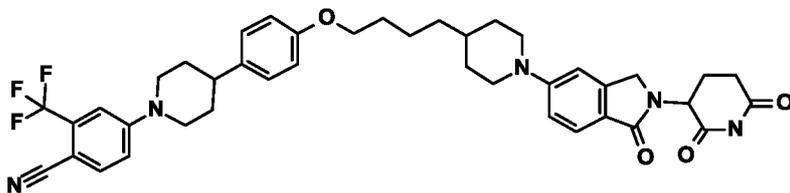
Промежуточное соединение 31c: 4-(4-(4-(пиперидин-4-ил)бутокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



трет-Бутил-4-(4-(4-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)фенокси)бутил)пиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 0,85 ммоль) добавляли в DCM (2 мл) и HCl в диоксане (7 мл) при к. т. и смесь перемешивали в течение 16 ч. Концентрирование при пониженном давлении затем обеспечивало получение указанного в заголовке соединения, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; 1H ЯМР (300 МГц) 1,19-1,31 (4H, m), 1,32-1,54 (4H, m), 1,54-1,70 (3H, m), 1,73-1,84 (4H, m), 2,68-2,88 (3H, m), 3,02 (2H, t), 3,19 (2H, d), 3,90 (2H, t), 4,16 (2H, d), 6,82 (2H, d), 7,13 (2H,

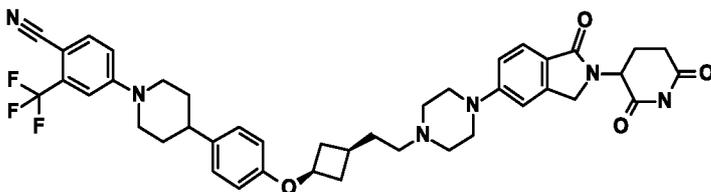
d), 7,21-7,29 (1H, m), 7,30 (1H, d), 7,79 (1H, d); *масса/заряд*: $ES^+ [M+H]^+ = 486$.

Пример 31: 4-[4-[4-(4-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}бутоксифенил)пиперидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил



Pd-PEPSI-IPent (40,8 мг, 0,05 ммоль) добавляли в 4-(4-(4-(4-(пиперидин-4-ил)бутоксифенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (250 мг, 0,51 ммоль), 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (166 мг, 0,51 ммоль) и CS_2CO_3 (503 мг, 1,54 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при к. т. в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение 16 ч. Затем смесь разбавляли с помощью DCM, промывали (с помощью 5% $AcOH$ (водн.), воды, затем насыщ. солевого раствора), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью флэш-хроматографии на колонке C18-флэш (градиент: 5-85% MeCN в воде (0,1% NH_4HCO_3)) обеспечивала получение материала, который дополнительно очищали посредством препаративной SFC (колонка: Viridis ВЕН, 2-этилпиперидин, Prep OBD, 30 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: CO_2 , подвижная фаза В: MeOH (0,5% 2 М NH_3 -MeOH)-HPLC; скорость потока: 50 мл/мин.; градиент: 28% В; 254 нм; RT1: 4,25; объем введения: 1 мл; число циклов: 5) с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, 2%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР: 1,13-1,33 (5H, m), 1,40-1,55 (3H, m), 1,55-1,77 (6H, m), 1,81-1,91 (2H, m), 1,92-2,04 (1H, m), 2,30-2,42 (1H, m), 2,55-2,64 (1H, m), 2,71-2,96 (4H, m), 2,99-3,10 (2H, m), 3,86 (2H, d), 3,93 (2H, t), 4,13-4,26 (3H, m), 4,31 (1H, d), 4,98-5,07 (1H, m), 6,82-6,88 (2H, m), 7,00-7,07 (2H, m), 7,13-7,18 (2H, m), 7,24-7,30 (1H, m), 7,32 (1H, d), 7,47-7,52 (1H, m), 7,81 (1H, d); *масса/заряд* $ES^+ [M+H]^+ = 728,4$.

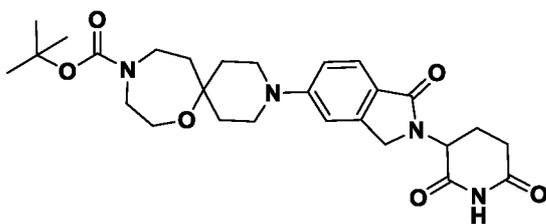
Пример 32: 4-[4-(4-{(1r,3s)-3-(2-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-пиперазин-1-ил}этил)циклобутил)окси}фенил)пиперидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 2с вводили в реакцию с промежуточным соединением 5d с

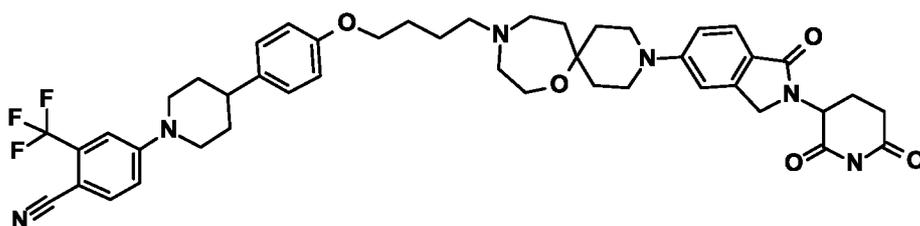
применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 5, с получением указанного в заголовке соединения (в виде формиатной соли) после очистки с помощью HPLC (колонка А, элюент А); ^1H ЯМР: 1,55-1,7 (6H, m), 1,85 (2H, d), 1,9-2,02 (2H, m), 2,25-2,31 (2H, m), 2,39 (2H, dd), 2,56-2,64 (3H, m), 2,75 (1H, d), 2,82-2,95 (1H, m), 3,04 (2H, t), 3,29 (8H, br), 4,11-4,27 (3H, m), 4,33 (1H, d), 4,51 (1H, p), 5,04 (1H, dd), 6,77 (2H, d), 7,06 (2H, d), 7,14 (2H, d), 7,27 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,81 (1H, d), 8,14 (1H, s), 10,92 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 755,7$.

Промежуточное соединение 33а: трет-бутил-3-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-7-окса-3,10-дiazаспиро[5.6]додекан-10-карбоксилат



Pd-PEPSSI-HepT.Cl (0,083 г, 0,09 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-7-окса-3,10-дiazаспиро[5.6]додекан-10-карбоксилат (0,603 г, 2,23 ммоль), Cs_2CO_3 (1,66 г, 5,11 ммоль) и 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (0,550 г, 1,70 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) при к. т. в атмосфере N_2 . Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 20 ч. Затем смесь разбавляли с помощью DCM (25 мл), промывали (с помощью 5% AcOH в воде (10 мл), воды (10 мл) и затем насыщ. солевого раствора (10 мл)), высушивали (MgSO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент 0-5% MeOH в DCM) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,490 г, 56%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР: 1,41 (9H, s), 1,49-1,6 (2H, m), 1,7-1,85 (4H, m), 1,91-2,02 (1H, m), 2,33-2,44 (1H, m), 2,55-2,64 (1H, m), 2,84-2,96 (1H, m), 3,09-3,17 (2H, m), 3,38-3,47 (4H, m), 3,49-3,61 (2H, m), 3,62-3,69 (2H, m), 4,20 (1H, d), 4,32 (1H, d), 5,04 (1H, dd), 7-7,11 (2H, m), 7,50 (1H, d), 10,91 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 513,3$.

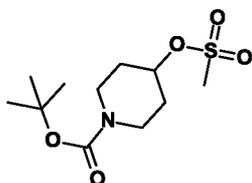
Пример 33: 4-{4-[4-(4-{3-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-7-окса-3,10-дiazаспиро[5.6]додекан-10-ил}бутокси)фенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 1h вводили в реакцию с промежуточным соединением 33а

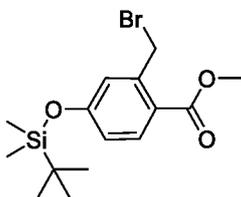
с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 1, с получением указанного в заголовке соединения (в виде формиатной соли) после очистки с помощью HPLC (колонка А, элюент А). ^1H ЯМР: 1,43-1,53 (2H, m), 1,53-1,67 (4H, m), 1,67-1,81 (6H, m), 1,85 (2H, d), 1,91-2 (1H, m), 2,35-2,4 (1H, m), 2,41-2,47 (2H, m), 2,54-2,63 (4H, m), 2,77 (1H, t), 2,85-2,95 (1H, m), 3,05 (2H, t), 3,16 (2H, t), 3,30 (2H, s), 3,54 (2H, d), 3,62 (2H, d), 3,95 (2H, t), 4,18 (3H, dd), 4,32 (1H, d), 5,04 (1H, dd), 6,85 (2H, d), 7,04 (2H, d), 7,15 (2H, d), 7,27 (1H, dd), 7,33 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,81 (1H, d), 8,16 (1H, s), 10,91 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 813,4$.

Промежуточное соединение 34a: трет-бутил-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат



Метансульфонилхлорид (1,38 мл, 17,89 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (3,00 г, 14,91 ммоль) и DIPEA (3,89 мл, 22,36 ммоль) в DCM (55 мл) при 0°C. Затем смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. перед разбавлением с помощью DCM (125 мл). Данный раствор промывали водой (75 мл), раствором лимонной кислоты (50 мл), соевым раствором (50 мл), затем высушивали (MgSO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (4,69 г, 113%) в виде коричневого твердого вещества; ^1H ЯМР (CDCl_3) 1,46 (9H, s), 1,81 (2H, dtd), 1,96 (2H, ddt), 3,03 (3H, s), 3,30 (2H, ddd), 3,64-3,76 (2H, m), 4,88 (1H, tt).

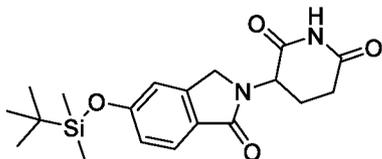
Промежуточное соединение 34b: метил-2-(бромметил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бензоат



AIBN (0,094 г, 0,57 ммоль) добавляли в метил-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилбензоат (8 г, 28,53 ммоль) и NBS (6,60 г, 37,08 ммоль) в EtOAc (71 мл) при 80°C в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Затем смесь выливали в воду (100 мл). Данную смесь затем экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические растворы промывали соевым раствором (50 мл), высушивали (MgSO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-30%

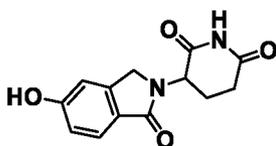
EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (6,90 г, 67%) в виде бесцветной жидкости; ^1H ЯМР (CDCl_3) 0,22 (6H, s), 0,99 (9H, s), 2,15-2,24 (1H, m), 2,33 (1H, qd), 2,75-2,95 (2H, m), 4,22-4,46 (2H, m), 5,18 (1H, dd), 6,88 (1H, s), 6,89-6,96 (1H, m), 7,74 (1H, d), 8,02-8,19 (1H, m).

Промежуточное соединение 34c: 3-(5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



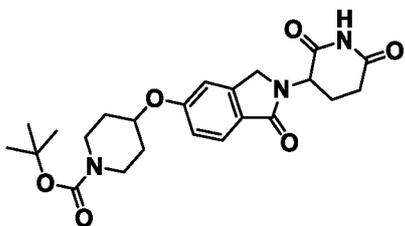
DIPEA (9,89 мл, 56,77 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору метил-2-(бромметил)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бензоата (6,80 г, 18,92 ммоль) и хлористоводородной соли 3-аминопиперидин-2,6-диона (3,11 г, 18,92 ммоль) в MeCN (60 мл) при к. т. в атмосфере N_2 и смесь перемешивали в течение 25 ч. Затем смесь разбавляли водой (50 мл). Данную смесь затем экстрагировали с помощью EtOAc (25 мл \times 3) и объединенные органические растворы высушивали (MgSO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,00 г, 28%); ^1H ЯМР (CDCl_3) 0,22-0,25 (6H, m), 0,98-0,99 (9H, m), 3,87-3,92 (3H, m), 4,93 (2H, s), 6,76-6,82 (1H, m), 6,93 (1H, d), 7,91 (1H, d).

Промежуточное соединение 34d: 3-(5-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



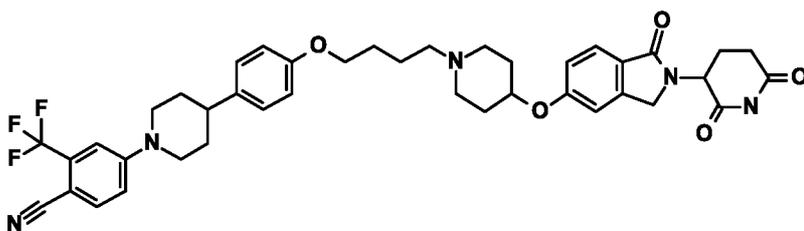
Перемешиваемый раствор 3-(5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (1,50 г, 4,01 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) обрабатывали с помощью 4 М HCl (5,56 мл, 160,21 ммоль) в атмосфере N_2 . Полученную взвесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток затем растворяли с помощью горячего MeCN перед охлаждением до к. т., затем до 0°C . Твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали с помощью холодного MeCN и высушивали в вакуумном осушителе в течение 18 ч. с получением указанного в заголовке соединения (1,16 г, 111%) в виде черного твердого вещества; *масса/заряд* (ES-) $[\text{M}-\text{H}]^- = 259$.

Промежуточное соединение 34e: трет-бутил-4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат



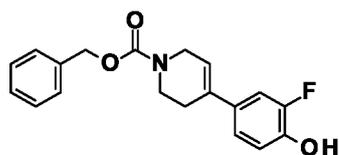
K_2CO_3 (0,320 г, 2,31 ммоль) добавляли одной порцией к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-4-((метилсульфонил)-окси)пиперидин-1-карбоксилата (0,644 г, 2,31 ммоль) и 3-(5-гидрокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (0,500 г, 1,92 ммоль) в DMF (10 мл) при к. т. в атмосфере N_2 . Полученный раствор перемешивали в течение 18 ч. при $100^\circ C$. Затем смесь разбавляли водой (50 мл). Данную смесь затем экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл) и объединенные органические растворы промывали солевым раствором (75 мл), высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали. Остаток (500 мг) растворяли в 4,5 мл DMSO:MeOH 7:2 (111 мг/мл), затем очищали с помощью препаративной HPLC (колонка A, элюент A) с получением указанного в заголовке соединения (0,461 г, 54%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР: 1,42 (9H, s), 1,56 (2H, d), 1,91-2,02 (3H, m), 2,40 (1H, td), 2,55-2,65 (1H, m), 2,8-2,98 (1H, m), 3,20 (2H, t), 3,68 (2H, dt), 4,27 (1H, d), 4,39 (1H, d), 4,70 (1H, dt), 5,07 (1H, dd), 7,09 (1H, dd), 7,22 (1H, d), 7,63 (1H, d), 10,94 (1H, s); *масса/заряд* (ES⁻) $[M-H]^- = 442,2$.

Пример 34: 4-(4-{4-[4-(4-{2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}окси} пиперидин-1-ил)бутокси]фенил} пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



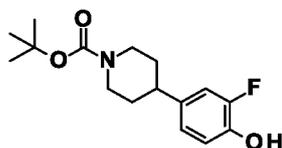
Промежуточное соединение 1h вводили в реакцию с промежуточным соединением 34e с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 1, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью HPLC (колонка A, элюент A). 1H ЯМР: 1,54-1,75 (8H, m), 1,85 (2H, d), 1,92-2,05 (3H, m), 2,21-2,32 (2H, m), 2,35-2,41 (3H, m), 2,56-2,65 (1H, m), 2,7-2,82 (3H, m), 2,84-2,95 (1H, m), 3,05 (3H, t), 3,96 (2H, t), 4,17 (2H, d), 4,26 (1H, d), 4,38 (1H, d), 4,51 (1H, dt), 5,07 (1H, dd), 6,81-6,91 (2H, m), 7,06 (1H, dd), 7,13-7,22 (3H, m), 7,27 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,81 (1H, d), 8,15 (1H, s), 10,94 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ $[M+H]^+ = 744,4$.

Промежуточное соединение 35a: бензил-4-(3-фтор-4-гидроксифенил)-3,6-

дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

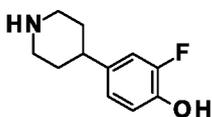
Pd(dppf)₂Cl₂-DCM (0,824 г, 1,01 ммоль) добавляли в 2-фтор-4-йодфенол (2,40 г, 10,08 ммоль), бензил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (5,19 г, 15,13 ммоль) и K₂CO₃ (4,18 г, 30,25 ммоль) в 1,4-диоксане (1,6 мл) и воде (0,4 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Затем смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой, затем насыщ. соевым раствором, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-30% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (2,20 г, 67%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц) 2,45 (2H, s), 3,58 (2H, d), 4,05 (2H, d), 5,11 (2H, s), 6,06 (1H, s), 6,90 (1H, t), 7,07 (1H, dd), 7,21 (1H, dd), 7,29-7,42 (5H, m), 9,85 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 328.

Промежуточное соединение 35b: трет-бутил-4-(3-фтор-4-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат



10% Pd на C (1,365 г, 1,28 ммоль) добавляли в ди-*трет*-бутилкарбонат (1,520 г, 7,06 ммоль) и бензил-4-(3-фтор-4-гидроксифенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (2,100 г, 6,42 ммоль) в MeOH (10 мл) при к. т. в атмосфере H₂. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Затем смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-30% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (1,00 г, 53%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,35-1,48 (11H, m), 1,70 (2H, d), 2,57 (1H, tt), 2,76 (2H, s), 3,99-4,10 (2H, m), 6,83-6,86 (2H, m), 6,97-7,02 (1H, m), 9,56 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ [MH-tBu]⁺ = 240,1.

Промежуточное соединение 35c: 2-фтор-4-(пиперидин-4-ил)фенол

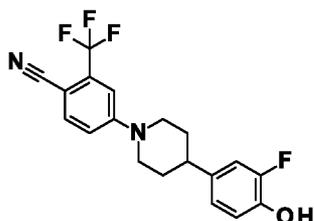


трет-Бутил-4-(3-фтор-4-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат

(500 мг,

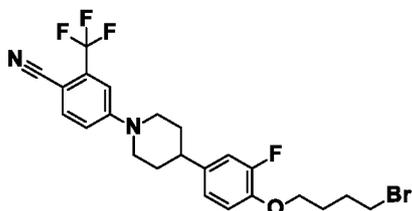
1,69 ммоль) добавляли в 4 М HCl в 1,4-диоксане (8 мл, 32,00 ммоль) при к. т. и смесь перемешивали в течение 2 ч. Концентрирование при пониженном давлении затем обеспечивало получение указанного в заголовке соединения в виде хлористоводородной соли (0,430 г, 130%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц) 1,66-1,96 (4H, m), 2,72 (1H, tt), 2,91 (2H, q), 3,29 (2H, d), 6,82 (1H, dd), 6,89 (1H, d), 6,94 (1H, dd), 8,85 (0H, s), 9,72 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 196,0$.

Промежуточное соединение 35d: 4-(4-(3-фтор-4-гидроксифенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



DIPEA (1,923 мл, 11,01 ммоль) добавляли в 2-фтор-4-(пиперидин-4-ил)фенол (430 мг, 2,20 ммоль) и 4-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил (417 мг, 2,20 ммоль) в DMSO (2 мл) при к. т. Полученный раствор перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Затем смесь выливали в воду (20 мл). Данную смесь затем экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 250 мл) и объединенные органические растворы высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-30% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,507 г, 63%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР: 1,59 (2H, qd), 1,78-1,87 (2H, m), 2,73 (1H, tt), 3,02 (2H, td), 4,16 (2H, dt), 6,84-6,89 (2H, m), 7,02 (1H, dd), 7,26 (1H, dd), 7,31 (1H, d), 7,80 (1H, d), 9,58 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 365$.

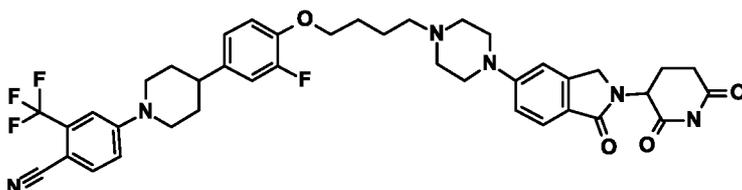
Промежуточное соединение 35e: 4-(4-(4-(4-бромбутокси)-3-фторфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)-бензонитрил



K_2CO_3 (228 мг, 1,65 ммоль) добавляли в 4-(4-(3-фтор-4-гидроксифенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (200 мг, 0,55 ммоль) и 1,4-дибромбутан (593 мг, 2,74 ммоль) в DMF (2 мл) при к. т. в атмосфере воздуха и смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем смесь выливали в воду (20 мл). Данную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 20 мл) и объединенные органические растворы высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью флэш-хроматографии на колонке C18-флэш

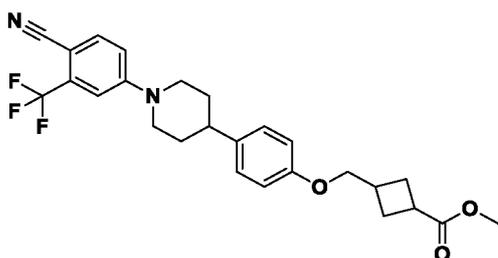
(градиент: 0-100% MeCN в воде) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,210 г, 77%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц) 1,62 (2H, qd), 1,78-1,92 (4H, m), 1,92-2,04 (2H, m), 2,79 (1H, t), 3,03 (2H, dd), 3,61 (2H, t), 4,05 (2H, t), 4,18 (2H, d), 7,01 (1H, dd), 7,07 (1H, d), 7,13 (1H, dd), 7,27 (1H, dd), 7,33 (1H, d), 7,82 (1H, d); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 499$.

Пример 35: 4-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}бутокси)-3-фторфенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 2с вводили в реакцию с промежуточным соединением 35е с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 5, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью препаративной TLC (элюент: DCM:MeOH; 10:1); ^1H ЯМР: (300 МГц) 1,23-1,28 (2H, m), 1,54-1,89 (8H, m), 1,89-2,02 (1H, m), 2,30-2,48 (4H, m), 2,53-2,65 (2H, m), 2,70-2,83 (1H, m), 2,81-2,97 (1H, m), 3,03 (2H, t), 3,10-3,29 (4H, m), 4,06 (2H, t), 4,13-4,27 (3H, m), 4,34 (1H, d), 5,06 (1H, dd), 6,97-7,18 (5H, m), 7,23-7,35 (2H, m), 7,54 (1H, d), 7,82 (1H, d), 10,95 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 747,4$.

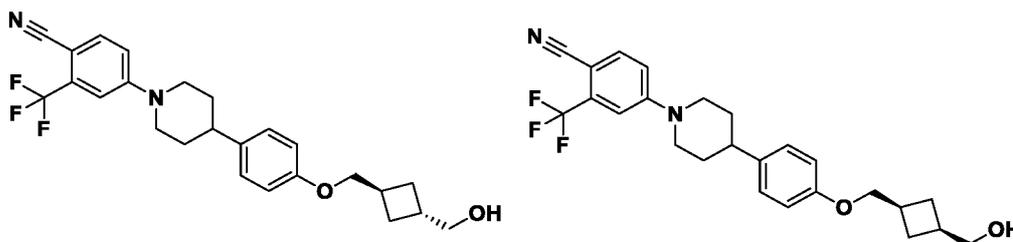
Промежуточные соединения 36а: метил-3-((4-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)фенокси)метил)-циклобутан-1-карбоксилат



RockPhos Pd G3 (291 мг, 0,35 ммоль) добавляли в метил-3-(гидроксиметил)циклобутан-1-карбоксилат (500 мг, 3,47 ммоль), Cs_2CO_3 (3,39 г, 10,40 ммоль) и 4-(4-(4-бромфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)-бензонитрил (1,42 г, 3,47 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при к. т. в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч., затем концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-20% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (1,20 г, 73%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц) 1,51-1,68 (2H, m), 1,82 (2H, d), 1,95-2,10 (2H, m), 2,20-2,37 (2H, m), 2,56-2,82 (2H, m), 2,94-3,10 (2H, m), 3,37-3,52

(1H, m), 3,59 (3H, d), 3,85 (1H, d), 3,96 (1H, d), 4,15 (2H, d), 6,83 (2H, t), 7,13 (2H, dd), 7,25 (1H, dd), 7,30 (1H, d), 7,79 (1H, d); *масса/заряд* ES⁺, [M+H]⁺ = 473,4.

Промежуточные соединения 36b и 36c: 4-(4-(4-(((1r,3r)-3-(гидроксиметил)циклобутил)метокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил и 4-(4-(4-(((1s,3s)-3-(гидроксиметил)циклобутил)метокси)фенил)-пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил

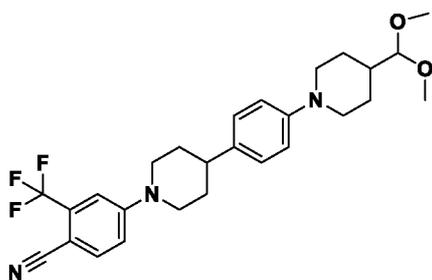


Метил-3-((4-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)феноксид)метил)циклобутан-1-карбоксилат (1,10 г, 2,33 ммоль) добавляли в NaBH₄ (0,264 г, 6,98 ммоль) в MeOH (10 мл) при к. т. и смесь перемешивали в течение 16 ч. После концентрирования при пониженном давлении смесь выливали в воду (100 мл). Данную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (250 мл × 3), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-10% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанных в заголовке соединений (700 мг) в виде смеси *цис*-/*транс*-изомеров. Дополнительная очистка с помощью препаративной SFC (колонок: CHIRAL ART Amylose-SA S, 3 * 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: MeOH (0,5% 2 М NH₃-MeOH)-HPLC; скорость потока: 6,1 мл/мин.; градиент: 40% В; 220 нм; **36b** RT1: 9,47; **36c** RT2: 10,97; объем введения: 1,5 мл; количество циклов: 33) обеспечивала получение **36b** (0,123 г, 12%) и **36c** (0,154 г, 15%) в виде бледно-желтых твердых веществ.

Промежуточное соединение 36b: ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) 1,76 (2H, qd), 1,90-2,06 (6H, m), 2,54 (1H, dt), 2,67-2,81 (2H, m), 3,06 (2H, td), 3,69 (2H, d), 3,97 (2H, d), 4,03 (2H, d), 6,84-6,92 (2H, m), 6,99 (1H, dd), 7,08-7,20 (3H, m), 7,62 (1H, d); *масса/заряд* ES⁺, [M+H]⁺ = 445,2.

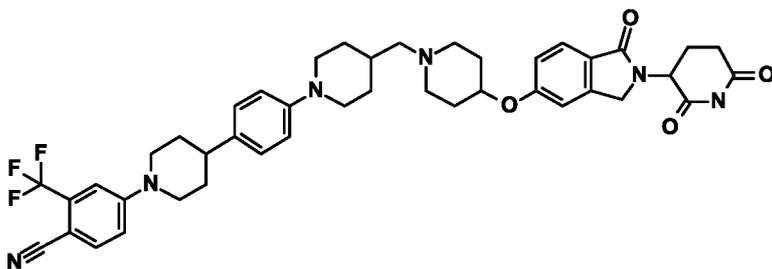
Промежуточное соединение 36c: ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) 1,59-1,86 (4H, m), 1,93-2,08 (2H, m), 2,14-2,29 (2H, m), 2,37-2,56 (1H, m), 2,60-2,80 (2H, m), 2,98-3,13 (2H, m), 3,60 (2H, d), 3,87 (2H, d), 4,02 (2H, d), 6,80-6,91 (2H, m), 6,94-7,04 (1H, m), 7,07-7,21 (3H, m), 7,61 (1H, d); *масса/заряд* ES⁺, [M+H]⁺ = 445,2

Промежуточное соединение 36d: 4-(4-(4-(((1r,3r)-3-(бромметил)циклобутил)метокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-



4-(4-(4-Бромфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (1,00 г, 2,44 ммоль), 4-(диметоксиметил)пиперидин (0,467 г, 2,93 ммоль), RuPhos G3 (0,153 г, 0,18 ммоль), RuPhos (0,086 г, 0,18 ммоль), *трет*-бутоксид натрия (0,704 г, 7,33 ммоль) и безводный 1,4-диоксан (24,4 мл) добавляли в колбу. Смесь дегазировали, колбу заполняли с помощью N₂. Затем смесь перемешивали при 100°C в течение ночи, затем концентрировали после охлаждения до к. т. Добавляли воду (10 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические растворы высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-100% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,393 г, 33%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (CDCl₃) 1,45 (2H, qd), 1,67-1,8 (3H, m), 1,8-1,89 (2H, m), 1,97 (2H, d), 2,55-2,77 (3H, m), 3,05 (2H, td), 3,37 (6H, s), 3,67 (2H, d), 4,01 (2H, d), 4,08 (1H, d), 6,88-6,92 (2H, m), 6,98 (1H, dd), 7,06-7,12 (2H, m), 7,15 (1H, d), 7,61 (1H, d); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ 488,8.

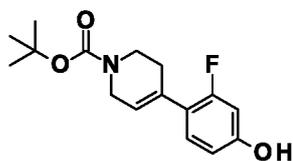
Пример 37: 4-[4-(4-{4-[(4-{2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]окси}-пиперидин-1-ил)метил]пиперидин-1-ил}фенил)пиперидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 34e вводили в реакцию с промежуточным соединением 37a с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 1, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью HPLC (колонка А, элюент А); ¹H ЯМР: (CDCl₃) 1,42-1,59 (2H, m), 1,75 (2H, qd), 1,97 (5H, dd), 2,09-2,19 (2H, m), 2,22 (1H, ddq), 2,28-2,4 (1H, m), 2,4-2,5 (2H, m), 2,71 (3H, td), 2,77-2,86 (1H, m), 2,92 (3H, dd), 2,99-3,16 (4H, m), 3,41 (2H, d), 3,65 (2H, d), 4,01 (2H, d), 4,30 (1H, d), 4,45 (1H, d), 4,72 (1H, s), 5,20 (1H, dd), 6,89 (2H, dd), 6,96 (2H, dd), 6,98-7,04 (2H, m), 7,10 (2H, d), 7,15 (1H, d), 7,57-7,63 (1H, m), 7,82 (1H, d), 8,30 (2H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ =

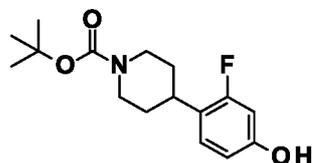
769,0.

Промежуточное соединение 38a: трет-бутил-4-(2-фтор-4-гидроксифенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



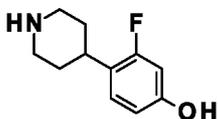
PdCl₂(dppf) (118 мг, 0,16 ммоль) добавляли в *tert*-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (500 мг, 1,62 ммоль), 4-бром-2-фторфенол (340 мг, 1,78 ммоль) и K₂CO₃ (670 мг, 4,85 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Затем смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. Очистка с помощью FCC (градиент: 0-10% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,40 г, 84%) в виде бесцветного масла; ¹H ЯМР (300 МГц) 1,40 (9H, s), 2,35 (2H, s), 3,43-3,52 (2H, m), 3,93 (2H, d), 5,83 (1H, s), 6,46-6,61 (2H, m), 7,06-7,18 (1H, m), 9,86 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M-tBu]⁺ 238.

Промежуточное соединение 38b: трет-бутил-4-(2-фтор-4-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат



10% Pd на C (1,451 г, 1,36 ммоль) добавляли в *tert*-бутил-4-(2-фтор-4-гидроксифенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (2,00 г, 6,82 ммоль) в MeOH (10 мл) при к. т. в атмосфере H₂. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Затем смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. Очистка с помощью флэш-хроматографии на колонке C18-флэш (градиент: 0-70% MeCN в воде (0,1% муравьиной кислоты)) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (1,20 г, 60%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,42 (9H, s), 1,40-1,55 (2H, m), 1,63-1,72 (2H, m), 2,71-2,92 (3H, m), 3,99-4,13 (2H, m), 6,51 (1H, dd), 6,56 (1H, dd), 7,08 (1H, t), 9,65 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M-tBu]⁺ 240.

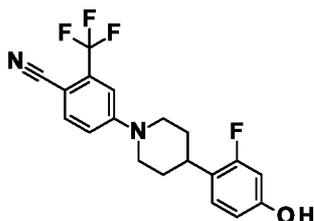
Промежуточное соединение 38c: 3-фтор-4-(пиперидин-4-ил)фенол



Смесь HCl в 1,4-диоксане (18,8 мл, 8,00 ммоль) и *tert*-бутил-4-(2-фтор-4-

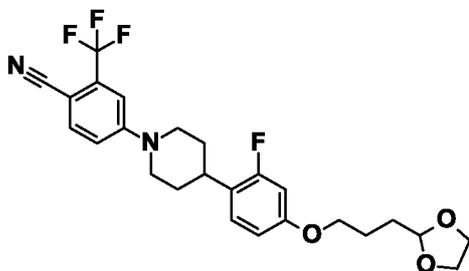
гидроксифенил)-пиперидин-1-карбоксилате (600 мг, 2,05 ммоль) перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Концентрирование при пониженном давлении затем обеспечивало получение указанного в заголовке соединения в виде хлористоводородной соли (0,580 г, 145%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц) 1,72-1,97 (4H, m), 2,97 (3H, dq), 3,29 (2H, d), 6,49-6,62 (2H, m), 7,02 (1H, t), 8,92 (1H, br), 9,83 (1H, s); *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 196.

Промежуточное соединение 38d: 4-[4-(2-фтор-4-гидроксифенил)пиперидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил



DIPEA (3,81 мл, 21,80 ммоль) добавляли в хлористоводородную соль 3-фтор-4-(пиперидин-4-ил)фенола (1,01 г, 4,36 ммоль) и 4-фтор-2-(трифторметил)бензонитрила (0,989 г, 5,23 ммоль) в DMSO (10 мл) при к. т. в атмосфере воздуха и смесь перемешивали в течение 18 ч., затем выливали в воду (20 мл). Данную смесь перемешивали при к. т. в течение 0,5 ч. и затем фильтровали. Собранное твердое вещество промывали с помощью воды (20 мл) и 5% AcOH /вода (20 мл) и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1,51 г, 95%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР: 1,67 (2H, qd), 1,80 (2H, d), 2,94-3,01 (1H, m), 3,03-3,18 (2H, m), 4,17 (2H, d), 6,45-6,63 (2H, m), 7,08 (1H, t), 7,19-7,38 (2H, m), 7,81 (1H, d), 9,65 (1H, s); *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 365,2.

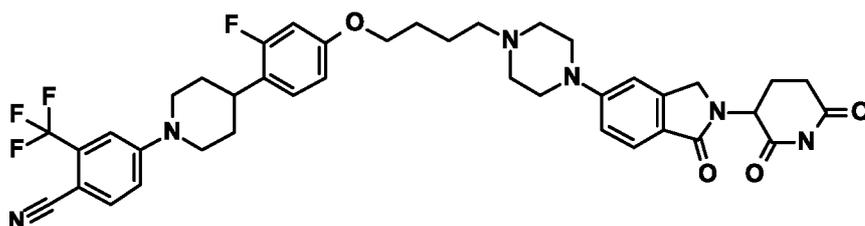
Промежуточное соединение 38e: 4-(4-(4-(3-(1,3-диоксолан-2-ил)пропокси)-2-фторфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



2-(3-Бромпропил)-1,3-диоксолан (0,613 мл, 4,53 ммоль) добавляли одной порцией в 4-(4-(2-фтор-4-гидроксифенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (1,50 г, 4,12 ммоль) и K_2CO_3 (1,707 г, 12,35 ммоль) в MeCN (10 мл) при к. т. в атмосфере N_2 . Полученную суспензию перемешивали при 80°C в течение 5 ч. После охлаждения смесь

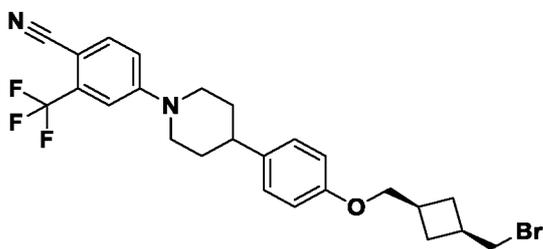
фильтровали и воду (150 мл) добавляли в фильтрат. Белый осадок затем собирали путем фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (1,85 г, 94%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР: 1,62-1,84 (8H, m), 3,03-3,12 (3H, m), 3,75-3,8 (2H, m), 3,86-3,9 (2H, m), 3,98 (2H, t), 4,18 (2H, d), 4,85 (1H, t), 6,7-6,8 (2H, m), 7,20 (1H, t), 7,27 (1H, dd), 7,32 (1H, s), 7,81 (1H, d); *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 479,4.

Пример 38: 4-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}бутокси)-2-фторфенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 2b вводили в реакцию с промежуточным соединением 38e с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 1, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью HPLC (колонка A, элюент A, основная обработка A); ^1H ЯМР: (300 МГц) 1,21-1,32 (1H, m), 1,56-1,86 (8H, m), 1,91-2,03 (1H, m), 2,26-2,49 (4H, m), 2,52-2,65 (3H, m), 2,84-2,98 (1H, m), 3,07 (3H, t), 3,20-3,33 (4H, m), 4,00 (2H, t), 4,12-4,28 (3H, m), 4,34 (1H, d), 5,05 (1H, dd), 6,70-6,84 (2H, m), 7,07 (2H, d), 7,20 (1H, t), 7,27 (1H, d), 7,33 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,82 (1H, d), 10,95 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 747,5.

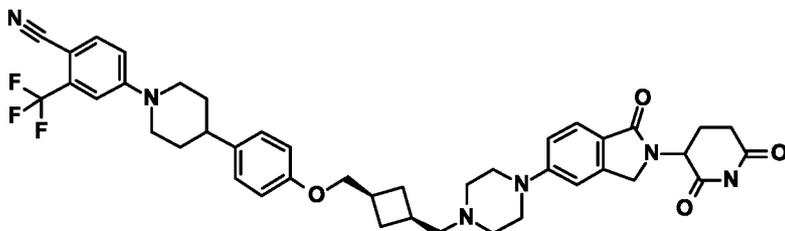
Промежуточное соединение 39a: 4-(4-(4-(((1r,3r)-3-(бромметил)циклобутил)метокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



CBr_4 (74,6 мг, 0,22 ммоль) добавляли в PPh_3 (59,0 мг, 0,22 ммоль) и 4-(4-(4-(((1s,3s)-3-(гидроксиметил)циклобутил)метокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (50 мг, 0,11 ммоль) в DCM (1 мл) при к. т. и смесь перемешивали в течение 2 ч., затем концентрировали. Очистка с помощью препаративной TLC (элюент EtOAc:петролейный эфир = 1:5) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,050 г, 88%) в виде бесцветной камеди; ^1H ЯМР: 1,51-1,70 (4H, m),

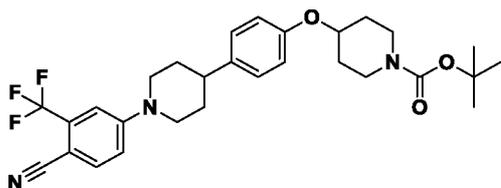
1,85 (2H, d), 2,13-2,24 (2H, m), 2,53-2,64 (2H, m), 2,71-2,83 (1H, m), 3,05 (2H, dd), 3,56 (2H, d), 3,88 (2H, d), 4,18 (2H, d), 6,85 (2H, d), 7,15 (2H, d), 7,27 (1H, dd), 7,33 (1H, d), 7,82 (1H, d); *масса/заряд* ES⁺, [M+H]⁺ = 507.

Пример 39: 4-[4-(4-{{(1*s*,3*s*)-3-{{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил]-пиперазин-1-ил}метил)циклобутил|метокси}фенил)пиперидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил



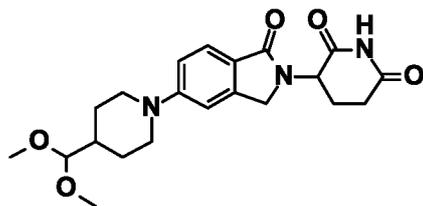
Промежуточное соединение 2с вводили в реакцию с промежуточным соединением 39а с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 5, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью препаративной TLC (элюент: DCM:MeOH, 20:1); ¹H ЯМР: (300 МГц) 1,43-1,75 (4H, m), 1,85 (2H, d), 1,91-2,10 (1H, m), 2,12-2,27 (2H, m), 2,31-2,44 (3H, m), 2,50 (4H, q), 2,52-2,67 (3H, m), 2,77-2,98 (2H, m), 2,99-3,11 (2H, m), 3,22-3,31 (4H, m), 3,86 (2H, d), 4,12-4,25 (3H, m), 4,33 (1H, d), 5,05 (1H, dd), 6,84 (2H, d), 7,05 (2H, d), 7,15 (2H, d), 7,27 (1H, dd), 7,33 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,82 (1H, d), 10,94 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 755,4.

Промежуточное соединение 40а: трет-бутил-4-(4-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)фенокси)-пиперидин-1-карбоксилат



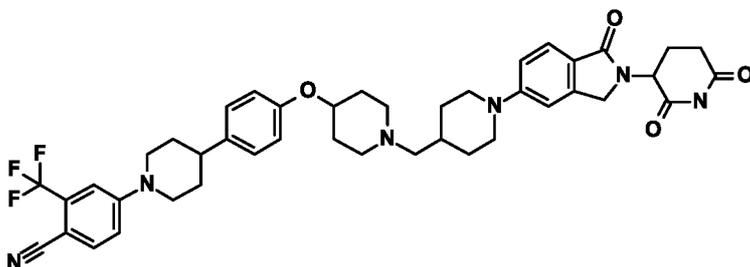
DIAD (337 мкл, 1,73 ммоль) добавляли в 4-(4-(4-гидроксифенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)-бензонитрил (пример 1g) (300 мг, 0,87 ммоль), трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (209 мг, 1,04 ммоль) и PPh₃ (454 мг, 1,73 ммоль) в DCM (1 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч., затем концентрировали. Очистка с помощью флэш-хроматографии на колонке C18-флэш (градиент: 0-100% MeCN в воде (0,1% муравьиной кислоты)) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,100 г, 22%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,40 (9H, s), 1,50 (2H, ddt), 1,62 (2H, qd), 1,78-1,93 (4H, m), 2,76 (1H, tt), 3,04 (2H, td), 3,13-3,21 (2H, m), 3,57-3,71 (2H, m), 4,17 (2H, d), 4,49 (1H, tt), 6,89 (2H, d), 7,15 (2H, d), 7,26 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,81 (1H, d).

Промежуточное соединение 40b: 3-(5-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Pd-PEPSI-IPent (0,355 г, 0,45 ммоль) добавляли в 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (1,45 г, 4,49 ммоль), 4-(диметоксиметил)пиперидин (1,00 г, 6,28 ммоль) и Cs₂CO₃ (4,38 г, 13,46 ммоль) в 1,4-диоксане (45 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Полученную суспензию дегазировали вакуумированием, снова заполняли с помощью N₂ и перемешивали при 90°C в течение 4,5 ч. Затем обеспечивали отстаивание смеси при к. т. в течение 16 ч. Затем смесь разбавляли с помощью DCM (75 мл) и 10% водн. AcOH (150 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (75 мл × 2). Объединенные органические растворы промывали насыщ. соевым раствором (60 мл), высушивали (MgSO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-8% EtOH в EtOAc) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,800 г, 44%) в виде грязно-белого твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,24-1,39 (2H, m), 1,71 (2H, d), 1,76-1,9 (1H, m), 1,9-2,04 (1H, m), 2,26-2,43 (1H, m), 2,58 (1H, td), 2,73-3,02 (3H, m), 3,27 (1H, s), 3,28 (6H, s), 3,89 (2H, d), 4,20 (1H, d), 4,32 (1H, d), 5,04 (1H, dd), 7,04 (2H, d), 7,50 (1H, d), 10,92 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺, [M+H]⁺ = 402.

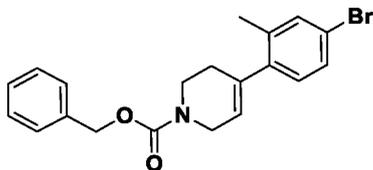
Пример 40: 4-[4-(4-{1-(1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}метил)пиперидин-4-ил]окси}фенил)пиперидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 40a вводили в реакцию с промежуточным соединением 40b с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 1, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью препаративной SFC (колонка: DAICEL DCрак P4VP, 20 мм * 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: MeOH--HPLC; скорость потока: 50 мл/мин.; градиент: 45% В; 254 нм; RT1: 5,67; объем введения: 1 мл; количество циклов: 5); ¹H ЯМР: (300

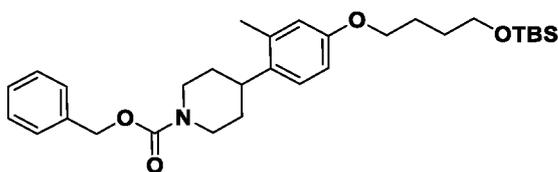
МГц) 1,09-1,21 (2H, m), 1,52-1,68 (4H, m), 1,70-2,02 (8H, m), 2,10-2,44 (5H, m), 2,54-3,14 (9H, m), 3,87 (2H, d), 4,12-4,25 (3H, m), 4,26-4,39 (2H, m), 5,05 (1H, dd), 6,82-6,93 (2H, m), 7,04 (2H, d), 7,12-7,18 (2H, m), 7,25-7,35 (2H, m), 7,50 (1H, d), 7,82 (1H, d), 10,94 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 769,4.

Промежуточное соединение 41a: бензил-4-(4-бром-2-метилфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



PdCl₂(dppf) (7,39 г, 10,10 ммоль) добавляли в сложный бензиловый эфир 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоновой кислоты (3,47 г, 10,10 ммоль), 4-бром-1-йод-2-метилбензол (3,00 г, 10,10 ммоль) и K₂CO₃ (4,19 г, 30,31 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (5 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Затем смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл). Данный раствор промывали водой (20 мл × 3), затем насыщ. соевым раствором (20 мл × 2), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-30% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (2,00 г, 51%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц) 2,21 (3H, s), 2,21-2,33 (2H, m), 3,59 (2H, d), 4,01 (2H, d), 5,11 (2H, s), 5,58 (1H, s), 7,02 (1H, d), 7,25-7,36 (2H, m), 7,33-7,43 (5H, m); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 388.

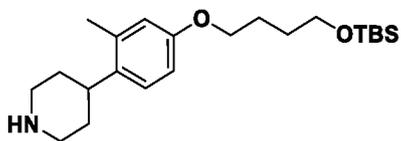
Промежуточное соединение 41b: бензил-4-(4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутокси)-2-метилфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



Rockphos Pd G3 (0,217 г, 0,26 ммоль) добавляли в бензил-4-(4-бром-2-метилфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (1,00 г, 2,59 ммоль), 4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутан-1-ол (0,794 г, 3,88 ммоль) и Cs₂CO₃ (2,53 г, 7,77 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 12 ч. и затем концентрировали. Очистка с помощью флэш-хроматографии на колонке C18-флэш (градиент: 0-100% MeCN в воде) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,700 г, 53%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц) 0,02 (6H, s), 0,84 (9H, d), 1,49-1,64 (2H, m), 1,66-1,78 (2H, m), 2,17 (3H, s),

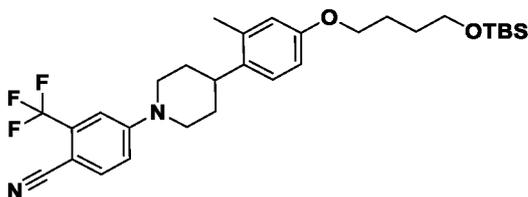
2,22-2,36 (2H, m), 3,31 (2H, s), 3,62 (2H, t), 3,92 (2H, t), 4,01 (2H, q), 5,11 (2H, s), 5,50 (1H, s), 6,67 (1H, dd), 6,72 (1H, d), 6,95 (1H, d), 7,35-7,39 (5H, m); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 510.

Промежуточное соединение 41с: 4-(4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутокси)-2-метилфенил)пиперидин



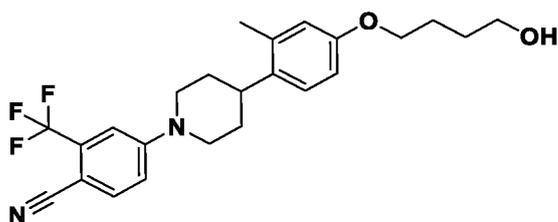
Смесь бензил-4-(4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутокси)-2-метилфенил)-3,6-дигидропиперидин-1(2*H*)-карбоксилата (600 мг, 1,18 ммоль) и оксидгидрата платины(IV) (60 мг, 0,24 ммоль) в EtOAc (10 мл) перемешивали в атмосфере H₂ (20 атм.) при 80°C в течение 10 ч. Затем смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (460 мг, 103%); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 378.

Промежуточное соединение 41d: 4-(4-(4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутокси)-2-метилфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



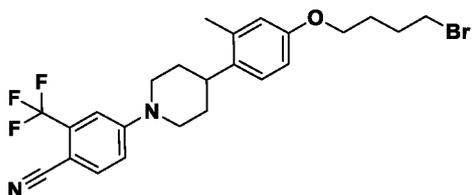
Cs₂CO₃ (518 мг, 1,59 ммоль) добавляли в 4-(4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутокси)-2-метилфенил)-пиперидин (200 мг, 0,53 ммоль) и 4-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил (150 мг, 0,79 ммоль) в DMSO (5 мл) при к. т. в атмосфере воздуха. Полученный раствор перемешивали при 60°C в течение 2 ч. и затем концентрировали. Очистка с помощью флэш-хроматографии на колонке C18-флэш (градиент: 10-100% MeCN в воде) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,125 г, 43%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) 0,82 (6H, s), 1,65 (9H, s), 2,30-2,45 (4H, m), 2,44-2,60 (4H, m), 3,09 (3H, s), 3,74 (1H, t), 3,87 (2H, t), 4,42 (2H, t), 4,71 (2H, t), 4,98 (2H, d), 7,47 (1H, dd), 7,51 (1H, d), 7,84 (1H, d), 8,06 (1H, dd), 8,12 (1H, d), 8,61 (1H, d); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 547.

Промежуточное соединение 41е: 4-(4-(4-(4-гидроксибутокси)-2-метилфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)-бензонитрил



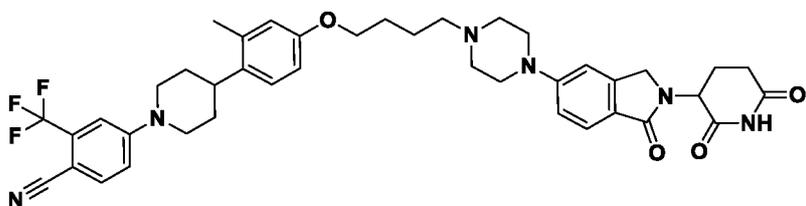
4-(4-(4-(4-((*tert*-Бутилдиметилсилил)окси)бутокси)-2-метилфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (90 мг, 0,16 ммоль) добавляли в фторид тетра-*n*-бутиламмония (86 мг, 0,33 ммоль) в THF (2 мл) при к. т. и смесь перемешивали в течение 16 ч., затем концентрировали. Остаток разбавляли с помощью DCM (250 мл). Данный раствор промывали водой (30 мл), затем насыщ. соевым раствором (50 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,085 г, 119%); ^1H ЯМР: 1,51-1,58 (2H, m), 1,61 (2H, dd), 1,71 (2H, dd), 1,77 (2H, d), 2,31 (3H, s), 2,95 (1H, ddd), 3,08 (2H, t), 3,40-3,50 (2H, m), 3,91 (2H, t), 4,19 (2H, d), 4,43 (1H, t), 6,69 (1H, dd), 6,73 (1H, d), 7,05 (1H, d), 7,27 (1H, dd), 7,33 (1H, d), 7,82 (1H, d); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 433,2$.

Промежуточное соединение 41f: 4-(4-(4-(4-бромбутокси)-2-метилфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)-бензонитрил



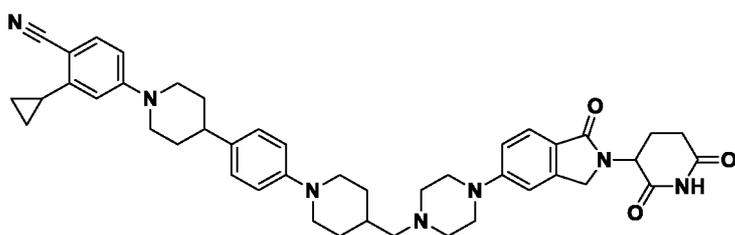
4-(4-(4-(4-Гидроксибутокси)-2-метилфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (80,0 мг, 0,18 ммоль) добавляли в PPh_3 (97,0 мг, 0,37 ммоль) и CBr_4 (123 мг, 0,37 ммоль) в DCM (2 мл) при к. т. и смесь перемешивали в течение 3 ч., затем концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-30% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,075 г, 82%) в виде бесцветной камеди; ^1H ЯМР (300 МГц) 1,59 (2H, qd), 1,68-1,85 (4H, m), 1,93 (2H, dtd), 2,29 (3H, s), 2,88-2,99 (1H, m), 3,06 (2H, t), 3,58 (2H, t), 3,93 (2H, t), 4,17 (2H, d), 6,68 (1H, dd), 6,72 (1H, d), 7,04 (1H, d), 7,25 (1H, dd), 7,31 (1H, d), 7,80 (1H, d); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 495,2$.

Пример 41: 4-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}бутокси)-2-метилфенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



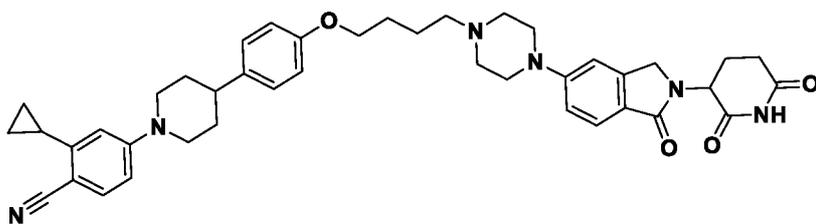
Промежуточное соединение 2с вводили в реакцию с промежуточным соединением 41f с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 5, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью препаративной TLC (элюент: DCM:MeOH, 10:1); ^1H ЯМР: 1,54-1,67 (4H, m), 1,69-1,78 (4H, m), 1,92-2,01 (1H, m), 2,31 (3H, s), 2,31-2,44 (3H, m), 2,54-2,62 (1H, m), 2,84-2,98 (2H, m), 3,07 (2H, t), 3,23-3,31 (8H, m), 3,95 (2H, t), 4,14-4,25 (3H, m), 4,33 (1H, d), 5,04 (1H, dd), 6,70 (1H, dd), 6,74 (1H, d), 7,02-7,08 (3H, m), 7,26 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,81 (1H, d), 10,93 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 743,6$.

Пример 42: 2-циклопропил-4-(4-{4-[4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил}фенил}пиперидин-1-ил)бензонитрил



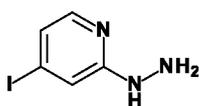
Промежуточное соединение 2b вводили в реакцию с промежуточным соединением 3с с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 1, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью препаративной SFC (колонка: Triart Diol-NP, 20 * 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: CO_2 , подвижная фаза В: IPA (0,2% Et_2NH); скорость потока: 50 мл/мин.; градиент: 40% В); ^1H ЯМР: 0,79-0,88 (2H, m), 0,97-1,08 (2H, m), 1,15-1,28 (3H, m), 1,49-1,74 (3H, m), 1,80 (4H, d), 1,96 (1H, d), 2,01-2,12 (1H, m), 2,21 (2H, d), 2,28-2,43 (1H, m), 2,52-2,67 (5H, m), 2,82-2,97 (3H, m), 3,23-3,32 (6H, m), 3,61 (2H, d), 4,02 (2H, d), 4,20 (1H, d), 4,33 (1H, d), 5,00-5,09 (1H, m), 6,45 (1H, d), 6,81-6,89 (3H, m), 7,02-7,10 (4H, m), 7,44-7,56 (2H, m), 10,95 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 726,5$.

Пример 43: 2-циклопропил-4-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}бутоксифенил]пиперидин-1-ил}бензонитрил



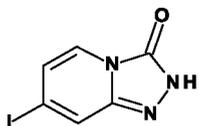
Промежуточное соединение 2с вводили в реакцию с промежуточным соединением 14b с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 5, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью флэш-хроматографии на колонке С18-флэш (градиент 0-37% MeCN в воде) и дополнительной очистки с помощью препаративной SFC (колонка: GreenSep Basic; подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: MeOH (8 ммоль/л NH₃.MeOH)--HPLC; скорость потока: 50 мл/мин.; градиент: 50% В); ¹H ЯМР: (300 МГц) 0,79-0,88 (2H, m), 1,00-1,09 (2H, m), 1,60 (2H, qd), 1,71-1,88 (6H, m), 1,92-2,14 (2H, m), 2,32-2,48 (2H, m), 2,56-2,78 (2H, m), 2,83-2,97 (4H, m), 3,09-3,24 (5H, m), 3,49-3,73 (2H, m), 3,92-4,10 (5H, m), 4,19-4,40 (2H, m), 5,07 (1H, dd), 6,46 (1H, d), 6,83-6,90 (3H, m), 7,11-7,19 (4H, m), 7,48 (1H, d), 7,59 (1H, d), 10,96 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 701,4.

Промежуточное соединение 44а: 2-гидразинеил-4-йодпиридин



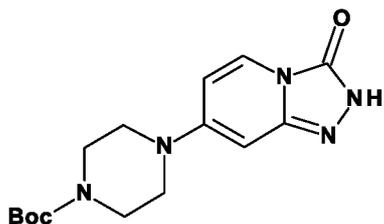
Моногидрат гидразина (1,23 г, 24,66 ммоль) добавляли в 2-фтор-4-йодпиридин (5,50 г, 24,66 ммоль) в EtOH (50 мл) при к. т. в атмосфере воздуха и смесь перемешивали в течение 2 дней. Затем добавляли воду и собирали твердое вещество путем фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (4,30 г, 74%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц) 4,15 (2H, s), 6,85 (1H, dd), 7,11 (1H, d), 7,58 (1H, s), 7,65 (1H, d); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 236.

Промежуточное соединение 44b: 7-йод-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он



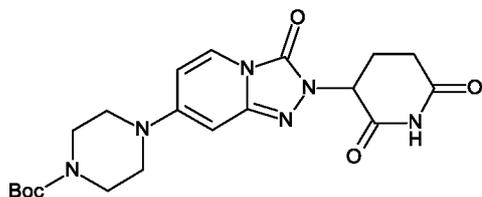
CDI (4,45 г, 27,44 ммоль) добавляли в 2-гидразинеил-4-йодпиридин (4,30 г, 18,30 ммоль) в MeCN (40 мл) при к. т. в атмосфере воздуха. Полученный раствор перемешивали при 60°C в течение 17 ч. Затем смесь фильтровали (с отсасыванием) и твердое вещество промывали с помощью MeCN с получением указанного в заголовке соединения (4,40 г, 92%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц) 6,74 (1H, dd), 7,58 (1H, dd), 7,75 (1H, t), 12,47 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 262.

Промежуточное соединение 44с: трет-бутил-4-(3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат



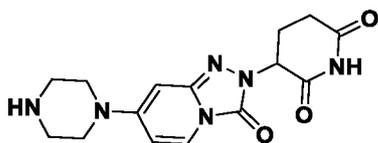
RuPhos Pd G3 (0,481 г, 0,57 ммоль) добавляли в 7-йод-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3(2H)-он (1,5 г, 5,75 ммоль), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (2,14 г, 11,49 ммоль) и 2-метилпропан-2-олат натрия (1,66 г, 17,24 ммоль) в *t*-BuOH (10 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 3 ч., затем концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-10% MeOH в DCM) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (1,50 г, 82%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц) 1,40 (9H, s), 3,20 (4H, dd), 3,41 (4H, t), 6,11 (1H, d), 6,58 (1H, dd), 7,63 (1H, d); масса/заряд ES⁺ [M+H]⁺ = 320.

Промежуточное соединение 44d: трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат



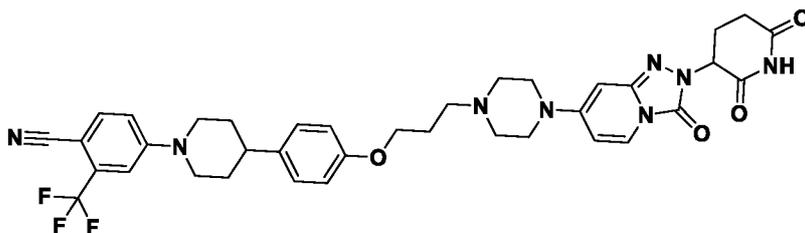
NaH (0,095 г, 3,95 ммоль) (60%) добавляли в трет-бутил-4-(3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат (1,05 г, 3,29 ммоль) в DMF (10 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Полученный раствор перемешивали при 60°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли 3-бромпиперидин-2,6-дион (0,631 г, 3,29 ммоль) и раствор перемешивали при 60°C в течение 10 ч. и затем концентрировали. Очистка с помощью флэш-хроматографии на колонке C-18 (градиент: 10-80% MeCN в воде) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,600 г, 42%) в виде зеленого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц) 1,40 (9H, s), 2,04-2,17 (1H, m), 2,48-2,62 (1H, m), 2,59-2,68 (1H, m), 2,87 (1H, ddd), 3,20-3,26 (4H, m), 3,37-3,45 (4H, m), 5,22 (1H, dd), 6,13 (1H, d), 6,66 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 11,03 (1H, s); масса/заряд ES⁺ [M+H]⁺ = 431.

Промежуточное соединение 44е: 3-(3-оксо-7-(пиперазин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-2(3H)-ил)пиперидин-2,6-дион



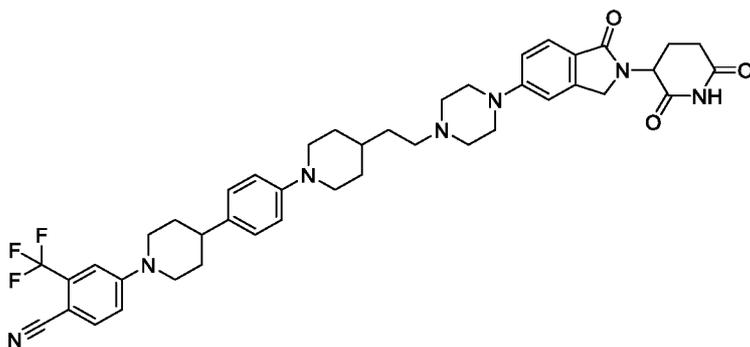
tert-Бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат (151 мг, 0,35 ммоль) добавляли в HCl в 1,4-диоксане (3 мл, 12,00 ммоль) при к. т. и смесь перемешивали в течение 2 ч. Концентрирование при пониженном давлении затем обеспечивало получение указанного в заголовке соединения (0,120 г, 104%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц) 2,06-2,16 (1H, m), 2,38-2,45 (1H, m), 2,61 (1H, dt), 2,88 (1H, ddd), 3,18 (4H, s), 3,50 (4H, s), 5,24 (1H, dd), 6,28 (1H, d), 6,67 (1H, dd), 7,78 (1H, d), 9,10 (1H, s), 11,04 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 331,1$.

Пример 44: 4-{4-[4-(3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил]пиперазин-1-ил}пропокси)фенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



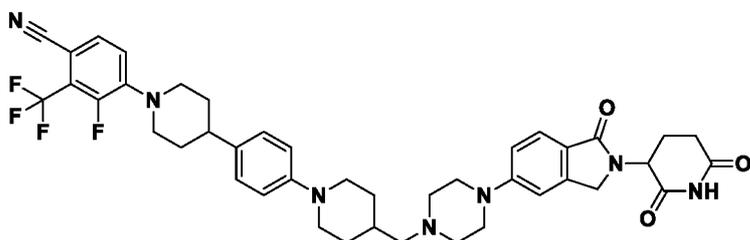
Промежуточное соединение 13а вводили в реакцию с промежуточным соединением 44е с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 12, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью препаративной TLC (элюент: DCM:MeOH, 10:1); ^1H ЯМР: 1,21-1,30 (5H, m), 1,61 (2H, qd), 1,79-1,99 (4H, m), 2,08-2,17 (1H, m), 2,62 (1H, dt), 2,77 (1H, ddt), 2,88 (1H, ddd), 3,04 (2H, td), 3,10-3,19 (1H, m), 3,19-3,28 (4H, m), 3,56-3,67 (1H, m), 3,99 (2H, t), 4,17 (2H, d), 5,23 (1H, dd), 6,11 (1H, d), 6,69 (1H, dd), 6,86 (2H, d), 7,15 (2H, d), 7,27 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,81 (1H, d), 11,03 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 717,4$.

Пример 45: 4-(4-{4-[4-(2-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}этил)пиперидин-1-ил]фенил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



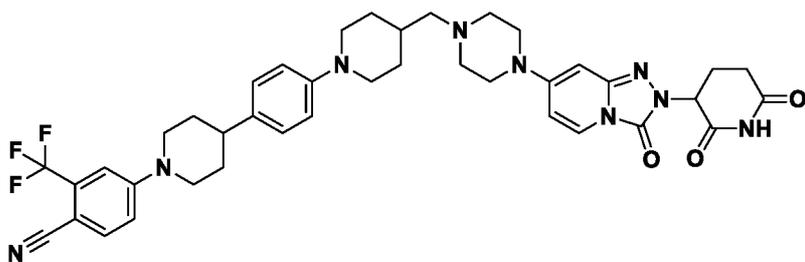
Промежуточное соединение 2с вводили в реакцию с промежуточным соединением 15f с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 2, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью препаративной TLC (элюент: DCM:MeOH, 10:1); ^1H ЯМР: (300 МГц) 1,17-1,35 (2H, m), 1,45 (3H, s), 1,62 (2H, t), 1,80 (4H, dd), 1,90-2,02 (1H, m), 2,29-2,45 (4H, m), 2,53-2,79 (6H, m), 2,91 (1H, ddd), 3,04 (2H, t), 3,24-3,31 (5H, m), 3,61 (2H, d), 4,12-4,25 (3H, m), 4,34 (1H, d), 5,05 (1H, dd), 6,86 (2H, d), 7,03-7,13 (4H, m), 7,27 (1H, dd), 7,33 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,81 (1H, d), 10,95 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 768,5$.

Пример 46: 4-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]фенил}пиперидин-1-ил)-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил



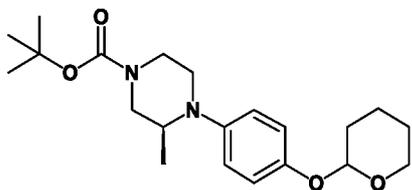
Промежуточное соединение 2с вводили в реакцию с промежуточным соединением 6d с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 2, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью HPLC (колонка А, элюент А, основная обработка А); ^1H ЯМР: 1,19-1,27 (4H, m), 1,72 (3H, dd), 1,83 (4H, t), 1,93-2,01 (1H, m), 2,23 (2H, d), 2,39 (2H, td), 2,51-2,54 (4H, m), 2,58 (1H, dd), 2,64 (2H, d), 2,81-2,97 (1H, m), 3,04 (2H, t), 3,28-3,31 (4H, m), 3,63 (2H, d), 3,72 (2H, d), 4,22 (1H, d), 4,34 (1H, d), 5,05 (1H, dd), 6,88 (2H, d), 7,03-7,14 (4H, m), 7,46 (1H, t), 7,53 (1H, d), 7,80 (1H, d), 10,92 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 772,4$.

Пример 47: 4-[4-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]-пиридин-7-ил}пиперазин-1-ил)метил]пиперидин-1-ил}фенил)пиперидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил



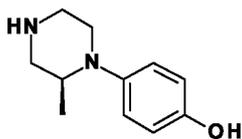
Промежуточное соединение 4с вводили в реакцию с промежуточным соединением 44е с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 2, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью флэш-хроматографии на колонке С18-флэш (градиент: 0-40% MeCN в воде (0,1% муравьиной кислоты)) с получением белого твердого вещества, которое дополнительно очищали посредством препаративной TLC (элюент: DCM:MeOH, 10:1); ^1H ЯМР: 1,10-1,29 (4H, m), 1,52-1,69 (3H, m), 1,81 (4H, t), 2,09-2,18 (1H, m), 2,21 (2H, d), 2,41-2,49 (4H, m), 2,61 (3H, t), 2,89 (1H, ddd), 2,98-3,10 (2H, m), 3,23-3,28 (4H, m), 3,61 (2H, d), 4,17 (2H, d), 5,23 (1H, dd), 6,11 (1H, d), 6,69 (1H, dd), 6,82-6,90 (2H, m), 7,07 (2H, d), 7,26 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,81 (1H, d), 11,02 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 756,4$.

Промежуточное соединение 48а: трет-бутил-(S)-3-метил-4-(4-(((RS)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)фенил)пиперазин-1-карбоксилат



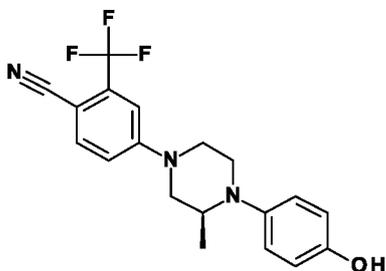
2-(4-Бромфенокси)тетрагидро-2H-пиран (1,00 г, 3,89 ммоль), *трет*-бутил-(S)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (1,17 г, 5,83 ммоль), RuPhos (0,091 г, 0,19 ммоль), RuPhos Pd G3 (0,163 г, 0,19 ммоль) и *трет*-бутоксид калия (0,873 г, 7,78 ммоль) перемешивали в 1,4-диоксане (20 мл) и смесь дегазировали посредством барботирования N_2 . Затем смесь нагревали до 90°C в течение 2 ч. После охлаждения смесь разделяли между EtOAc и водой. Органический раствор высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-50% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (1,10 г, 75%) в виде бесцветного масла; ^1H ЯМР (CDCl_3) 0,91 (3H, d), 1,30 (1H, dd), 1,48 (9H, s), 1,62-1,72 (2H, m), 1,84 (2H, dt), 2,00 (1H, ddt), 2,86-3,11 (2H, m), 3,43 (3H, s), 3,59 (2H, dtd), 3,70 (1H, s), 3,94 (1H, ddd), 5,32 (1H, q), 6,84-6,95 (2H, m), 6,95-7,06 (2H, m); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 377,3$.

Промежуточное соединение 48b: (S)-4-(2-метилпиперазин-1-ил)фенол



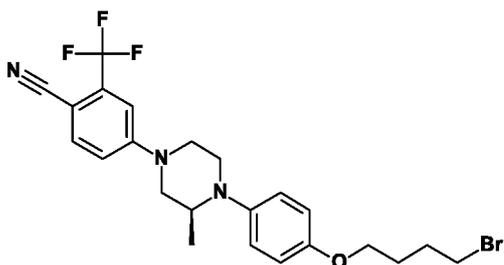
4 M HCl в 1,4-диоксане (5,70 мл, 22,82 ммоль) добавляли по каплям в раствор *трет*-бутил-(*S*)-3-метил-4-(4-(((*RS*)-тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (1,10 г, 2,92 ммоль) в DCM (20 мл) и смесь перемешивали в течение ночи при к. т. Добавляли Et₂O (100 мл) и осадок собирали путем фильтрации под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде хлористоводородной соли (0,696 г, 104%) в виде желтого твердого вещества; *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 193,1.

Промежуточное соединение 48с: (*S*)-4-(4-(4-гидроксифенил)-3-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



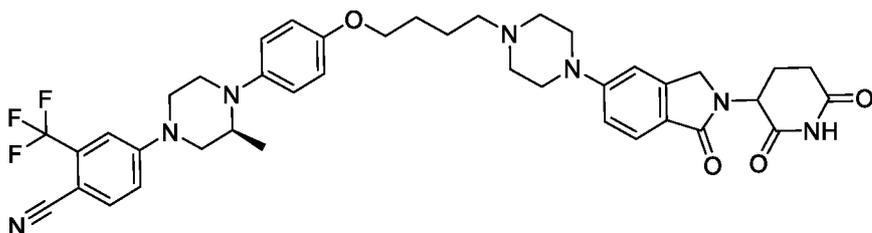
DIPEA (1,27 мл, 7,30 ммоль), 4-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил (0,552 г, 2,92 ммоль) и хлористоводородную соль (*S*)-4-(2-метилпиперазин-1-ил)фенола (0,668 г, 2,92 ммоль) растворяли в DMSO (5 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Затем смесь разделяли между водой (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический раствор промывали солевым раствором, высушивали (MgSO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-60% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,551 г, 52%) в виде желтой камеди; ¹H ЯМР (CDCl₃) 1,00 (3H, d), 3,11 (1H, ddd), 3,14-3,2 (1H, m), 3,23 (1H, dd), 3,46 (1H, ddq), 3,5-3,59 (2H, m), 3,64 (1H, dd), 4,64 (1H, s), 6,75-6,84 (2H, m), 6,9-6,96 (2H, m), 6,98 (1H, dd), 7,14 (1H, d), 7,63 (1H, d); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 362,1.

Промежуточное соединение 48d: (*S*)-4-(4-(4-(4-бромбутокси)фенил)-3-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



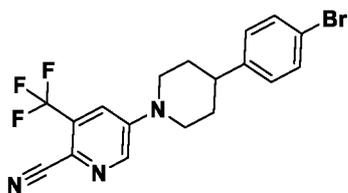
(S)-4-(4-(4-Гидроксифенил)-3-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (0,244 г, 0,68 ммоль), K_2CO_3 (0,112 г, 0,81 ммоль) и 1,4-дибромбутан (0,161 мл, 1,35 ммоль) растворяли в безводном DMF (7 мл) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. После охлаждения смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), промывали с помощью насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл), затем насыщ. солевого раствора (50 мл), высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-40% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,215 г, 64%) в виде желтого масла; 1H ЯМР ($CDCl_3$) 1,00 (3H, d), 1,93 (2H, dq), 2-2,15 (2H, m), 3-3,33 (3H, m), 3,4-3,58 (5H, m), 3,64 (1H, dd), 3,97 (2H, t), 6,82-6,9 (2H, m), 6,93-7,02 (3H, m), 7,14 (1H, d), 7,63 (1H, d); *масса/заряд* ES^+ $[M+H]^+ = 498,2$.

Пример 48: 4-{(3S)-4-[4-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}бутоксифенил]-3-метилпиперазин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 2с вводили в реакцию с промежуточным соединением 48d с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 5, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью HPLC (колонка А, элюент А, основная обработка А); 1H ЯМР: 0,91 (3H, d), 1,62 (2H, q), 1,74 (2H, p), 1,89-2,01 (1H, m), 2,39 (3H, t), 2,51-2,54 (4H, m), 2,55-2,64 (1H, m), 2,90 (1H, ddd), 3,04-3,18 (2H, m), 3,26-3,29 (4H, m), 3,42-3,58 (2H, m), 3,61-3,69 (2H, m), 3,69-3,76 (1H, m), 3,94 (2H, q), 4,21 (1H, d), 4,33 (1H, d), 5,05 (1H, dd), 6,86 (2H, d), 6,94 (2H, d), 7,06 (2H, d), 7,28 (1H, dd), 7,34 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,84 (1H, d), 10,92 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[M+H]^+ = 744,4$.

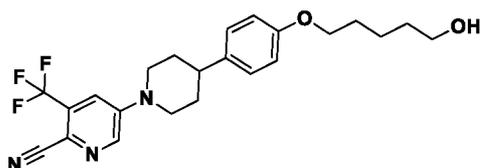
Промежуточное соединение 49а: 5-(4-(4-бромфенил)пиперидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил



Cs_2CO_3 (4,07 г, 12,49 ммоль) добавляли в 5-бром-3-(трифторметил)пиколинонитрил (1,57 г, 6,25 ммоль) и 4-(4-бромфенил)пиперидин (1,00 г, 4,16 ммоль) в DMSO (10 мл) при к. т. Полученный раствор перемешивали при 60°C в течение 10 ч. Затем смесь выливали в

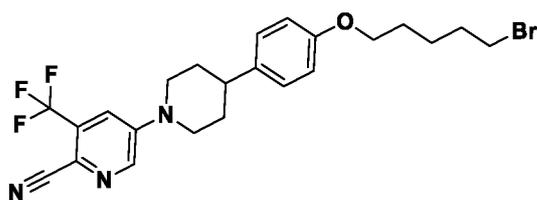
воду (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические растворы высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-30% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,80 г, 47%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц) 1,65 (2H, qd), 1,84 (2H, d), 2,85 (1H, tt), 3,10 (2H, t), 4,30 (2H, d), 7,23 (2H, d), 7,47 (2H, d), 7,63 (1H, d), 8,64 (1H, d); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 410.

Промежуточное соединение 49b: 5-(4-(4-((5-гидроксипентил)окси)фенил)пиперидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил



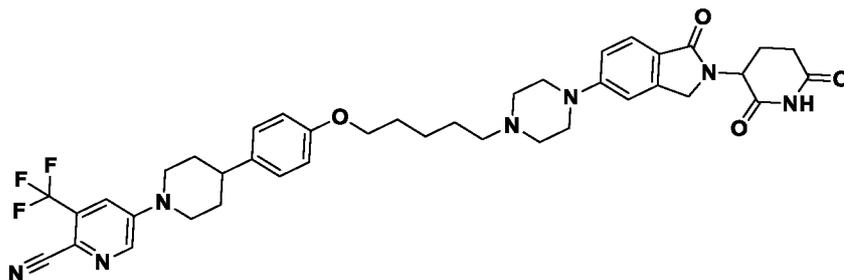
RockPhos Pd G3 (112 мг, 0,13 ммоль) добавляли в пентан-1,5-диол (209 мг, 2,01 ммоль), Cs₂CO₃ (1310 мг, 4,02 ммоль) и 5-(4-(4-бромфенил)пиперидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил (550 мг, 1,34 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. и затем концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-100% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,120 г, 21%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,39-1,53 (4H, m), 1,60-1,75 (4H, m), 1,85 (2H, dd), 2,80 (1H, tt), 3,11 (2H, t), 3,41 (2H, q), 3,92 (2H, t), 4,30 (2H, d), 4,37 (1H, t), 6,85 (2H, d), 7,16 (2H, d), 7,64 (1H, d), 8,66 (1H, d); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 434,3.

Промежуточное соединение 49с: 5-(4-(4-((5-бромпентил)окси)фенил)пиперидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил

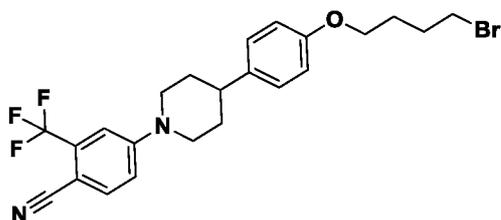


CBr₄ (153 мг, 0,46 ммоль) добавляли в PPh₃ (121 мг, 0,46 ммоль) и 5-(4-(4-((5-гидроксипентил)окси)-фенил)пиперидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинонитрил (100 мг, 0,23 ммоль) в DCM (1 мл) при к. т. и смесь перемешивали в течение 2 ч., затем концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-50% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,110 г, 96%) в виде желтого масла; *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 496,1.

Пример 49: 5-(4-{4-[5-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}пентил)окси]фенил}пиперидин-1-ил)-3-

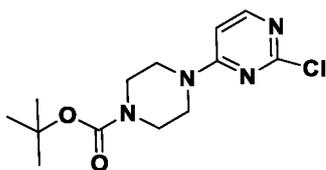
(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил

Промежуточное соединение 2с вводили в реакцию с промежуточным соединением 49с с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 5, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью FSC (градиент: 0-10% MeOH в DCM); ^1H ЯМР: 1,38-1,47 (2H, m), 1,47-1,58 (2H, m), 1,64 (2H, d), 1,67-1,77 (2H, m), 1,84 (2H, d), 1,90-2,00 (1H, m), 2,35-2,43 (2H, m), 2,58 (2H, d), 2,73-2,85 (1H, m), 2,90 (1H, ddd), 3,10 (2H, t), 3,24-3,29 (3H, m), 3,29-3,30 (5H, m), 3,93 (2H, t), 4,19-4,39 (4H, m), 5,04 (1H, dd), 6,85 (2H, d), 7,05 (2H, d), 7,16 (2H, d), 7,52 (1H, d), 7,63 (1H, d), 8,65 (1H, d), 10,94 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 744,3$.

Промежуточное соединение 50а: 4-[4-[4-(4-бромбутоксифенил)-1-пиперидил]-2-(трифторметил)бензонитрил]

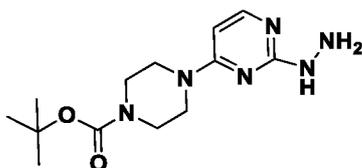
4-(4-(4-Гидроксифенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (1,95 г, 5,63 ммоль), K_2CO_3 (0,934 г, 6,76 ммоль) и 1,4-дибромбутан (2,02 мл, 16,89 ммоль) суспендировали в MeCN (55 мл). Суспензию нагревали до 70°C . Через 6 ч. исходный материал оставался, поэтому добавляли дополнительные порции K_2CO_3 (500 мг) и 1,4-дибромбутана (1 мл) и смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Оставалось небольшое количество исходного материала, поэтому добавляли дополнительные порции K_2CO_3 (500 мг) и 1,4-дибромбутана (1 мл) и смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Затем смесь охлаждали до к. т. и фильтровали (промывание с помощью MeCN). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-50% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (2,44 г, 90%) в виде желтого масла, которое затвердевало при отстаивании; ^1H ЯМР (CDCl_3) 1,80 (2H, qd), 1,88-2,02 (4H, m), 2,02-2,12 (2H, m), 2,74 (1H, tt), 3,07 (2H, td), 3,48 (2H, t), 3,94-4,07 (4H, m), 6,82-6,89 (2H, m), 7,04 (1H, dd), 7,1-7,16 (2H, m), 7,19 (1H, d), 7,6-7,66 (1H, m); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 481,2$.

Промежуточное соединение 50b: *трет*-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат



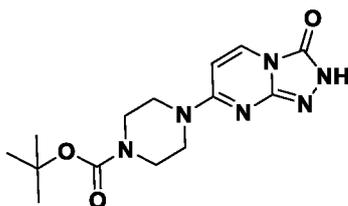
NEt₃ (2,77 мл, 19,87 ммоль) добавляли в 2,4-дихлорпиримидин (1,48 г, 9,93 ммоль) и *трет*-бутилпиперазин-1-карбоксилат (2,035 г, 10,93 ммоль) в DMF (20 мл) при к. т. и смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали (водой, затем насыщ. соевым раствором), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-25% EtOAc в петролейном эфире, затем 0-10% MeOH в DCM) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (2,10 г, 71%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц) 1,42 (9H, s), 3,39-3,44 (4H, m), 3,58-3,67 (4H, m), 6,83 (1H, d), 8,09 (1H, d); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 299.

Промежуточное соединение 50c: *трет*-бутил-4-(2-гидразинеилпиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат



Гидразин (1,641 мл, 33,47 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (2,00 г, 6,69 ммоль) в EtOH (15 мл) и воде (3 мл) при к. т. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. и затем концентрировали. Растирание с водой обеспечивало получение твердого вещества, которое собирали путем фильтрации и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (2,00 г, 101%) в виде белого твердого вещества; *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 295.

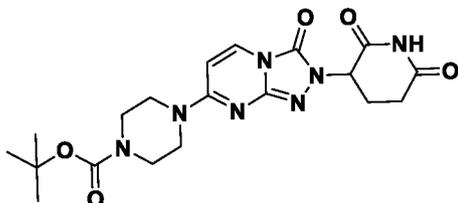
Промежуточное соединение 50d: *трет*-бутил-4-(3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат



CDI (1,32 г, 8,15 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-4-(2-гидразинеилпиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (2,00 г, 6,79 ммоль) в THF (20 мл) при к. т. и смесь перемешивали в течение 1,5 ч., затем концентрировали. Растирание с MeCN и Et₂O

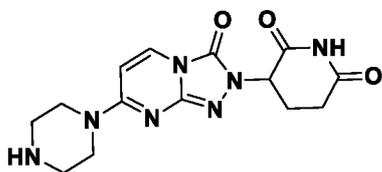
обеспечивало получение твердого вещества, которое собирали путем фильтрации и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1,93 г, 89%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР: 1,43 (9H, s), 3,39-3,48 (4H, m), 3,66-3,80 (4H, m), 6,59 (1H, d), 7,98 (1H, d), 11,59 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 321$.

Промежуточное соединение 50e: трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат



NaH (0,233 г, 5,84 ммоль) добавляли в *tert*-бутил-4-(3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат (1,70 г, 5,31 ммоль) в DMF (1 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. и нагревали до к. т. в течение дополнительных 20 мин. Затем добавляли 3-бромпиперидин-2,6-дион (1,223 г, 6,37 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. После охлаждения смесь разбавляли с помощью DCM. Данный раствор промывали (с помощью 5% AcOH , воды и затем насыщ. солевого раствора), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью флэш-хроматографии на колонке C18-флэш (градиент: 0-30% MeCN в воде (0,1% муравьиной кислоты)) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,586 г, 26%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР: 1,42 (9H, s), 2,04-2,16 (1H, m), 2,35-2,48 (1H, m), 2,57-2,73 (1H, m), 2,87 (1H, ddd), 3,38-3,44 (4H, m), 3,65-3,80 (4H, m), 5,19 (1H, dd), 6,65 (1H, d), 8,06 (1H, d), 11,01 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 432$.

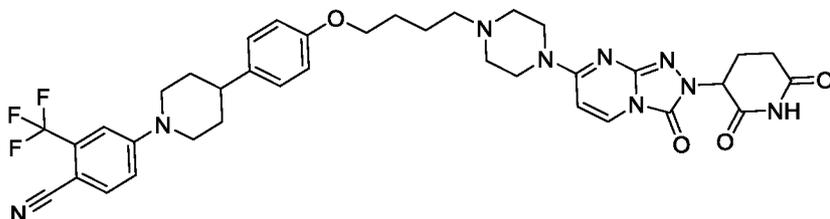
Промежуточное соединение 50f: 3-(3-оксо-7-пиперазин-1-ил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



HCl в 1,4-диоксане (1 мл, 4,00 ммоль) добавляли в *tert*-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидин-7-ил)пиперазин-1-карбоксилат (200 мг, 0,46 ммоль) в DCM (1 мл) при к. т. и смесь перемешивали в течение 1 ч., затем концентрировали. Растирание с Et_2O обеспечивало получение твердого вещества, которое собирали путем фильтрации и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,180 г, 96%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР: 2,06-2,17 (1H, m), 2,37-2,48 (1H, m), 2,57-2,70 (1H,

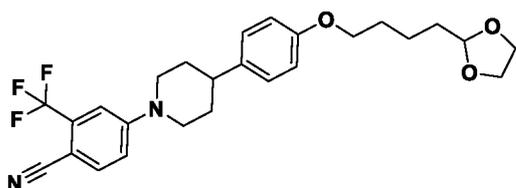
m), 2,83-2,95 (1H, m), 3,14-3,22 (4H, m), 3,91-4,04 (4H, m), 5,21 (1H, dd), 6,70 (1H, d), 8,15 (1H, d), 9,22 (1H, br), 11,03 (1H, s).

Пример 50: 4-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидин-7-ил]пиперазин-1-ил}бутоксифенил)пиперидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил



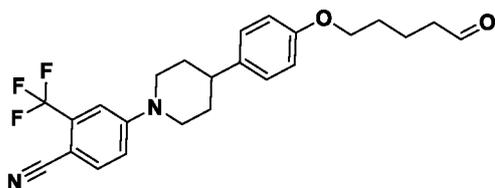
Промежуточное соединение 50a вводили в реакцию с промежуточным соединением 50f с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 5, с получением указанного в заголовке соединения (в виде формиатной соли) после очистки с помощью флэш-хроматографии на колонке C18-флэш (градиент: 0-40% MeCN в воде (0,1% муравьиной кислоты)); ^1H ЯМР: (300 МГц) 1,53-1,66 (4H, m), 1,65-1,79 (2H, m), 1,85 (2H, d), 2,04-2,17 (1H, m), 2,33-2,48 (7H, m), 2,54-2,66 (1H, m), 2,75-2,95 (2H, m), 3,05 (2H, t), 3,61-3,83 (4H, m), 3,96 (2H, t), 4,18 (2H, d), 5,19 (1H, dd), 6,67 (1H, d), 6,86 (2H, t), 7,16 (2H, t), 7,24-7,36 (2H, m), 7,82 (1H, d), 8,03 (1H, d), 11,03 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 732,3$.

Промежуточное соединение 51a: 4-(4-(4-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)бутоксифенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



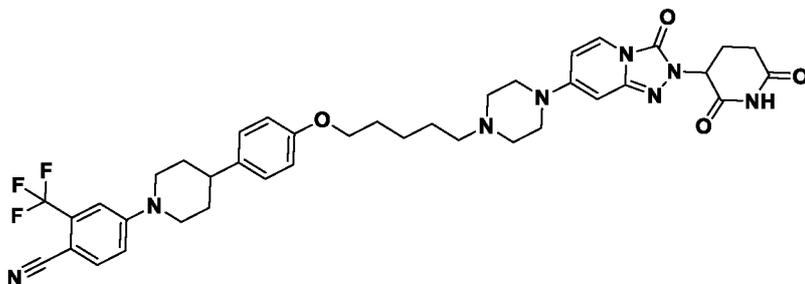
K_2CO_3 (1,197 г, 8,66 ммоль) добавляли в 4-(4-(4-гидроксифенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (1,00 г, 2,89 ммоль) и 2-(4-бромбутил)-1,3-диоксолан (0,604 г, 2,89 ммоль) в DMF (2 мл) при к. т. в атмосфере воздуха. Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 10 ч. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-50% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (1,10 г, 80%) в виде желтого твердого вещества; *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 475$.

Промежуточное соединение 51b: 4-(4-(4-((5-оксопентил)окси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



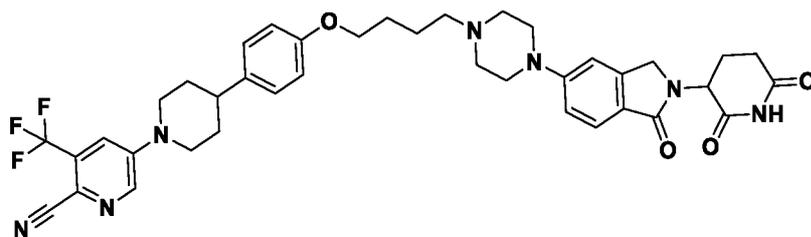
4-(4-(4-(4-(1,3-Диоксолан-2-ил)бутоксифенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (1,00 г, 2,11 ммоль) добавляли в муравьиную кислоту (10 мл) при к. т. и смесь перемешивали в течение 4 ч. и затем концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 30-100% MeCN в воде) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,500 г, 55%) в виде фиолетового масла; *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 431.

Пример 51: 4-(4-{4-[(5-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил]пиперазин-1-ил}пентил)окси]фенил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



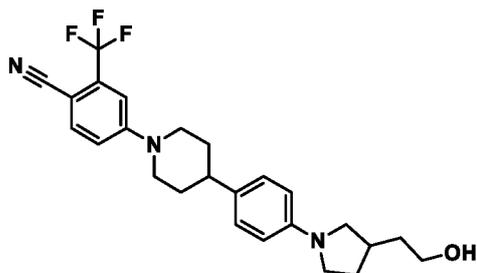
Промежуточное соединение 44e вводили в реакцию с промежуточным соединением 51b с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 2, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью препаративной SFC (колонка: Triart Diol-NP, 20 * 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: CO₂, подвижная фаза B: IPA (8 ммоль/л NH₃.MeOH)-HPLC; скорость потока: 50 мл/мин.; градиент: 27% B; 254 нм; RT1: 4,03; объем введения: 1,5 мл; количество циклов: 10;); ¹H ЯМР: (300 МГц) 1,40-1,90 (12H, m), 2,10-2,25 (1H, m), 2,30-2,40 (3H, m), 2,55-2,65 (2H, m), 2,70-2,95 (3H, m), 3,01-3,12 (2H, m), 3,20-3,30 (4H, m), 3,90-4,00 (2H, m), 4,22 (2H, d), 5,24 (1H, d), 6,10-6,14 (1H, m), 6,69 (1H, d), 6,80-6,90 (2H, m), 7,10-7,21 (2H, m), 7,27- 7,33 (2H, m), 7,72 (1H, d), 7,82 (1H, d), 11,04 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 745,4.

Пример 52: 5-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}бутоксифенил]пиперидин-1-ил}-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил



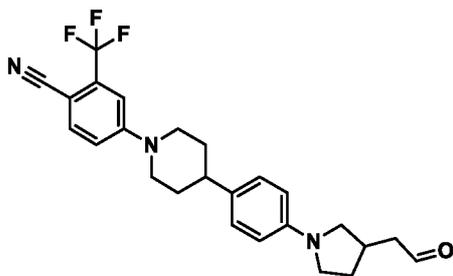
Промежуточное соединение 2с вводили в реакцию с промежуточным соединением 11b с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 5, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью препаративной TLC (элюент: DCM:MeOH, 10:1); ^1H ЯМР: (300 МГц) 1,54-1,89 (8H, m), 1,90-2,02 (1H, m), 2,36-2,40 (4H, m), 2,52-2,65 (2H, m), 2,75-2,98 (2H, m), 3,11 (2H, t), 3,23-3,35 (6H, m), 3,97 (2H, t), 4,15-4,38 (4H, m), 5,05 (1H, dd), 6,86 (2H, d), 7,01-7,10 (2H, m), 7,17 (2H, d), 7,52 (1H, d), 7,64 (1H, d), 8,65 (1H, d), 10,94 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 730,3$.

Промежуточное соединение 53a: 4-[4-[4-[3-(2-гидроксиэтил)пирролидин-1-ил]фенил]-1-пиперидил]-2-(трифторметил)-бензонитрил



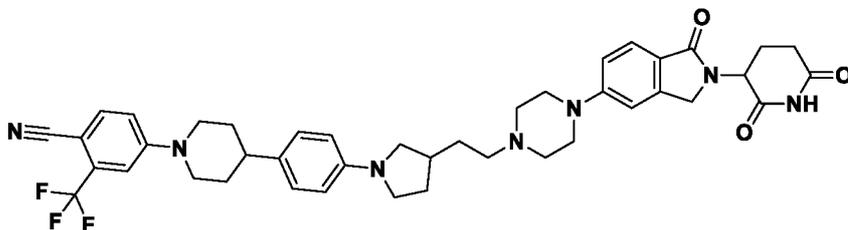
CuI (46,5 мг, 0,24 ммоль) добавляли в 4-(4-(4-бромфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (500 мг, 1,22 ммоль), 2-(пирролидин-3-ил)этан-1-ол (211 мг, 1,83 ммоль), 2-((2,6-диметилфенил)амино)-2-оксоуксусную кислоту (47,2 мг, 0,24 ммоль) и K_3PO_4 (519 мг, 2,44 ммоль) в DMSO (7 мл) в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивали при 115°C в течение 18 ч. Затем смесь охлаждали до к. т. и выливали в воду (50 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические растворы промывали солевым раствором (50 мл), высушивали (MgSO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-50% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,347 г, 64%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (CDCl_3) 1,26 (1H, d), 1,63-1,82 (5H, m), 1,96 (2H, d), 2,18 (1H, dtd), 2,33-2,49 (1H, m), 2,69 (1H, dtd), 2,90-2,99 (1H, m), 3,04 (2H, td), 3,27 (1H, td), 3,35 (1H, td), 3,46 (1H, dd), 3,7-3,79 (2H, m), 4,01 (2H, d), 6,46-6,56 (2H, m), 6,98 (1H, dd), 7,02-7,12 (2H, m), 7,15 (1H, d), 7,60 (1H, d); *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ 444,3$.

Промежуточное соединение 53b: 4-[4-[4-[3-(2-оксоэтил)пирролидин-1-ил]фенил]-1-пиперидил]-2-(трифторметил)-бензонитрил



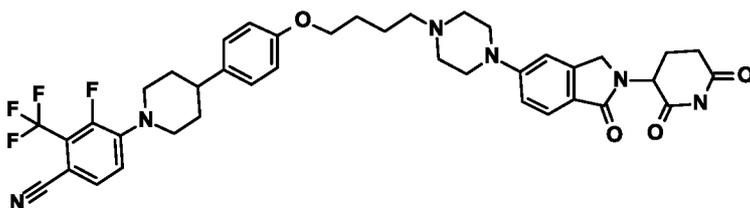
Периодинан Десса-Мартина (184 мг, 0,43 ммоль) добавляли в 4-[4-[4-[3-(2-гидроксиэтил)пирролидин-1-ил]фенил]-1-пиперидил]-2-(трифторметил)бензонитрил (175 мг, 0,39 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем смесь разбавляли с помощью DCM (15 мл) и выливали в смесь насыщ. NaHCO₃ (15 мл) и раствора тиосульфата натрия (15 мл). Полученную суспензию энергично перемешивали в течение 10 мин., затем слои разделяли. Органический раствор высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде красной смолы, которую применяли без дополнительной очистки; *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ 442,2.

Пример 53: 4-(4-{4-[3-(2-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}этил)пирролидин-1-ил]фенил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



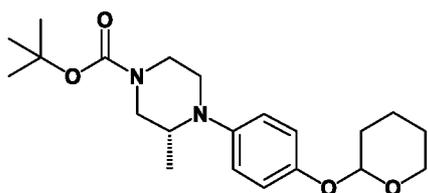
Промежуточное соединение 2с вводили в реакцию с промежуточным соединением 53b с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 2, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью HPLC (колонка А, элюент А, основная обработка А); ¹H ЯМР: (CDCl₃) 1,75 (6H, ddd), 1,96 (2H, d), 2,19 (2H, ddq), 2,32 (2H, qd), 2,42-2,53 (2H, m), 2,59-2,66 (4H, m), 2,66-2,73 (1H, m), 2,82 (1H, td), 2,88 (1H, dd), 2,93 (1H, t), 2,99-3,1 (2H, m), 3,23-3,32 (1H, m), 3,35 (4H, q), 3,41-3,51 (1H, m), 4,01 (2H, d), 4,25 (1H, d), 4,41 (1H, d), 5,19 (1H, dd), 6,52 (2H, d), 6,88 (1H, s), 6,99 (2H, ddd), 7,08 (2H, d), 7,15 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,93 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 754,4.

Пример 54: 4-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}бутоксифенил]пиперидин-1-ил}-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил



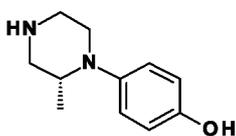
Промежуточное соединение 2с вводили в реакцию с промежуточным соединением 7b с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 2, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью HPLC (колонка А, элюент А, основная обработка А); ^1H ЯМР: 1,56-1,66 (2H, m), 1,76 (4H, dd), 1,86 (2H, d), 1,92-2,01 (1H, m), 2,37 (3H, d), 2,53 (4H, d), 2,59 (1H, d), 2,72 (1H, d), 2,83-2,96 (1H, m), 3,04 (2H, t), 3,28 (4H, s), 3,72 (2H, d), 3,98 (2H, t), 4,21 (1H, d), 4,33 (1H, d), 5,05 (1H, dd), 6,88 (2H, d), 7,06 (2H, d), 7,18 (2H, d), 7,46 (1H, t), 7,52 (1H, d), 7,80 (1H, d), 10,92 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 747,4$.

Промежуточное соединение 55a: *трет*-бутил-(*R*)-3-метил-4-(4-(((*RS*)-тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)фенил)пиперазин-1-карбоксилат



2-(4-Бромфенокси)тетрагидро-2*H*-пиран (1,0 г, 3,89 ммоль), *трет*-бутил-(*R*)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (1,168 г, 5,83 ммоль), RuPhos (0,091 г, 0,19 ммоль), RuPhos Pd G3 (0,163 г, 0,19 ммоль) и *трет*-бутоксид калия (0,873 г, 7,78 ммоль) перемешивали в 1,4-диоксане (20 мл) и смесь дегазировали посредством барботирования N_2 . Затем смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч. После охлаждения смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Органический раствор высушивали и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-50% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,859 г, 59%) в виде бесцветного масла; ^1H ЯМР (CDCl_3) 0,91 (3H, d), 1,48 (9H, s), 1,66 (3H, dddd), 1,85 (2H, dq), 1,92-2,11 (1H, m), 2,99 (2H, d), 3,44 (3H, s), 3,60 (2H, ddt), 3,63-3,85 (1H, m), 3,94 (1H, ddd), 5,32 (1H, dt), 6,90 (2H, d), 6,96-7,03 (2H, m); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 377,3$.

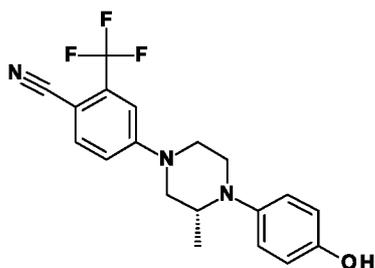
Промежуточное соединение 55b: (*R*)-4-(2-метилпиперазин-1-ил)фенол



4 M HCl в диоксане (5,7 мл, 22,82 ммоль) добавляли по каплям в раствор *трет*-бутил-

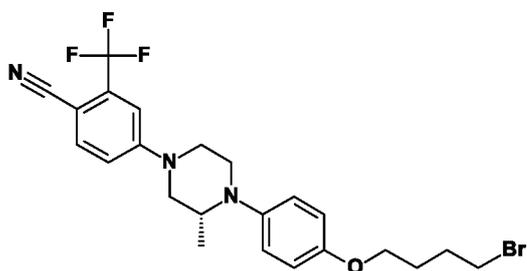
(*R*)-3-метил-4-(4-(((*RS*)-тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (859 мг, 2,28 ммоль) в DCM (20 мл) и смесь перемешивали в течение ночи при к. т. Добавляли Et₂O (100 мл) и полученный осадок собирали путем фильтрации под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде хлористоводородной соли (0,600 г, 115%) в виде желтого твердого вещества; *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 193,1.

Промежуточное соединение 55c: (*R*)-4-(4-(4-гидроксифенил)-3-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



DIPEA (0,993 мл, 5,70 ммоль), 4-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил (0,431 г, 2,28 ммоль) и хлористоводородную соль (*R*)-4-(2-метилпиперазин-1-ил)фенола (0,521 г, 2,28 ммоль) растворяли в DMSO (5 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Затем смесь разделяли между водой (25 мл) и EtOAc (25 мл). Органический раствор промывали солевым раствором, высушивали (MgSO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-60% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,610 г, 74%) в виде желтой камеди; ¹H ЯМР (CDCl₃) 1,00 (3H, d), 3,11 (1H, ddd), 3,16-3,25 (2H, m), 3,41-3,6 (3H, m), 3,64 (1H, dd), 4,72 (1H, s), 6,73-6,85 (2H, m), 6,89-7,01 (3H, m), 7,14 (1H, d), 7,57-7,71 (1H, m); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 362.

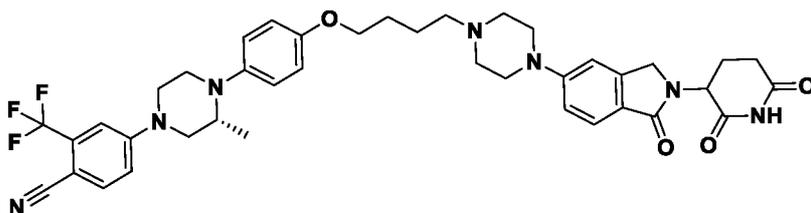
Промежуточное соединение 55d: (*R*)-4-(4-(4-(4-бромбутокси)фенил)-3-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)-бензонитрил



(*R*)-4-(4-(4-Гидроксифенил)-3-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (0,184 г, 0,51 ммоль), K₂CO₃ (0,084 г, 0,61 ммоль) и 1,4-дибромбутан (0,122 мл, 1,02 ммоль) растворяли в безводном DMF (7 мл) в атмосфере N₂. Данную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Затем смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), промывали с помощью насыщ. NaHCO₃ (50 мл), затем солевого раствора (50 мл), высушивали (MgSO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-40%

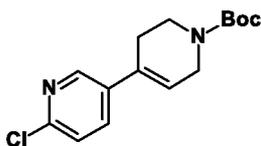
EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,159 г, 63%) в виде желтого масла; ^1H ЯМР (CDCl_3) 1,00 (3H, d), 1,86-2 (2H, m), 2,02-2,15 (2H, m), 3,07-3,29 (3H, m), 3,49 (3H, t), 3,53 (2H, t), 3,64 (1H, dd), 3,97 (2H, t), 6,82-6,91 (2H, m), 6,93-7,02 (3H, m), 7,14 (1H, d), 7,57-7,72 (1H, m); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 496,2$

Пример 55: 4-{(3R)-4-[4-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}бутоксифенил)-3-метилпиперазин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 2с вводили в реакцию с промежуточным соединением 55d с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 5, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью HPLC (колонка А, элюент А, основная обработка А); ^1H ЯМР: 0,91 (3H, d), 1,54-1,68 (2H, m), 1,73 (2H, q), 1,97 (1H, dd), 2,35-2,43 (3H, m), 2,53 (4H, d), 2,59 (1H, d), 2,83-2,96 (1H, m), 3,04-3,17 (2H, m), 3,30 (4H, s), 3,42-3,56 (2H, m), 3,6-3,69 (2H, m), 3,69-3,8 (1H, m), 3,95 (2H, t), 4,21 (1H, d), 4,33 (1H, d), 5,04 (1H, dd), 6,86 (2H, d), 6,94 (2H, d), 7,06 (2H, d), 7,23-7,38 (2H, m), 7,52 (1H, d), 7,84 (1H, d), 10,92 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 744,4$.

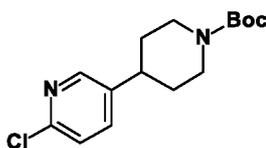
Промежуточное соединение 56а: трет-бутил-6-хлор-3',6'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-карбоксилат



трет-Бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (50,0 г, 161 ммоль), 5-бром-2-хлорпиридин (62,2 г, 323 ммоль), K_2CO_3 (112 г, 808 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (5,92 г, 8,09 ммоль) добавляли в 1,4-диоксан (350 мл) и H_2O (35,0 мл). Смесь дегазировали и продували с помощью N_2 три раза. Затем смесь перемешивали при 95°C в течение 1 ч. Затем добавляли H_2O (500 мл) и EtOAc (200 мл). Смесь фильтровали и фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл \times 2). Объединенные органические растворы высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: петролейный эфир/EtOAc = от 10/1 до 2/1) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (34,2 г, 65%) в виде светло-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (CDCl_3) 1,49 (9H, s), 2,50 (1H, s), 3,65 (2H, t), 4,10 (2H, s), 6,09

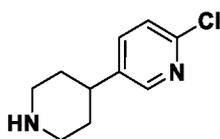
(1H, s), 7,26 (1H, d), 7,62 (1H, dd), 8,40 (1H, s).

Промежуточное соединение 56b: трет-бутил-4-(6-хлор-3-пиридил)пиперидин-1-карбоксилат



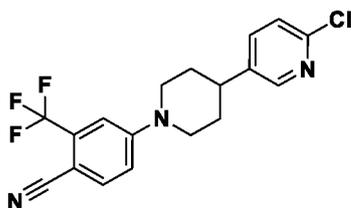
MeOH (400,0 мл) добавляли в трет-бутил-6-хлор-3',6'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилат (27,8 г, 94,3 ммоль) и PtO₂ (4,29 г, 18,9 ммоль). Полученную суспензию дегазировали и продували с помощью H₂ три раза. Затем смесь перемешивали при 15°C в течение 4,5 ч. в атмосфере H₂ (30 фунтов/кв. дюйм). Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: петролейный эфир/EtOAc = от 10/1 до 2/1) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (13,09 г, 42%) в виде светло-желтого масла; ¹H ЯМР (CDCl₃) 1,49 (9H, s), 1,65-1,54 (2H, m), 1,82 (2H, d), 2,73-2,65 (2H, m), 2,82 (2H, t), 4,27 (2H, s), 7,28 (1H, d), 7,49 (1H, dd), 8,26 (1H, s);

Промежуточное соединение 56c: 2-хлор-5-(4-пиперидил)пиридин



4 н. HCl в MeOH (130 мл) добавляли в трет-бутил-4-(6-хлор-3-пиридил)пиперидин-1-карбоксилат (12,9 г, 43,4 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 20 мин. Концентрирование смеси затем обеспечивало получение указанного в заголовке соединения в виде хлористоводородной соли (11,6 г, 43,0 ммоль, 99%) в виде светло-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (CD₃OD) 1,96 (2H, m), 2,04- 8,47 (1H, s), 2,14-2,11 (2H, m), 3,21-3,07 (3H, m), 3,54 (2H, d), 7,66 (1H, d), 8,03 (1H, dd).

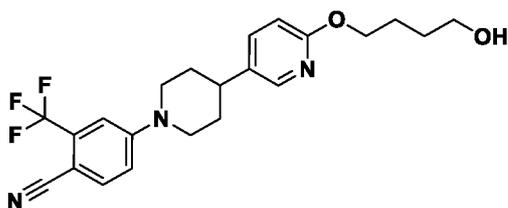
Промежуточное соединение 56d: 4-[4-(6-хлор-3-пиридил)-1-пиперидил]-2-(трифторметил)бензонитрил



2-Хлор-5-(4-пиперидил)пиридин (10,0 г, 37,0 ммоль), 4-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил (14,0 г, 74,0 ммоль), DIPEA (23,9 г, 185 ммоль, 32,2 мл) растворяли в DMSO (120,0 мл) и перемешивали при 50°C в течение 5,5 ч. Раствор затем охлаждали до 0°C и хлористоводородную кислоту (1 М, 50,0 мл) добавляли в раствор (рН

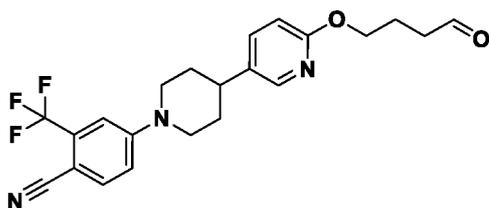
= 2). Насыщ. раствор NaHCO_3 (200,0 мл) затем добавляли в смесь до $\text{pH} = 8$. Твердое вещество собирали путем фильтрации и высушивали под вакуумом. Твердое вещество очищали посредством перекристаллизации (петролейный эфир/ $\text{EtOAc} = 10/1$) с получением указанного в заголовке соединения (5,50 г, выход 37%) в виде светло-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (CDCl_3) 1,84-1,77 (2H, m), 2,03-2,00 (2H, m), 2,87-2,81 (1H, m), 3,08 (2H, t), 4,05 (2H, d), 7,02-7,00 (1H, m), 7,17 (1H, s), 7,30 (1H, d), 7,51 (1H, dd), 7,63 (1H, d), 8,28 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 366,1$.

Промежуточное соединение 56e: 4-[4-[6-(4-гидроксибутокси)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-(трифторметил)бензонитрил



Бутан-1,4-диол (0,606 мл, 6,83 ммоль) растворяли в THF (10 мл) и охлаждали до 0°C (ледяная баня). Добавляли NaH (60%, 0,137 г, 3,42 ммоль) и реакционную смесь доводили до к. т. 4-(4-(6-Хлорпиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (0,500 г, 1,37 ммоль) добавляли одной порцией и смесь нагревали до 85°C в течение 16 ч. Затем смесь разбавляли с помощью DMF (5,00 мл), добавляли дополнительное количество NaH (0,137 г, 3,42 ммоль) и смесь нагревали до 120°C в течение 16 ч. После охлаждения смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл). Данный раствор промывали с помощью воды (50 мл), насыщ. NaHCO_3 (50 мл) и затем насыщ. солевого раствора (50 мл). Раствор высушивали (MgSO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент 0-100% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,413 г, 72%) в виде бесцветного масла; ^1H ЯМР (CDCl_3) 1,68 (1H, t), 1,71-1,73 (1H, m), 1,73-1,82 (3H, m), 1,82-1,9 (2H, m), 1,98 (2H, d), 2,75 (1H, tt), 3,06 (2H, td), 3,73 (2H, q), 4,03 (2H, d), 4,32 (2H, t), 6,70 (1H, d), 6,99 (1H, dd), 7,16 (1H, d), 7,43 (1H, dd), 7,62 (1H, d), 8,01 (1H, d); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 420,0$.

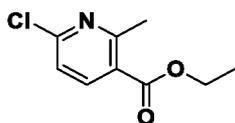
Промежуточное соединение 56f: 4-[4-[6-(4-оксобутокси)-3-пиридил]-1-пиперидил]-2-(трифторметил)бензонитрил



Периодинан Десса-Мартина (228 мг, 0,54 ммоль) добавляли в 4-(4-(6-(4-

гидроксibuтокси)пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (205 мг, 0,49 ммоль) в DCM (5 мл) при к. т. и смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем смесь разбавляли с помощью DCM (15 мл) и выливали в смесь насыщ. NaHCO₃ (25 мл) и раствора тиосульфата натрия (25 мл). Полученную суспензию энергично перемешивали в течение 10 мин. и слои разделяли. Органическую часть высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,204 г, 100%) в виде желтой сухой пленки, которую применяли без дополнительной очистки; *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 418,2.

Промежуточное соединение 56g: этил-6-хлор-2-метилникотинат



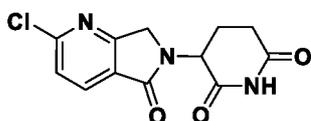
POCl₃ (61,7 мл, 662,28 ммоль) добавляли в этил-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (24 г, 132,46 ммоль) при к. т. Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 1 ч., затем концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-20% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (23,00 г, 87%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц) 1,32 (3H, t), 2,67 (3H, s), 4,31 (2H, q), 7,46 (1H, dd), 8,17 (1H, d); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 200,2.

Промежуточное соединение 56h: этил-2-(бромметил)-6-хлорникотинат



AIBN (5,18 г, 31,56 ммоль) добавляли в этил-6-хлор-2-метилникотинат (21,0 г, 105,19 ммоль) и NBS (28,1 г, 157,79 ммоль) в CCl₄ (300 мл). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. и затем концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-10% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (28,0 г, 96%) в виде желтого масла; ¹H ЯМР (300 МГц) 1,34-1,38 (3H, m), 4,34-4,40 (2H, m), 4,93 (2H, s), 7,64 (1H, d), 8,29 (1H, d); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 278.

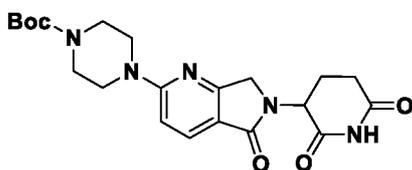
Промежуточное соединение 56i: 3-(2-хлор-5-оксо-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)пиперидин-2,6-дион



DIPEA (47,0 мл, 269,27 ммоль) добавляли в этил-2-(бромметил)-6-хлорникотинат

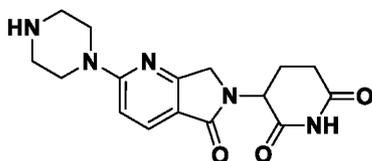
(25,00 г, 89,76 ммоль) и 3-аминопиперидин-2,6-дион (9,20 г, 71,81 ммоль) в DMF (250 мл). Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. и затем при 100°C в течение 16 ч. перед концентрированием при пониженном давлении. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-100% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение материала, который дополнительно очищали путем кристаллизации из EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (10,00 г, 40%) в виде фиолетового твердого вещества; ^1H ЯМР: 1,96-2,08 (1H, m), 2,35-2,47 (1H, m), 2,56-2,66 (1H, m), 2,85-2,99 (1H, m), 4,39 (1H, d), 4,55 (1H, d), 5,17 (1H, dd), 7,67 (1H, d), 8,19 (1H, d), 11,02 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 280,1$.

Промежуточное соединение 56j: 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



DIPEA (1,40 мл, 7,79 ммоль) добавляли в 3-(2-хлор-5-оксо-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-пиперидин-2,6-дион (1,09 г, 3,90 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (0,726 г, 3,90 ммоль) в DMSO (8 мл). Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 3,5 ч. в реакторе для микроволновой обработки. Затем смесь выливали в ледяную воду. Осадок собирали путем фильтрации и высушивали под вакуумом в течение 2 дней с получением указанного в заголовке соединения (0,950 г, 57%) в виде бежевого твердого вещества; ^1H ЯМР: 1,43 (9H, s), 1,97 (1H, dq), 2,34-2,44 (1H, m), 2,54-2,65 (1H, m), 2,83-2,98 (1H, m), 3,38-3,50 (4H, m), 3,57-3,74 (4H, m), 4,12 (1H, d), 4,29 (1H, d), 5,07 (1H, dd), 6,91 (1H, d), 7,80 (1H, d), 10,92 (1H, s); *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ 430,2$.

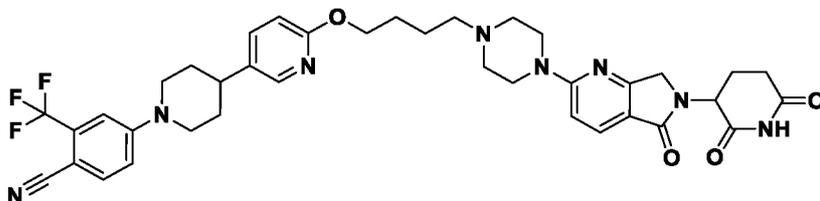
Промежуточное соединение 56k: 3-(5-оксо-2-(пиперазин-1-ил)-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)пиперидин-2,6-дион



4 M HCl в диоксане (8,7 мл, 34,93 ммоль) добавляли одной порцией в 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 (150 мг, 0,35 ммоль) при к. т. и смесь перемешивали в течение 4 ч. Затем смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде бис-хлористоводородной соли в виде желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; ^1H ЯМР: 1,92-2,04

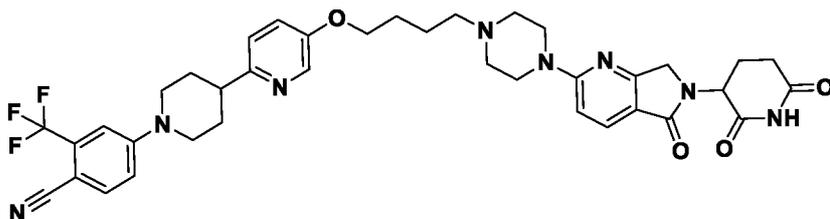
(1H, m), 2,39 (1H, dt), 2,62 (1H, s), 2,85-2,99 (1H, m), 3,20 (4H, br), 3,85-3,99 (4H, m), 4,15 (1H, d), 4,31 (1H, d), 5,09 (1H, dd), 7,01 (1H, d), 7,88 (1H, d), 9,13 (2H, s), 10,94 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ 330,0.

Пример 56: 4-{4-[6-(4-{4-[6-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил]пиперазин-1-ил}бутоксипиридин-3-ил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 56f вводили в реакцию с промежуточным соединением 56k с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 2, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью HPLC (колонка А, элюент А, основная обработка А); ¹H ЯМР: 1,54-1,62 (2H, m), 1,70 (2H, s), 1,71-1,78 (2H, m), 1,86 (2H, d), 1,93-2,01 (1H, m), 2,34-2,4 (3H, m), 2,42-2,47 (4H, m), 2,61 (1H, s), 2,86 (1H, s), 2,86-2,97 (1H, m), 3,05 (2H, t), 3,62 (4H, d), 4,11 (1H, d), 4,18 (2H, d), 4,22-4,35 (3H, m), 5,07 (1H, dd), 6,74 (1H, d), 6,90 (1H, d), 7,27 (1H, dd), 7,33 (1H, d), 7,61 (1H, dd), 7,77 (1H, d), 7,81 (1H, d), 8,04 (1H, d), 10,92 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 731,4.

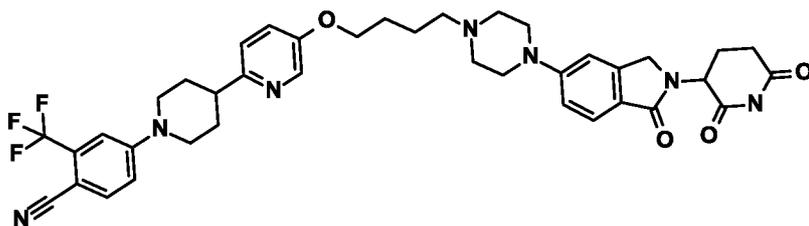
Пример 57: 4-{4-[5-(4-{4-[6-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил]пиперазин-1-ил}бутоксипиридин-2-ил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 9e вводили в реакцию с промежуточным соединением 56k с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 5, с получением указанного в заголовке соединения (в виде формиатной соли) после очистки с помощью флэш-хроматографии на колонке C-18 (элюент А: 0-11% MeCN в воде (0,1% муравьиной кислоты)); ¹H ЯМР: (300 МГц) 1,56-1,67 (2H, m), 1,67-1,84 (4H, m), 1,84-2,02 (3H, m), 2,32-2,50 (7H, m), 2,52-2,65 (1H, m), 2,82-3,00 (2H, m), 3,10 (2H, t), 3,62-3,65 (4H, m), 4,05 (2H, t), 4,10-4,22 (3H, m), 4,28 (1H, d), 5,07 (1H, dd), 6,90 (1H, d), 7,20-7,37 (4H, m), 7,79 (2H, dd), 8,20 (1H, d), 10,94 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 731,4.

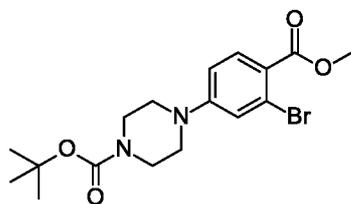
Пример 58: 4-{4-[5-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-

изоиндол-5-ил|пиперазин-1-ил}бутоксипиридин-2-ил|пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



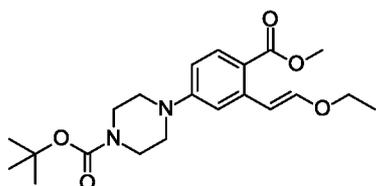
Промежуточное соединение 2с вводили в реакцию с промежуточным соединением 9е с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 5, с получением указанного в заголовке соединения (в виде формиатной соли) после очистки с помощью флэш-хроматографии на колонке С-18 (градиент: 0-21% MeCN в воде (0,1% муравьиной кислоты)); ^1H ЯМР: (300 МГц) 1,56-1,83 (6H, m), 1,83-2,03 (3H, m), 2,33-2,45 (4H, m), 2,52-2,65 (1H, m), 2,83-3,00 (2H, m), 3,09 (2H, t), 3,21-3,34 (7H, m), 4,06 (2H, t), 4,09-4,40 (4H, m), 5,05 (1H, dd), 7,06 (2H, d), 7,20-7,35 (4H, m), 7,50-7,56 (1H, m), 7,82 (1H, d), 8,20 (1H, d), 10,94 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 730,4$.

Промежуточное соединение 59а: трет-бутил-4-(3-бром-4-(метоксикарбонил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат



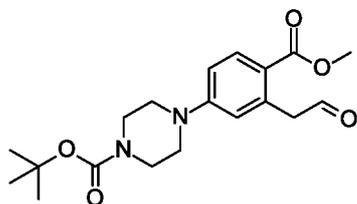
трет-Бутил-пиперазин-1-карбоксилат (7,35 г, 39,48 ммоль) добавляли в метил-2-бром-4-фторбензоат (9,2 г, 39,48 ммоль) и DIPEA (6,90 мл, 39,48 ммоль) в DMSO (180 мл) при к. т. Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Затем смесь выливали в насыщ. солевой раствор (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 200 мл). Объединенные органические растворы высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 10-40% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (8,10 г, 51%) в виде желтого твердого вещества; *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 399$.

Промежуточное соединение 59b: трет-бутил-(E)-4-(3-(2-этоксивинил)-4-(метоксикарбонил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат



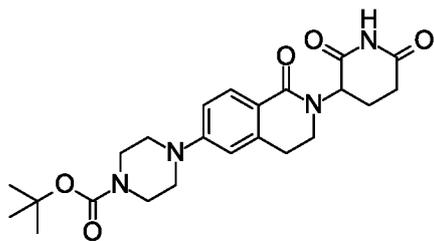
RuPhos Pd G3 (1,678 г, 2,00 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-4-(3-бром-4-(метоксикарбонил)фенил)-пиперазин-1-карбоксилат (8,00 г, 20,04 ммоль), (*E*)-2-(2-этоксивинил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (7,94 г, 40,07 ммоль) и Cs₂CO₃ (6,53 г, 20,04 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и H₂O (50 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Смесь выливали в насыщ. солевой раствор (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 300 мл). Объединенные органические растворы высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 10-40% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (7,68 г, 98%) в виде желтого масла; ¹H ЯМР: 1,27 (3H, t), 1,42 (9H, s), 3,28-3,30 (4H, m), 3,44-3,46 (4H, m), 3,74 (3H, s), 3,91 (2H, q), 6,75 (2H, t), 6,93 (1H, s), 7,16 (1H, d), 7,72 (1H, d); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 391.

Промежуточное соединение 59c: *трет*-бутил-4-(4-(метоксикарбонил)-3-(2-оксоэтил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат



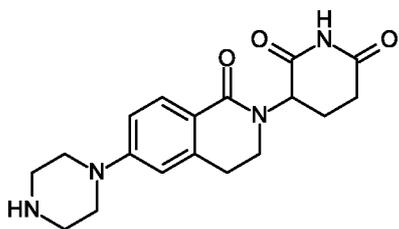
трет-Бутил-(*E*)-4-(3-(2-этоксивинил)-4-(метоксикарбонил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (1,00 г, 2,56 ммоль) добавляли в хлористоводородную кислоту (1,5 мл, 1,50 ммоль) в THF (10 мл) при к. т. Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч. Затем смесь выливали в насыщ. раствор NaHCO₃ (50 мл) и данную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 100 мл). Объединенные органические растворы высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 20-50% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,47 г, 51%) в виде бледно-желтого масла; ¹H ЯМР: 1,42 (9H, d), 3,30-3,47 (8H, m), 3,72 (3H, d), 3,98 (2H, s), 5,75 (1H, d), 6,84-6,94 (2H, m), 7,85 (1H, d), 9,64 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 363.

Промежуточное соединение 59d: *трет*-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилат



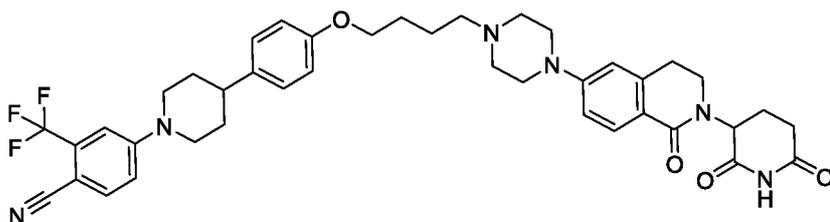
tert-Бутил-4-(4-(метоксикарбонил)-3-(2-оксоэтил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (2,50 г, 6,90 ммоль) добавляли в хлористоводородную соль 3-аминопиперидин-2,6-диона (1,135 г, 6,90 ммоль) в смеси IPA (15 мл) и DCM (15 мл) при к. т. и смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли NaBH(OAc)₃ (2,92 г, 13,80 ммоль) и смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч., затем концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 10-50% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,50 г, 16%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,42 (9H, s), 1,83-1,94 (1H, m), 2,37 (1H, ddd), 2,54 (1H, d), 2,86 (3H, dtd), 3,26-3,28 (4H, m), 3,34-3,52 (6H, m), 5,16 (1H, s), 6,78 (1H, s), 6,89 (1H, d), 7,70 (1H, d), 10,85 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 443.

Промежуточное соединение 59e: 3-(1-оксо-6-(пиперазин-1-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-2,6-дион



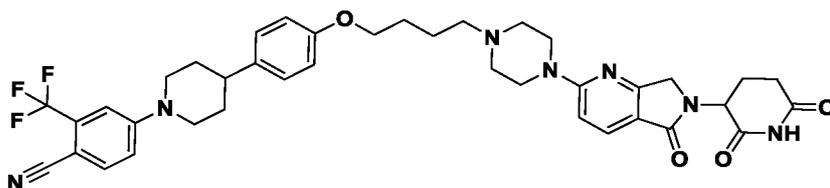
tert-Бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилат (100 мг, 0,23 ммоль) добавляли в HCl в 1,4-диоксане (3 мл, 12,00 ммоль) при к. т. и смесь перемешивали в течение 1 ч. Неочищенную смесь растирали с Et₂O с получением твердого вещества, которое собирали путем фильтрации и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,088 г, 114%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц) 1,82-1,95 (1H, m), 2,30-2,44 (1H, m), 2,57 (1H, d), 2,71-3,02 (3H, m), 3,19-3,20 (4H, m), 3,36-3,61 (6H, m), 5,07-5,29 (1H, m), 6,86 (1H, d), 6,95 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 9,21 (1H, br, s), 10,87 (1H, s) *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 343.

Пример 59: 4-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил]пиперазин-1-ил}бутокси)фенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



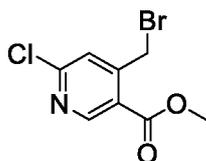
Промежуточное соединение 50а вводили в реакцию с промежуточным соединением 59е с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 5, с получением указанного в заголовке соединения (в виде формиатной соли) после очистки с помощью флэш-хроматографии на колонке С-18 (элюент: 5-50% MeCN в воде (0,1% муравьиной кислоты)); ^1H ЯМР: 1,53-1,68 (4H, m), 1,68-1,80 (2H, m), 1,79-1,97 (3H, m), 2,31-2,45 (2H, m), 2,53-2,69 (3H, m), 2,69-2,96 (5H, m), 3,04 (2H, t), 3,32-3,51 (8H, m), 3,97 (2H, t), 4,17 (2H, d), 5,16 (1H, s), 6,78 (1H, s), 6,87 (3H, t), 7,15 (2H, d), 7,26 (1H, d), 7,32 (1H, s), 7,69 (1H, d), 7,81 (1H, d), 10,84 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 743,3$.

Пример 60: 4-{4-[4-(4-{4-[6-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил]-пиперазин-1-ил}бутокси)фенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 50а вводили в реакцию с промежуточным соединением 56k с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 5, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью флэш-хроматографии на колонке С-18 (элюент: 0-40% MeCN в воде (0,1% муравьиной кислоты)); ^1H ЯМР: 1,54-1,67 (4H, m), 1,68-1,78 (2H, m), 1,84 (2H, d), 1,92-2,00 (1H, m), 2,31-2,42 (3H, m), 2,42-2,49 (4H, m), 2,54-2,69 (1H, m), 2,71-2,82 (1H, m), 2,83-2,97 (1H, m), 2,98-3,09 (2H, m), 3,57-3,71 (4H, m), 3,90-4,02 (2H, m), 4,05-4,32 (4H, m), 5,02-5,11 (1H, m), 6,82-6,93 (3H, m), 7,15 (2H, d), 7,26 (1H, d), 7,32 (1H, s), 7,73-7,84 (2H, m), 10,93 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 730,5$.

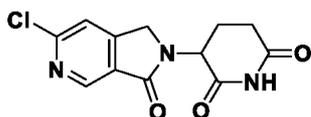
Промежуточное соединение 61а: метил-4-(бромметил)-6-хлорникотинат



NBS (4,79 г, 26,94 ммоль) добавляли в AIBN (0,885 г, 5,39 ммоль) и метил-6-хлор-4-метилникотинат (5,00 г, 26,94 ммоль) в CCl_4 (5 мл) при к. т. Полученную смесь

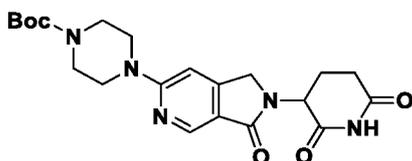
перемешивали при 80°C в течение 4 ч., затем концентрировали. Очистка с помощью флэш-хроматографии на колонке C18-флэш (градиент: 0-70% MeCN в воде (0,1% муравьиной кислоты)) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (2,5 г, 35%) в виде белого твердого вещества; *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 266.

Промежуточное соединение 61b: 3-(6-хлор-3-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



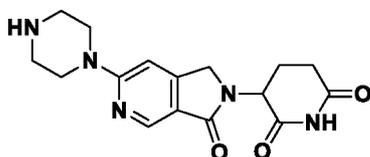
DIPEA (4,95 мл, 28,4 ммоль) добавляли в метил-4-(бромметил)-6-хлорникотинат (2,50 г, 9,45 ммоль) и 3-аминопиперидин-2,6-дион (1,82 г, 14,18 ммоль) в DMF (10 мл) при к. т. в атмосфере воздуха. Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 15 ч., затем смесь затем выливали в воду (20 мл). Данную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 20 мл) и объединенные органические растворы высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-100% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 61c: трет-бутил-4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-3-оксо-1-{H}-пирроло[3,4-c]пиридин-6-ил]пиперазин-1-карбоксилат



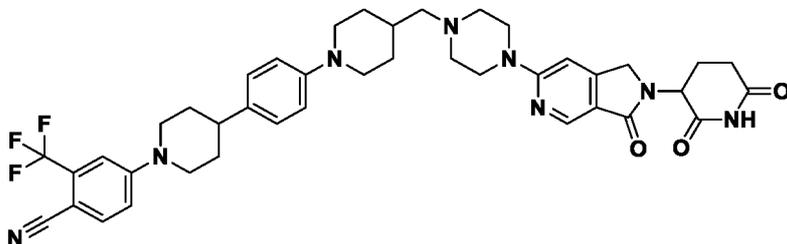
Pd-PEPSI-*i*Pent (93 мг, 0,12 ммоль) добавляли в 3-(6-хлор-3-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (330 мг, 1,18 ммоль), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (330 мг, 1,77 ммоль) и Cs₂CO₃ (1153 мг, 3,54 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-100% MeCN в воде) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,118 г, 23%) в виде белого твердого вещества; [M+H]⁺ = 430.

Промежуточное соединение 61d: 3-(3-оксо-6-(пиперазин-1-ил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



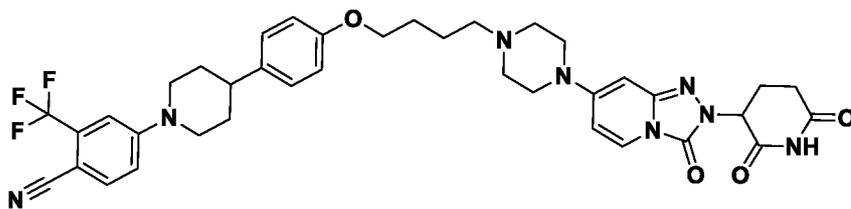
трет-Бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилат (118 мг, 0,27 ммоль) добавляли в 4 М HCl в 1,4-диоксане (2 мл) при к. т. в атмосфере воздуха и смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,110 г, 122%), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; ¹H ЯМР (300 МГц) 1,90-2,01 (1H, m), 2,30-2,42 (1H, m), 2,55-2,65 (1H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 3,17-3,19 (4H, m), 4,88-4,90 (4H, m), 4,38 (1H, d), 4,40 (1H, d), 5,08 (1H, d), 7,10 (1H, s), 8,50 (1H, s), 9,20-9,33 (2H, m), 11,00 (1H, s); масса/заряд ES⁺, [M+H]⁺ = 330.

Пример 61: 4-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-6-ил]-пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]фенил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 4с вводили в реакцию с промежуточным соединением 61d с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 2, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью препаративной хиральной HPLC (колонка: Viridis ВЕН, 2-этилпиридин, Преп OBD, 30 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: MeOH (8 ммоль/л NH₃.MeOH); скорость потока: 50 мл/мин.; градиент: 28% В; 254 нм; RT1: 6,18; объем введения: 1 мл; количество циклов: 10); ¹H ЯМР: (300 МГц) 1,11-1,41 (4H, m), 1,55-1,70 (2H, m), 1,70-2,00 (7H, m), 2,25-2,40 (3H, m), 2,60-2,80 (6H, m), 2,85-3,00 (2H, m), 3,02-3,15 (2H, m), 3,72 (4H, d), 4,13-4,31 (3H, m), 4,39 (1H, d), 5,06 (1H, dd), 6,88 (2H, d), 7,02-7,12 (3H, m), 7,22-7,38 (2H, m), 7,82 (1H, d), 8,49 (1H, s), 10,97 (1H, s); масса/заряд ES⁺ [M+H]⁺ = 755,4.

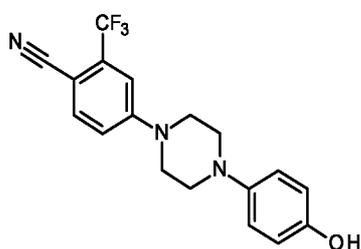
Пример 62: 4-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил]-пиперазин-1-ил}бутокси)фенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 44е вводили в реакцию с промежуточным соединением 50а с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 12, с

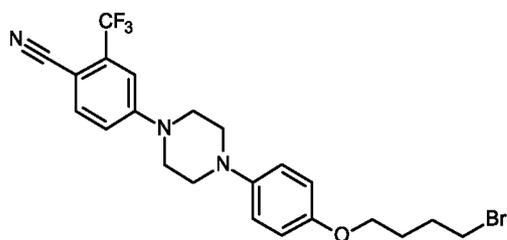
получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью HPLC (колонка: DAICEL DCСрак P4VP, 20 мм*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: MeOH; скорость потока: 50 мл/мин.; градиент: 40% В; 254 нм; RT1: 5,75; объем введения: 3 мл; количество циклов: 5; ¹H ЯМР: (300 МГц) 1,53-1,77 (6H, m), 1,84 (2H, d), 2,07-2,18 (1H, m), 2,37 (2H, t), 2,42-2,50 (5H, m), 2,57-2,68 (1H, m), 2,69-2,97 (2H, m), 3,04 (2H, t), 3,20-3,27 (4H, m), 3,96 (2H, t), 4,18 (2H, d), 5,24 (1H, dd), 6,10 (1H, d), 6,69 (1H, dd), 6,86 (2H, d), 7,15 (2H, d), 7,27 (1H, dd), 7,33 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,82 (1H, d), 11,06 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 731,4.

Промежуточное соединение 63a: 4-(4-(4-гидроксифенил)пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



DIPEA (1,47 мл, 8,42 ммоль), 4-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил (1,06 г, 5,61 ммоль) и 4-(пиперазин-1-ил)фенол (1,00 г, 5,61 ммоль) растворяли в DMSO (5 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Затем добавляли воду (20 мл) с получением суспензии. Суспензию перемешивали при к. т. в течение 20 мин. Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали водой (50 мл) и гексанами (50 мл) с получением указанного в заголовке соединения (1,58 г, 81%) в виде кремового твердого вещества; ¹H ЯМР (CDCl₃) 3,21 (4H, dd), 3,54 (4H, dd), 5,10 (1H, d), 6,77-6,84 (2H, m), 6,87-6,91 (2H, m), 7,01 (1H, dd), 7,18 (1H, d), 7,65 (1H, d); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ 348,4.

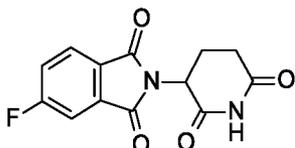
Промежуточное соединение 63b: 4-[4-[4-(4-бромбутоксифенил)пиперазин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил



4-(4-(4-Гидроксифенил)пиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (0,520 г, 1,50 ммоль), K₂CO₃ (0,248 г, 1,80 ммоль) и 1,4-дибромбутан (0,358 мл, 2,99 ммоль) растворяли в безводном DMF (20 мл) в атмосфере N₂ и смесь перемешивали в течение 18 ч. Затем смесь нагревали до 50°C в течение 16 ч. Затем смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), промывали с помощью насыщ. NaHCO₃ (50 мл) и солевого раствора

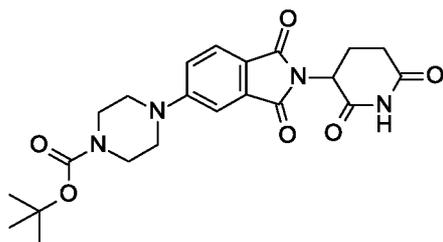
(50 мл) и затем высушивали (MgSO_4). Очистка с помощью FSC (градиент: 0-50% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,214 г, 30%) в виде желтого масла; ^1H ЯМР (CDCl_3) 1,86-1,99 (2H, m), 2,02-2,14 (2H, m), 3,21-3,23 (4H, m), 3,48 (2H, t), 3,52-3,58 (4H, m), 3,97 (2H, t), 6,88 (2H, s), 6,89-6,95 (2H, m), 7,01 (1H, dd), 7,18 (1H, d), 7,65 (1H, d); *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 483,9.

Промежуточное соединение 63с: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион



В раствор 5-фторизобензофуран-1,3-диона (7,50 г, 45,2 ммоль) в AcOH (100 мл) добавляли ацетат натрия (7,41 г, 90,3 ммоль) и гидрохлорид 3-аминопиперидин-2,6-диона (7,43 г, 45,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 18 ч., затем концентрировали. Остаток выливали в воду (200 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали водой (2×50 мл) и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (11,8 г, 94%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР: 2,03-2,12 (1H, m), 2,52-2,66 (2H, m), 2,90 (1H, ddd), 5,17 (1H, dd), 7,73 (1H, ddd), 7,85 (1H, dd), 8,01 (1H, dd), 11,12 (1H, s); *масса/заряд*: ES^- $[\text{M}-\text{H}]^-$ 275,1.

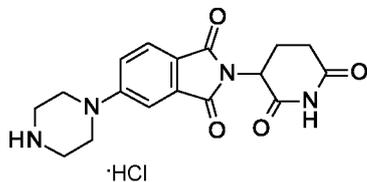
Промежуточное соединение 63d: трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат



трет-Бутилпиперазин-1-карбоксилат (2,97 г, 15,9 ммоль), 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (4,00 г, 14,5 ммоль), DIPEA (7,80 мл, 43,4 ммоль) и NMP (60 мл) нагревали в реакторе для микроволновой обработки при 140°C в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические растворы промывали солевым раствором (2×50 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-100% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (3,95 г, 62%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР: 1,43 (9H, s), 2,03 (1H, ddd), 2,53-

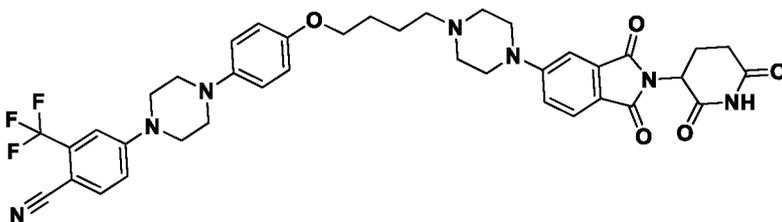
2,65 (2H, m), 2,77-2,97 (1H, m), 3,48 (8H, s), 5,08 (1H, dd), 7,25 (1H, dd), 7,35 (1H, d), 7,70 (1H, d), 11,06 (1H, s).

Промежуточное соединение 63e: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион



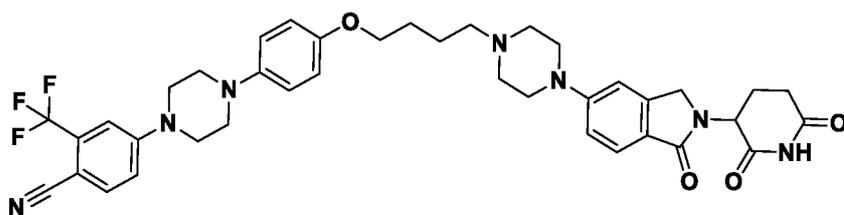
4 М HCl в диоксане (22,3 мл, 89,3 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат (3,95 г, 8,93 ммоль) в DCM (100 мл) при к. т. и смесь перемешивали в течение 18 ч. Концентрирование при пониженном давлении затем обеспечивало получение указанного в заголовке соединения в виде хлористоводородной соли (3,40 г, 100%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР: 2,04 (1H, ddd), 2,55-2,65 (2H, m), 2,90 (1H, ddd), 3,22 (4H, s), 3,67-3,73 (4H, m), 5,09 (1H, dd), 7,33 (1H, dd), 7,46 (1H, d), 7,75 (1H, d), 9,22 (2H, s), 11,07 (1H, s); *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 343,2.

Пример 63: 4-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}бутоксифенил]пиперазин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



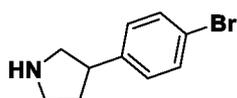
Промежуточное соединение 63b вводили в реакцию с промежуточным соединением 63e с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 5, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью HPLC (колонка А, элюент А); ^1H ЯМР: (CDCl_3) 1,71 (2H, p), 1,78-1,9 (2H, m), 2,09-2,18 (1H, m), 2,43-2,49 (2H, m), 2,57-2,64 (4H, m), 2,66-2,94 (3H, m), 3,22 (4H, dd), 3,39-3,46 (4H, m), 3,51-3,59 (4H, m), 3,97 (2H, t), 4,93 (1H, dd), 6,85-6,9 (2H, m), 6,9-6,95 (2H, m), 7,03 (2H, ddd), 7,18 (1H, d), 7,28 (1H, d), 7,67 (2H, dd), 7,96 (1H, s); *масса/заряд* (ES^-) $[\text{M}-\text{H}]^- = 742,1$.

Пример 64: 4-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}бутоксифенил]пиперазин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



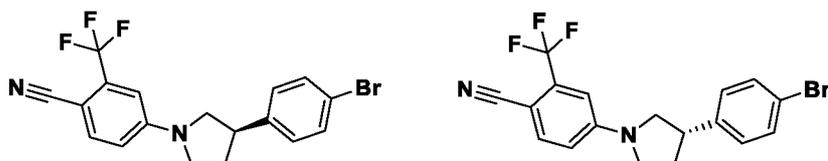
Промежуточное соединение 63b вводили в реакцию с промежуточным соединением 2с с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 5, с получением указанного в заголовке соединения (в виде формиатной соли) после очистки с помощью HPLC (колонка А, элюент А); ^1H ЯМР: (CDCl_3) 1,81-1,87 (2H, m), 1,88 (1H, s), 2,21 (1H, ddq), 2,33 (1H, qd), 2,82 (1H, d), 2,85 (1H, s), 2,88-2,9 (2H, m), 2,93 (1H, s), 3,01-3,04 (4H, m), 3,22 (4H, dd), 3,47-3,52 (4H, m), 3,52-3,57 (4H, m), 3,96 (2H, t), 4,27 (1H, d), 4,42 (1H, d), 5,20 (1H, dd), 6,82-6,88 (2H, m), 6,89 (1H, s), 6,91-6,95 (2H, m), 7,00 (2H, ddd), 7,18 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,76 (1H, d), 8,03 (1H, s), 8,16 (2H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 730,1$.

Промежуточное соединение 65а: 3-(4-бромфенил)пирролидин



1-Бромпирролидин-2,5-дион (10,00 г, 56,18 ммоль) добавляли в 3-фенилпирролидин (10,00 г, 67,93 ммоль) и H_2SO_4 (53,00 г, 540,42 ммоль) в воде (53 мл) при к. т. Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем гасили с помощью насыщ. раствора Na_2CO_3 . Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc и объединенный экстрагированный раствор высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневой жидкости, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 226$.

Промежуточные соединения 65b и 65с: 4-[(3r)-3-(4-бромфенил)пирролидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил и 4-[(3s)-3-(4-бромфенил)пирролидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил (абсолютные конфигурации еще не установлены)



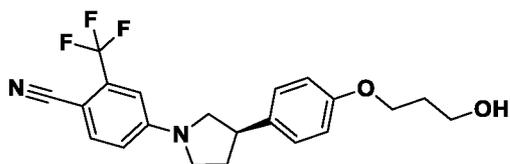
Cs_2CO_3 (28,80 г, 88,45 ммоль) добавляли в 4-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил (12,55 г, 66,34 ммоль) и 3-(4-бромфенил)пирролидин (10,00 г, 44,22 ммоль) в DMF (100 мл) при к. т. Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали и разбавляли с помощью EtOAc . Полученный раствор промывали водой,

высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-10% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение материала, который дополнительно очищали посредством SFC (колонка: CHIRALPAK AD-H SFC, 5 * 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: MeOH (2 mM NH₃-MeOH); скорость потока: 150 мл/мин.; градиент: 40% В; 220 нм; **65b** RT1: 6,85 мин.; **65c** RT2: 7,97 мин.) с получением указанных в заголовке соединений: промежуточного соединения **65b** (1,90 г, 11%) в виде бледно-желтого твердого вещества и промежуточного соединения **65c** (2,200 г, 13%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 65b: ¹H ЯМР: (300 МГц) 2,01-2,17 (1H, m), 2,35-2,46 (1H, m), 3,40-3,67 (4H, m), 3,82-3,94 (1H, m), 6,87 (1H, dd), 6,95 (1H, d), 7,33 (2H, d), 7,54 (2H, d), 7,80 (1H, d); 99% ee.

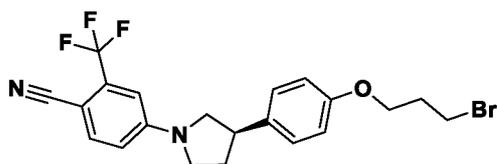
Промежуточное соединение 65c: ¹H ЯМР (300 МГц) 2,01-2,14 (1H, m), 2,35-2,44 (2H, m), 3,43-3,65 (3H, m), 3,84-3,93 (1H, m), 6,88 (1H, dd), 6,95 (1H, d), 7,33 (2H, d), 7,54 (2H, d), 7,80 (1H, d); масса/заряд ES⁺ [M+H]⁺ = 395; >99% ee.

Промежуточное соединение 65d: (R)-4-(3-(4-(3-гидроксипропокси)фенил)пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



RockPhos Pd G3 (63,6 мг, 0,08 ммоль) добавляли в (r)-4-(3-(4-бромфенил)пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (промежуточное соединение 65b) (300 мг, 0,76 ммоль), пропан-1,3-диол (87 мг, 1,14 ммоль) и Cs₂CO₃ (742 мг, 2,28 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-10% MeOH в DCM) обеспечивала получение материала, который дополнительно очищали посредством FSC (градиент 0-40% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (210 мг, 71%) в виде желтой жидкости; масса/заряд ES⁺ [M+H]⁺ = 391.

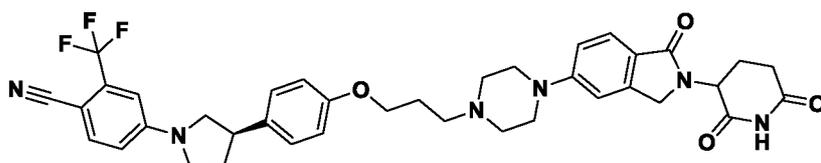
Промежуточное соединение 65e: (r)-4-(3-(4-(3-бромпропокси)фенил)пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



PPh₃ (282 мг, 1,08 ммоль) добавляли в СВг₄ (357 мг, 1,08 ммоль) и (r)-4-(3-(4-(3-гидроксипропокси)-фенил)пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (210 мг,

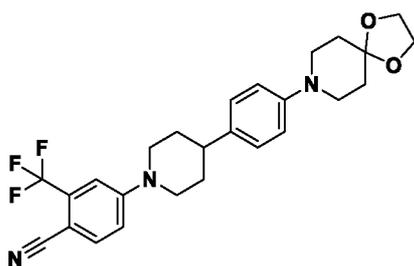
0,54 ммоль) в DCM (5 мл) при к. т. и смесь перемешивали в течение 16 ч. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-30% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (135 мг, 55%) в виде желтой жидкости. ^1H ЯМР (300 МГц) 2,01-2,17 (1H, m), 2,24 (2H, p), 2,32-2,43 (1H, m), 3,32-3,44 (1H, m), 3,43-3,55 (2H, m), 3,60 (1H, d), 3,67 (2H, t), 3,86 (1H, dd), 4,07 (2H, t), 6,87 (1H, dd), 6,93 (2H, d), 6,95 (1H, s), 7,28 (2H, d), 7,80 (1H, d); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453$.

Пример 65: 4-{(3*r*)-3-[4-(3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}пропокси)фенил]пирролидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил (абсолютные конфигурации еще не установлены).



Промежуточное соединение 2с вводили в реакцию с промежуточным соединением 65е с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 5, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью флэш-хроматографии на колонке C18 (градиент: 5-50% MeCN в воде (0,1% муравьиной кислоты)); ^1H ЯМР: (300 МГц) 1,85-2,15 (4H, m), 2,30-2,44 (2H, m), 2,52-2,67 (5H, m), 2,91 (1H, ddd), 3,31 (7H, d), 3,40-3,55 (2H, m), 3,55-3,68 (1H, m), 3,78-3,91 (1H, m), 4,02 (2H, t), 4,15-4,38 (2H, m), 5,05 (1H, dd), 6,83-6,98 (4H, m), 7,07 (2H, d), 7,26 (2H, d), 7,53 (1H, d), 7,80 (1H, d), 10,96 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 701,2$.

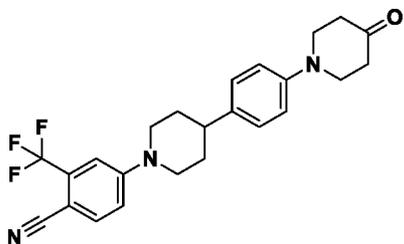
Промежуточное соединение 66а: 4-(4-(4-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



BrettPhos Pd G3 (177 мг, 0,20 ммоль) добавляли в 4-(4-(4-бромфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)-бензонитрил (800 мг, 1,95 ммоль), 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан (420 мг, 2,93 ммоль) и Cs_2CO_3 (1911 мг, 5,86 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали и разбавляли с помощью EtOAc (50 мл). Данный раствор промывали водой (50 мл \times 2), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-10% MeOH в DCM) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (750 мг, 81%)

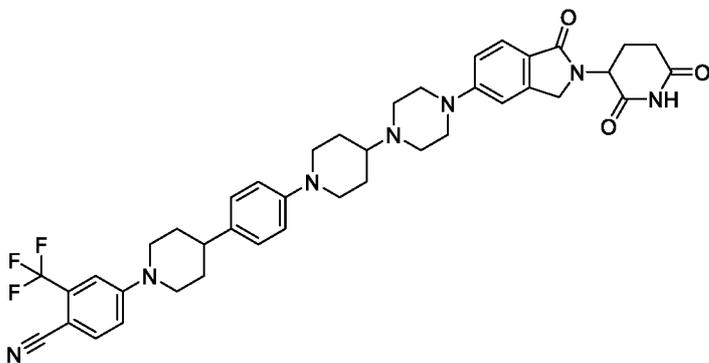
в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (CDCl_3) 1,77 (2H, dd), 1,80-1,89 (4H, m), 1,99 (2H, d), 2,64-2,79 (1H, m), 3,07 (2H, t), 3,28-3,38 (4H, m), 4,00-4,02 (4H, m), 4,05 (2H, s), 6,92 (2H, d), 7,00 (1H, dd), 7,11 (2H, d), 7,17 (1H, d), 7,63 (1H, d).

Промежуточное соединение 66b: 4-(4-(4-(4-оксопиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



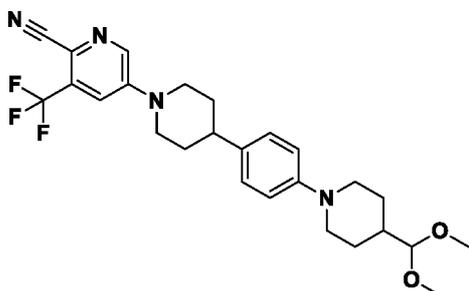
Муравьиную кислоту (17,08 мл, 445,36 ммоль) добавляли в 4-(4-(4-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)фенил)-пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (700 мг, 1,48 ммоль) в MeOH (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 дней и затем концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл). Полученный раствор промывали с помощью насыщ. NaHCO_3 (50 мл \times 2), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 95%) в виде желтой камеди; *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 450$.

Пример 66: 4-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}пиперидин-1-ил)фенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



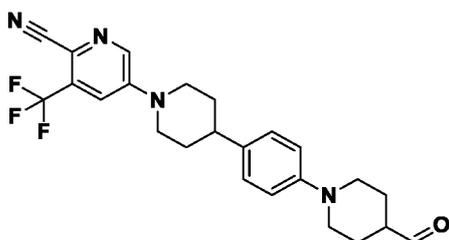
Промежуточное соединение 2с вводили в реакцию с промежуточным соединением 66b с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 2, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью флэш-хроматографии на колонке C18 (0-100% MeCN в воде); ^1H ЯМР: (300 МГц) 1,40-1,67 (4H, m), 1,73-2,02 (5H, m), 2,23-2,43 (3H, m), 2,54-2,78 (6H, m), 2,77-2,93 (1H, m), 3,02 (2H, t), 3,19-3,32 (5H, m), 3,61-3,72 (2H, m), 4,10-4,39 (4H, m), 5,03 (1H, dd), 6,86 (2H, d), 7,00-7,11 (4H, m), 7,25 (1H, dd), 7,31 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,79 (1H, d), 10,94 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 740,4$.

Промежуточное соединение 67a: 5-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрил



Ruphos Pd G3 (65,3 мг, 0,08 ммоль) добавляли в 5-(4-(4-бромфенил)пиперидин-1-ил)-3-(трифторметил)-пиколинитрил (320 мг, 0,78 ммоль), 4-(диметоксиметил)пиперидин (124 мг, 0,78 ммоль), Cs₂CO₃ (254 мг, 0,78 ммоль) и Ruphos (36,4 мг, 0,08 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 10 ч. и затем концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-30% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (200 мг, 53%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц) 1,18-1,38 (2H, m), 1,55-1,72 (5H, m), 1,82 (2H, d), 2,50-2,59 (2H, m), 2,64-2,80 (1H, m), 3,08 (2H, t), 3,25 (6H, s), 3,61 (2H, d), 4,06 (1H, d), 4,19-4,32 (2H, m), 6,83 (2H, d), 7,06 (2H, d), 7,61 (1H, d), 8,63 (1H, d); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 489.

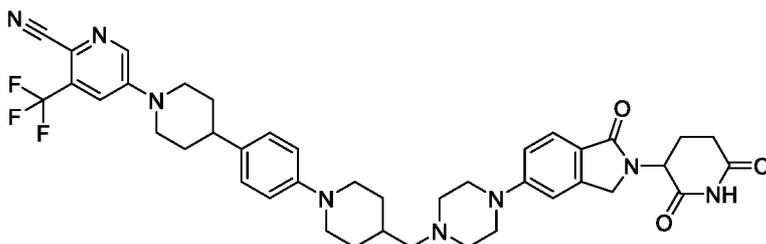
Промежуточное соединение 67b: 5-(4-(4-(4-формилпиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрил



5-(4-(4-(4-(Диметоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиколинитрил (190 мг, 0,39 ммоль) перемешивали в муравьиной кислоте (2 мл) при к. т. в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали до сухого состояния и полученный осадок растворяли в EtOAc (25 мл). Данный раствор промывали с помощью насыщ. NaHCO₃ (20 мл × 3), затем насыщ. солевого раствора (20 мл × 2), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, 81%), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 443,2.

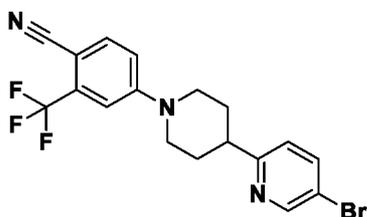
Пример 67: 5-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-

изоиндол-5-ил|пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил|фенил}пиперидин-1-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил



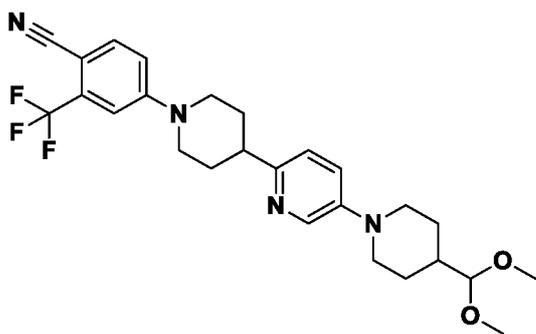
Промежуточное соединение 2с вводили в реакцию с промежуточным соединением 67b с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 2, с получением указанного в заголовке соединения (в виде формиатной соли) после очистки препаративной HPLC (колонка: колонка Sunfire prep C18, 30 * 150, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: MeCN; скорость потока: 60 мл/мин.; градиент: от 26 В до 40 В за 7 мин.; 254/220 нм; RT1: 5,55 и MeCN в качестве элюентов); ¹H ЯМР: (300 МГц) 1,29-1,46 (2H, m), 1,56-1,75 (2H, m), 1,80-1,92 (4H, m), 1,92-2,09 (2H, m), 2,26-2,47 (3H, m), 2,58-2,95 (5H, m), 3,04-3,30 (9H, m), 3,96-4,08 (2H, m), 4,21-4,42 (5H, m), 5,08 (1H, dd), 6,98 (2H, d), 7,12-7,23 (4H, m), 7,58-7,66 (2H, m), 8,66 (1H, d), 10,97 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 755,4.

Промежуточное соединение 68a: 4-(4-(5-бромпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



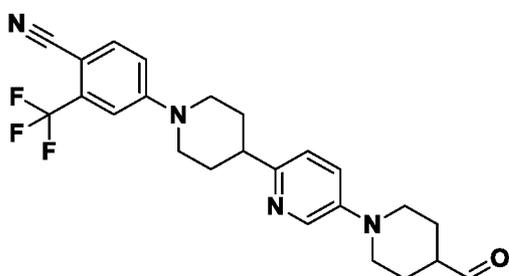
5-Бром-2-(пиперидин-4-ил)пиридин (486 мг, 2,02 ммоль) добавляли в 4-фтор-2-(трифторметил)-бензонитрил (400 мг, 2,12 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,723 г, 5,29 ммоль) в DMSO (5 мл) при к. т. Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Затем смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), промывали водой (50 мл × 3), затем насыщ. соевым раствором (50 мл × 2), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-10% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (224 мг, 31%) в виде белого твердого вещества; *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 410.

Промежуточное соединение 68b: 4-(4-(5-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



Ruphos Pd G3 (40,8 мг, 0,05 ммоль) добавляли в 4-(диметоксиметил)пиперидин (116 мг, 0,73 ммоль), Cs₂CO₃ (477 мг, 1,46 ммоль) и 4-(4-(5-бромпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (200 мг, 0,49 ммоль) в диоксане (5 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. и затем концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-80% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,160 г, 67%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц) 1,21-1,40 (2H, m), 1,59-1,77 (5H, m), 1,88 (2H, d), 2,61 (2H, dd), 2,83-2,98 (1H, m), 3,08 (2H, t), 3,26 (6H, s), 3,68 (2H, d), 4,08 (1H, d), 4,15 (2H, d), 7,10 (1H, d), 7,21-7,30 (2H, m), 7,31 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,17 (1H, d); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 489.

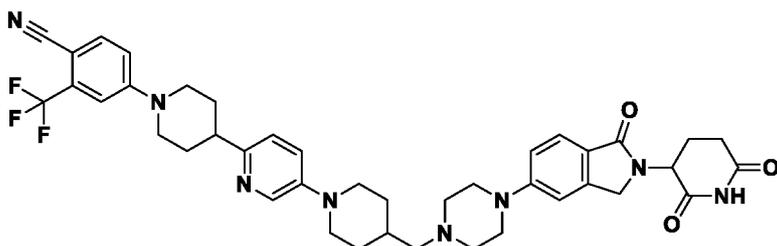
Промежуточное соединение 68с: 4-(4-(5-(4-формилпиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



4-(4-(5-(4-(Диметоксиметил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (150 мг, 0,31 ммоль) добавляли в муравьиную кислоту (5 мл, 0,31 ммоль) при к. т. и смесь перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь затем гасили с помощью насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические растворы высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,160 г, 118%) в виде желтой камеди, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; ¹H ЯМР (300 МГц) 1,52-1,78 (6H, m), 1,84-1,93 (3H, m), 2,74-2,88 (2H, m), 3,08 (3H, t), 3,59 (2H, dt), 4,16 (2H, d), 7,11 (1H, d), 7,22-7,35 (3H, m), 7,81 (1H, d), 8,20 (1H, d), 9,63 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 443.

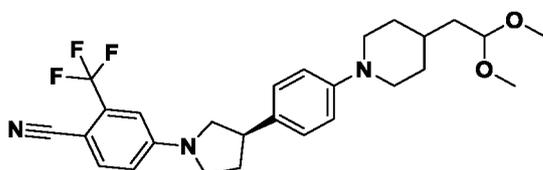
Пример 68: 4-(4-{5-[4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-

изоиндол-5-ил|пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил|пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



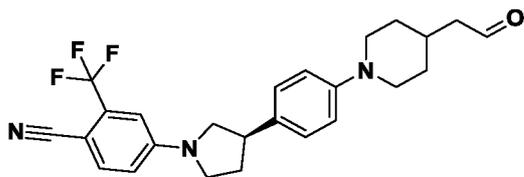
Промежуточное соединение 2с вводили в реакцию с промежуточным соединением 68с с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 2, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью HPLC (колонка: колонка Sunfire prep C18, 30 * 150, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиная кислота), подвижная фаза В: MeCN; скорость потока: 60 мл/мин.; градиент: от 15 В до 25 В за 7 мин.; 254/220 нм; RT1: 7,52); ¹Н ЯМР: (300 МГц) 1,10-1,32 (2H, m), 1,66-1,97 (8H, m), 2,23 (2H, d), 2,37 (1H, dd), 2,59-2,77 (3H, m), 2,82-2,95 (2H, m), 3,09 (2H, t), 3,25-3,60 (8H, m), 3,69 (2H, d), 4,12-4,39 (4H, m), 5,06 (1H, dd), 7,04-7,15 (3H, m), 7,25-7,34 (3H, m), 7,53 (1H, d), 7,82 (1H, d), 8,20 (1H, d), 10,96 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 755,4.

Промежуточное соединение 69а: 4-[(3*r*)-3-[4-[4-(2,2-диметоксиэтил)-1-пиперидил]фенил]пирролидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил



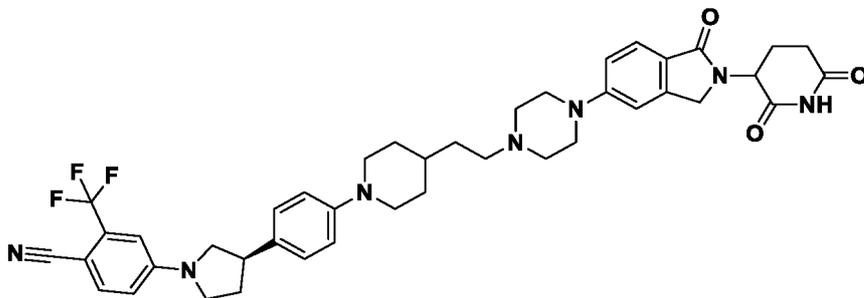
Ruphos Pd G3 (85 мг, 0,10 ммоль) добавляли в Ruphos (47,2 мг, 0,10 ммоль), 4-(2,2-диметоксиэтил)-пиперидин (259 мг, 1,49 ммоль), Cs₂CO₃ (989 мг, 3,04 ммоль) и 4-[(3*r*)-3-(4-бромфенил)пирролидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил (промежуточное соединение 65b) (400 мг, 1,01 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. и затем концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-25% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,140 г, 28%) в виде желтого твердого вещества; ¹Н ЯМР (300 МГц) 1,22-1,32 (3H, m), 1,46 (3H, d), 1,72 (2H, d), 1,99-2,10 (1H, m), 2,24-2,36 (1H, m), 2,49-2,63 (2H, m), 3,20 (6H, s), 3,36-3,51 (2H, m), 3,52-3,65 (3H, m), 3,74-3,86 (1H, m), 4,46 (1H, t), 6,80-6,93 (4H, m), 7,15 (2H, d), 7,77 (1H, d); *масса/заряд* ES⁺, [M+H]⁺ = 488.

Промежуточное соединение 69b: (r)-4-(3-(4-(4-(2-оксоэтил)пиперидин-1-

ил)фенил)пирролидин-1-ил]-2-(трифторметил)-бензонитрил

4-[(3*r*)-3-[4-[4-(2,2-Диметоксиэтил)-1-пиперидил]фенил]пирролидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил (140 мг, 0,29 ммоль) добавляли в муравьиную кислоту (5 мл) при к. т. и смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь затем гасили с помощью насыщ. NaHCO₃ и полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические растворы высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,157 г, 124%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли непосредственно на следующей стадии; ¹H ЯМР (300 МГц) 1,23-1,32 (2H, m), 1,72 (2H, d), 1,89-2,12 (2H, m), 2,24-2,38 (1H, m), 2,40 (2H, dd), 2,56-2,71 (2H, m), 3,35-3,53 (2H, m), 3,53-3,67 (3H, m), 3,76-3,88 (1H, m), 4,22 (1H, t), 6,83-6,95 (4H, m), 7,17 (2H, d), 7,78 (1H, d), 9,70 (1H, t); *масса/заряд* ES⁺, [M+H]⁺ = 442.

Пример 69: 4-[(3*r*)-3-{4-[4-(2-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил]-пиперазин-1-ил}этил)пиперидин-1-ил]фенил}пирролидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил (абсолютная стереохимия еще не подтверждена)

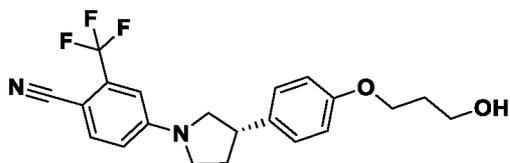


Промежуточное соединение 2с вводили в реакцию с промежуточным соединением 69b с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 2, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью HPLC (колонка: колонка Sunfire prep C18, 30 * 150, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: MeCN; скорость потока: 60 мл/мин.; градиент: от 20 В до 30 В за 7 мин.; 254/220 нм; RT1: 8,33); ¹H ЯМР: 1,20-1,33 (2H, m), 1,30- 1,50 (3H, m), 1,77 (2H, d), 1,91-2,01 (1H, m), 2,01-2,11 (1H, m), 2,29-2,44 (5H, m), 2,52-2,66 (4H, m), 2,91 (1H, ddd), 3,22-3,33 (8H, m), 3,40-3,80 (4H, m), 3,78-3,90 (1H, m), 4,21 (1H, d), 4,33 (1H, d), 5,05 (1H, dd), 6,82-6,96 (4H, m), 7,06 (2H, d), 7,17 (2H, d), 7,52 (1H, d), 7,79 (1H, d), 10,96 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 754,3.

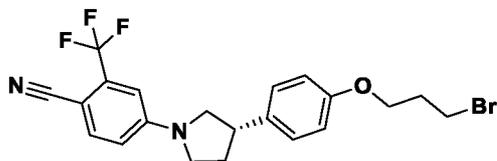
Промежуточное соединение 70a: (s)-4-(3-(4-(3-

гидроксипропокси)фенил)пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил

(абсолютная стереохимия еще не подтверждена)

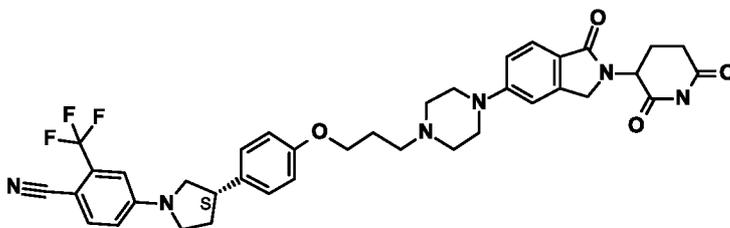


RockPhos Pd G3 (63,6 мг, 0,08 ммоль) добавляли в (*s*)-4-(3-(4-бромфенил)пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (промежуточное соединение 65с) (300 мг, 0,76 ммоль), пропан-1,3-диол (87 мг, 1,14 ммоль) и Cs₂CO₃ (742 мг, 2,28 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. и затем концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-30% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (120 мг, 41%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,84 (2H, p), 2,06 (1H, ddd), 2,37 (1H, ddt), 3,32 (1H, s), 3,43-3,57 (4H, m), 3,60 (1H, ddd), 3,85 (1H, dd), 4,01 (2H, t), 4,53 (1H, t), 6,83-6,92 (3H, m), 6,94 (1H, d), 7,25 (2H, d), 7,79 (1H, d); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 391.

Промежуточное соединение 70b: (s)-4-(3-(4-(3-бромпропокси)фенил)пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил

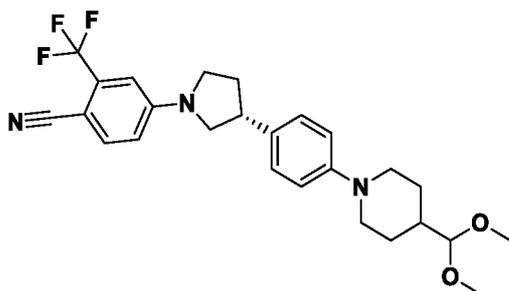
PPh₃ (134 мг, 0,51 ммоль) добавляли в (*s*)-4-(3-(4-(3-гидроксипропокси)фенил)пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (100 мг, 0,26 ммоль) и CBr₄ (170 мг, 0,51 ммоль) в DCM (3 мл) при к. т. Смесь перемешивали в течение 1 ч., концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-20% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (101 мг, 87%) в виде бесцветной камеди; ¹H ЯМР: 2,01-2,14 (1H, m), 2,23 (2H, p), 2,37 (1H, dtd), 3,33-3,36 (1H, m), 3,41-3,56 (2H, m), 3,60 (1H, ddd), 3,66 (2H, t), 3,85 (1H, dd), 4,06 (2H, t), 6,87 (1H, dd), 6,91-6,96 (3H, m), 7,27 (2H, d), 7,79 (1H, d); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 453.

Пример 70: 4-{(3*s*)-3-[4-(3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}пропокси)фенил]пирролидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил (абсолютная стереохимия еще не подтверждена)



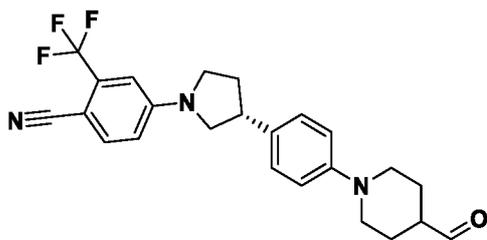
Промежуточное соединение 2с вводили в реакцию с промежуточным соединением 70b с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 2, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью HPLC (колонка: колонка Sunfire prep C18, 30 * 150, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: MeCN; скорость потока: 60 мл/мин.; градиент: от 30 В до 40 В за 7 мин.; 254/220 нм; RT1: 5,23); ¹H ЯМР: (300 МГц) 1,84-2,05 (3H, m), 2,10 (1H, dd), 2,26-2,40 (3H, m), 2,51-2,65 (4H, m), 2,91 (1H, m), 3,25-3,48 (9H, m), 3,60 (1H, ddd), 3,85 (1H, dd), 4,02 (2H, t), 4,21-4,33 (2H, m), 5,06 (1H, dd), 6,82-6,94 (4H, m), 7,07 (2H, d), 7,22-7,31 (2H, m), 7,53 (1H, d), 7,79 (1H, d), 10,96 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 701,3.

Промежуточное соединение 71a: (r)-4-(3-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)-бензонитрил



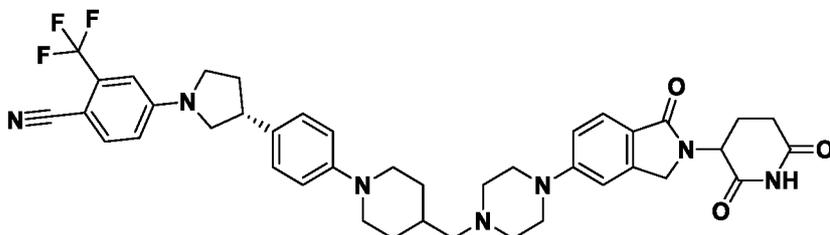
Ruphos Pd G3 (85 мг, 0,10 ммоль) добавляли в Ruphos (47,2 мг, 0,10 ммоль), 4-(диметоксиметил)-пиперидин (259 мг, 1,49 ммоль), Cs₂CO₃ (989 мг, 3,04 ммоль) и (r)-4-(3-(4-бромфенил)пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (промежуточное соединение 65b) (400 мг, 1,01 ммоль) добавляли в 1,4-диоксан (10 мл) при к. т. Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-20% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (207 мг, 86%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц) 0,85-0,97 (1H, m) 1,13-1,43 (3H, m), 1,70 (3H, d), 1,97-2,15 (1H, m), 2,36 (1H, d), 2,60 (1H, d), 3,27 (6H, s), 3,46 (1H, d), 3,54-3,67 (2H, m), 3,69 (1H, s), 3,77-3,89 (1H, m), 4,08 (1H, d), 6,85-6,91 (3H, m), 7,17 (2H, d), 7,79 (1H, d); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 474.

Промежуточное соединение 71b: (r)-4-(3-(4-(4-формилпиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



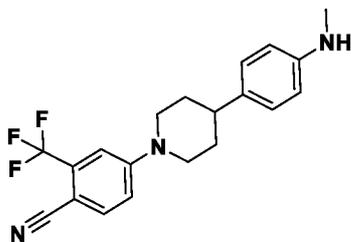
(*r*)-4-(3-(4-(4-(Диметоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (180 мг, 0,38 ммоль) добавляли в муравьиную кислоту (5 мл) при к. т. и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь затем гасили с помощью насыщ. NaHCO_3 . Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc и органический экстрагированный раствор высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (204 мг, 126%) в виде желтой камеди, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; ^1H ЯМР (300 МГц) 1,48-1,71 (3H, m), 1,86-1,97 (2H, m), 1,96-2,12 (1H, m), 2,26-2,41 (1H, m), 2,74-2,85 (2H, m), 3,35-3,53 (2H, m), 3,56 (3H, dt), 3,76-3,88 (1H, m), 4,22 (1H, t), 6,81-6,95 (4H, m), 7,18 (2H, d), 7,78 (1H, d), 9,63 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 428$.

Пример 71: 4-[(3*r*)-3-{4-[4-({4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил]-пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]фенил}пирролидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил (абсолютная стереохимия еще не подтверждена)



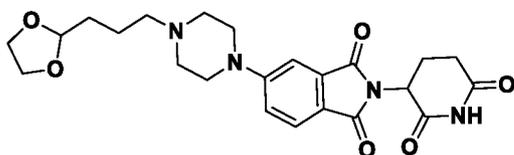
Промежуточное соединение 2с вводили в реакцию с промежуточным соединением 71b с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 2, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью HPLC (колонка А, элюент А); ^1H ЯМР: (300 МГц) 1,11-1,34 (2H, m), 1,65-1,88 (3H, m), 1,94-2,14 (2H, m), 2,22-2,43 (4H, m), 2,52-2,73 (6H, m), 2,82-3,00 (1H, m), 3,40-3,51 (7H, m), 3,54-3,74 (4H, m), 3,83 (1H, dd), 4,16-4,41 (2H, m), 5,06 (1H, dd), 6,83-6,97 (4H, m), 7,08 (2H, d), 7,18 (2H, d), 7,54 (1H, d), 7,79 (1H, d), 10,96 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 740,3$.

Промежуточное соединение 72а: 4-(4-(4-(метиламино)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



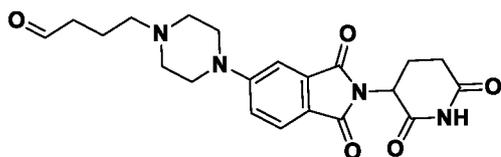
Cs_2CO_3 (1194 мг, 3,67 ммоль) добавляли в 4-(4-(4-бромфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)-бензонитрил (500 мг, 1,22 ммоль) и 2 М раствор метанамина в THF (794 мкл, 1,59 ммоль) в 1,4-диоксане (5,3 мл). Реакционную смесь дегазировали и добавляли BrettPhos Pd G3 (55,4 мг, 0,06 ммоль) и BrettPhos (32,8 мг, 0,06 ммоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь затем гасили водой (50 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл) и объединенные органические растворы высушивали (MgSO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-50% 3:1 EtOAc/EtOH в EtOAc) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (318 мг, 72%) в виде бежевого твердого вещества; ^1H ЯМР: 1,58 (2H, qd), 1,82 (2H, d), 2,64 (3H, d), 2,65-2,7 (1H, m), 2,95-3,1 (2H, m), 4,15 (2H, d), 5,39 (1H, q), 6,47 (2H, d), 6,97 (2H, d), 7,26 (1H, dd), 7,31 (1H, d), 7,80 (1H, d); *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 359,6.

Промежуточное соединение 72b: 5-(4-(3-(1,3-диоксолан-2-ил)пропил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион

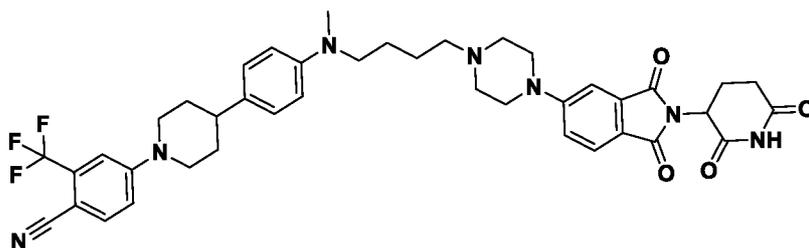


Хлористоводородную соль 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-1,3-диона (250 мг, 0,66 ммоль), 2-(3-бромпропил)-1,3-диоксолана (0,134 мл, 0,99 ммоль), KI (329 мг, 1,98 ммоль) и DIPEA (0,461 мл, 2,64 ммоль) растворяли в MeCN (10 мл) и перемешивали при 70°C в течение 4 ч. После охлаждения до к. т. добавляли воду (10 мл). Данную смесь экстрагировали с помощью DCM (2×50 мл) и объединенные органические растворы высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-10% MeOH в DCM) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (220 мг, 73%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (CDCl_3) 1,62-1,68 (2H, m), 1,69-1,76 (2H, m), 2,07-2,18 (1H, m), 2,40-2,49 (2H, m), 2,55-2,63 (4H, m), 2,67-2,8 (1H, m), 2,8-2,94 (2H, m), 3,40-3,46 (4H, m), 3,83-3,89 (2H, m), 3,95-4,01 (2H, m), 4,85-4,98 (2H, m), 7,05 (1H, dd), 7,28 (1H, d), 7,69 (1H, d), 8,00 (1H, s); *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 457,4.

Промежуточное соединение 72c: 4-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-

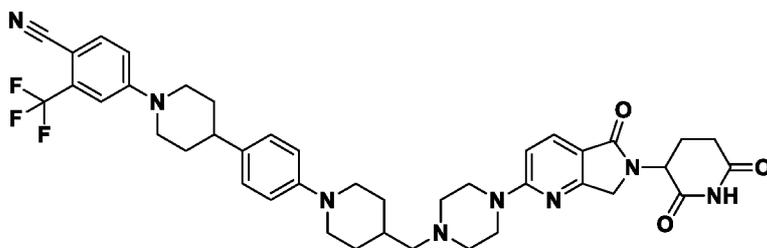
диоксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)бутаналь

Муравьиную кислоту (2 мл) добавляли в 5-(4-(3-(1,3-диоксолан-2-ил)пропил)пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (125 мг, 0,27 ммоль) при к. т. в атмосфере воздуха. Полученный раствор перемешивали при 40°C в течение 0,5 ч., затем разбавляли с помощью толуола (3 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный осадок растворяли в толуоле (3 мл) и затем концентрировали снова с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой камеди (предполагаемый 100% выход), которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ 413.

Пример 72: 4-(4-{4-[(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}бутил)(метил)амино]фенил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил

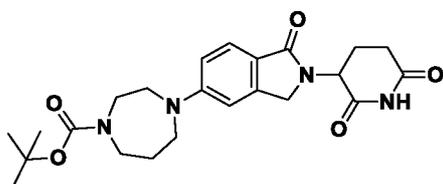
Промежуточное соединение 72a вводили в реакцию с промежуточным соединением 72c с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 2, с получением указанного в заголовке соединения (в виде формиатной соли) после очистки с помощью HPLC (колонка А, элюент А). ¹H ЯМР: 1,52 (4H, d), 1,55-1,64 (2H, m), 1,83 (2H, d), 2,01 (1H, dd), 2,36 (2H, d), 2,50 (4H, s), 2,55-2,67 (1H, m), 2,67-2,74 (1H, m), 2,85 (3H, s), 2,86-2,94 (1H, m), 3,03 (2H, t), 3,30 (3H, t), 3,41-3,47 (4H, m), 4,15 (2H, d), 5,07 (1H, dd), 6,65 (2H, d), 7,04 (2H, d), 7,25 (2H, dd), 7,32 (2H, dd), 7,68 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,16 (2H, s), 11,06 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 756,0.

Пример 73: 4-(4-{4-[4-({4-[6-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил]-пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]фенил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



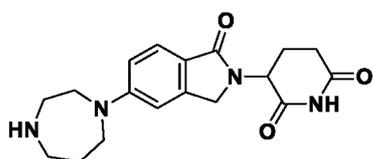
Промежуточное соединение 4с вводили в реакцию с промежуточным соединением 56к с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 2, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью HPLC (колонка: колонка Sunfire prep C18, 30 * 150, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: MeCN; скорость потока: 60 мл/мин.; градиент: от 25 В до 35 В за 7 мин.; 254/220 нм; RT1: 6,95); ^1H ЯМР: (300 МГц) 1,22 (2H, q), 1,52-1,69 (3H, m), 1,77-1,87 (4H, m), 1,92-2,03 (1H, m), 2,21 (2H, d), 2,36 (1H, dd), 2,45 (3H, t), 2,52-2,77 (4H, m), 2,82-3,10 (3H, m), 3,64 (7H, m), 4,04-4,34 (4H, m), 5,08 (1H, dd), 6,89 (3H, dd), 7,08 (2H, d), 7,23-7,36 (2H, m), 7,80 (2H, dd), 10,96 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 755,4$.

Промежуточное соединение 74а: трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-1,4-дiazепан-1-карбоксилат



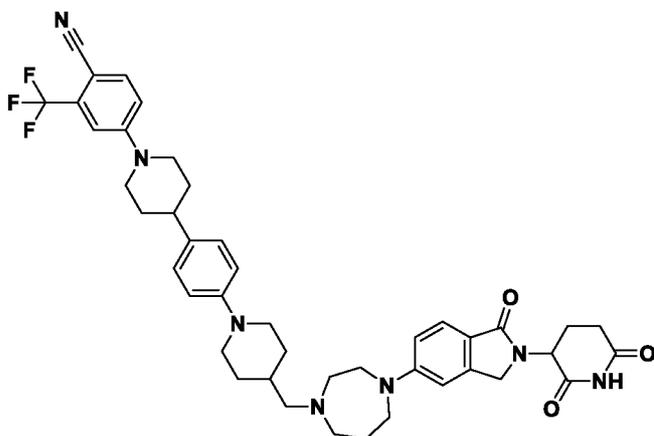
Pd-PEPSI Irent (0,123 г, 0,15 ммоль) добавляли в 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (1,00 г, 3,09 ммоль), трет-бутил-1,4-дiazепан-1-карбоксилат (0,806 г, 4,02 ммоль) и Cs_2CO_3 (3,02 г, 9,28 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) при к. т. в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения смесь выливали в DCM (200 мл). Полученный раствор промывали с помощью 5% AcOH (200 мл), затем воды (200 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-10% EtOH в EtOAc) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,400 г, 29%) в виде белого твердого вещества; *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 443$.

Промежуточное соединение 74b: 3-(5-(1,4-дiazепан-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



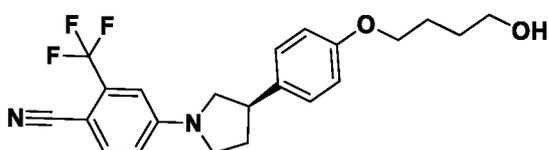
трет-Бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-1,4-дiazепан-1-карбоксилат (390 мг, 0,88 ммоль) добавляли в хлористоводородную кислоту (0,134 мл, 4,41 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при к. т. и смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде хлористоводородной соли (300 мг, 99%) в виде коричневого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; ^1H ЯМР (300 МГц) 1,90-1,98 (1H, m), 2,03-2,15 (2H, m), 2,35 (1H, qd), 2,57 (1H, d), 2,89 (1H, ddd), 2,99-3,11 (2H, m), 3,14-3,26 (2H, m), 3,59 (2H, t), 3,80 (2H, t), 4,18 (1H, d), 4,30 (1H, d), 5,02 (1H, dd), 6,85-6,93 (2H, m), 7,50 (1H, d), 9,27 (1H, s), 10,92 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 343$.

Пример 74: 4-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-1,4-дiazепан-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]фенил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



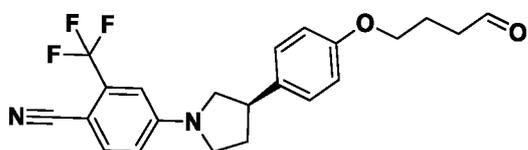
Промежуточное соединение 4с вводили в реакцию с промежуточным соединением 74b с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 2, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью HPLC (колонка: колонка Sunfire prep C18, 30 * 150, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: MeCN; скорость потока: 60 мл/мин.; градиент: от 25 В до 35 В за 7 мин.; 254/220 нм; RT1: 7,70); ^1H ЯМР: (300 МГц) 1,02-1,21 (2H, m), 1,46-2,00 (11H, m), 2,20-2,40 (4H, m), 2,49-2,61 (3H, m), 2,63-2,77 (3H, m), 2,82-3,07 (3H, m), 3,48-3,66 (6H, m), 4,15 (3H, d), 4,28 (1H, d), 5,01 (1H, dd), 6,76-6,85 (4H, m), 7,05 (2H, d), 7,20-7,34 (2H, m), 7,45 (1H, d), 7,79 (1H, d), 10,92 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 768,4$.

Промежуточное соединение 75а: 4-[(3*r*)-3-[4-(4-гидроксibутокси)фенил]пирролидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил



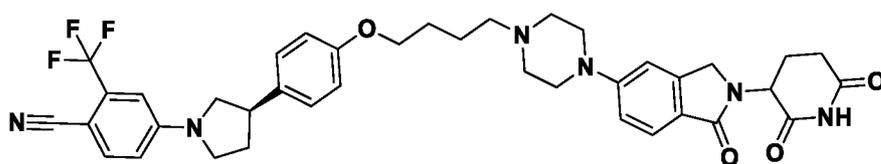
Rockphos Pd G3 (83,8 мг, 0,10 ммоль) добавляли в Cs₂CO₃ (975 мг, 2,99 ммоль), бутан-1,4-диол (135 мг, 1,50 ммоль) и 4-[(3*r*)-3-(4-бромфенил)пирролидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил (промежуточное соединение 65b) (400 мг, 1,01 ммоль) в диоксане (10 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. и затем концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-25% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,204 г, 50%) в виде желтой жидкости; ¹H ЯМР: 1,51-1,59 (2H, m), 1,69-1,77 (2H, m), 2,02-2,14 (1H, m), 2,31-2,43 (1H, m), 3,39-3,53 (5H, m), 3,61 (1H, t), 3,85 (1H, dd), 3,96 (2H, t), 4,23 (1H, t), 6,84-6,92 (3H, m), 6,94 (1H, d), 7,23-7,28 (2H, m), 7,80 (1H, d).

Промежуточное соединение 75b: (r)-4-(3-(4-(4-оксобутоксифенил)пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



Периодинан Десса-Мартина (450 мг, 1,06 ммоль) добавляли в (4-[(3*r*)-3-[4-(4-гидроксibuтоксифенил)пирролидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил (203,8 мг, 0,50 ммоль) в DCM (5 мл) при к. т. и смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем смесь гасили с помощью насыщ. NaHCO₃. Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM и органический экстрагированный раствор высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-25% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,094 г, 46%) в виде коричневой жидкости; ¹H ЯМР: 1,91-2,02 (3H, m), 2,03-2,11 (1H, m), 2,37 (1H, dtd), 2,59 (2H, td), 3,41-3,55 (2H, m), 3,60 (1H, ddd), 3,84 (1H, dd), 3,96 (2H, t), 6,84-6,91 (3H, m), 6,94 (1H, d), 7,26 (2H, d), 7,79 (1H, d), 9,71 (1H, t); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 403.

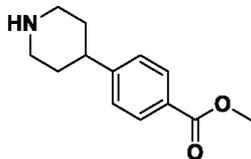
Пример 75: 4-[(3*R*)-3-[4-(4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил]бутоксифенил]пирролидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил (абсолютная стереохимия еще не подтверждена)



Промежуточное соединение 2с вводили в реакцию с промежуточным соединением 75b с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 2, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью HPLC (колонка А, элюент А); ¹H ЯМР: 1,65 -1,75 (4H, m), 1,92-2,08 (2H, m), 2,32-2,41 (5H, m), 2,57-2,61

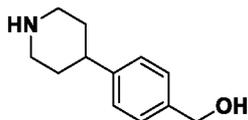
(7H, m), 2,91 (1H, m), 3,48-3,61 (5H, m), 3,85 (1H, m), 3,99 (2H, t), 4,21 (1H, d), 4,33 (1H, d), 5,05 (1H, m), 6,83-6,95 (4H, m), 7,06-7,08 (2H, s), 7,22-7,30 (2H, m), 7,53 (1H, d), 7,80 (1H, d), 10,96 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 715,3.

Промежуточное соединение 76a: метил-4-(пиперидин-4-ил)бензоат



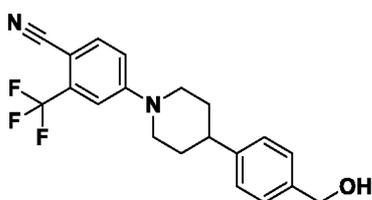
SOCl₂ (24,15 г, 203,03 ммоль) добавляли в 4-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)бензойную кислоту (12,40 г, 40,61 ммоль) в MeOH (20 мл) при 0°C в атмосфере воздуха. Полученный раствор затем перемешивали при 70°C в течение 15 ч. и затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (8,70 г, 39,7 ммоль); ¹H ЯМР (CD₃OD) 1,86-2,04 (2H, m), 2,11 (2H, d), 3,02 (1H, tt), 3,17 (2H, t), 3,53 (2H, d), 3,91 (3H, s), 7,37-7,47 (2H, m), 7,95-8,05 (2H, m); *масса/заряд* ES⁺, [M+H]⁺ = 220.

Промежуточное соединение 76b: 4-(пиперидин-4-ил)фенилметанол



LiAlH₄ (2,5 М в THF, 176 мл, 198,35 ммоль) добавляли в метил-4-(пиперидин-4-ил)бензоат (8,70 г, 39,67 ммоль) в THF (90 мл) при 0°C. Затем смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч., затем гасили путем добавления Na₂SO₄·H₂O. Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-20% MeOH в DCM (содержащий 0,3% Et₃N)) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (7,40 г, 97%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) 1,67 (2H, qd), 1,76-1,87 (2H, m), 2,65 (1H, dt), 2,70-2,80 (2H, m), 3,15 (2H, dt), 4,58 (2H, s), 7,23 (2H, d), 7,30 (2H, d); *масса/заряд* ES⁺, [M+H]⁺ = 192.

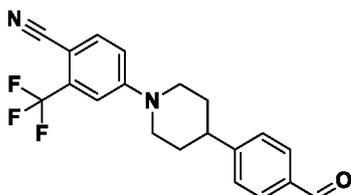
Промежуточное соединение 76c: 4-(4-(4-(гидрокси-метил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



4-Фтор-2-(трифторметил)бензонитрил (6,72 г, 35,55 ммоль) добавляли в Cs₂CO₃ (34,70 г, 106,65 ммоль) и 4-(пиперидин-4-ил)фенилметанол (6,80 г, 35,55 ммоль) в DMF (50 мл) при к. т. в атмосфере воздуха и смесь перемешивали в течение 15 ч. Затем смесь разбавляли с помощью EtOAc (150 мл), промывали насыщ. соевым раствором

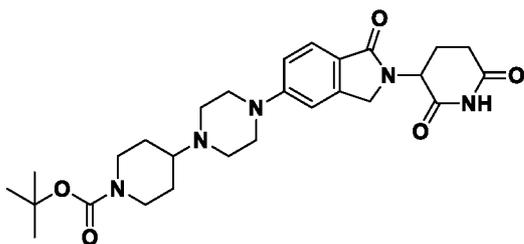
(100 мл × 3), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-60% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (9,20 г, 72%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц) 1,78 (2H, qd), 1,90-2,03 (2H, m), 2,76-2,91 (1H, m), 3,09 (2H, tt), 4,07-4,24 (2H, m), 4,58 (2H, s), 7,14-7,26 (3H, m), 7,27-7,35 (3H, m), 7,69 (1H, dd); *масса/заряд* ES⁺, [M+H]⁺ = 361.

Промежуточное соединение 76d: 4-(4-(4-формилфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



Периодинан Десса-Мартина (15,36 г, 36,21 ммоль) добавляли в 4-(4-(4-(гидроксиметил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (8,70 г, 24,14 ммоль) в DCM (5 мл) при к. т. в атмосфере воздуха и смесь перемешивали в течение 3 ч. Затем смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл), промывали насыщ. соевым раствором (50 мл × 7), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-50% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (5,30 г, 61%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (CD₃OD) 1,77-1,91 (2H, m), 2,01 (2H, ddd), 2,99 (1H, tt), 3,13 (2H, td), 4,20 (2H, dp), 7,23 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,47-7,53 (2H, m), 7,72 (1H, d), 7,85-7,91 (2H, m), 9,96 (1H, s).

Промежуточное соединение 76e: трет-бутил-4-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



NaBH(OAc)₃ (3,23 г, 15,23 ммоль) добавляли в 3-(1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (1,0 г, 3,05 ммоль), трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (0,607 г, 3,05 ммоль) и Ti(OEt)₄ (1,389 г, 6,09 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (50 мл) при к. т. и смесь перемешивали в течение 3 ч. Затем смесь выливали в воду (100 мл) и полученную смесь фильтровали через целит. Фильтрат экстрагировали с помощью DCM (2 × 100 мл) и объединенные органические растворы высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-10% MeOH в DCM) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,500 г, 32%) в виде желтого

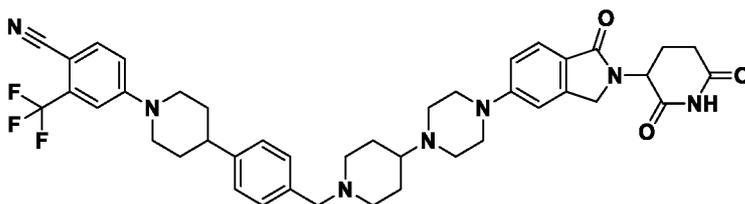
твердого вещества; *масса/заряд* ES⁺, [M+H]⁺ = 512.

Промежуточное соединение 76f: 3-(1-оксо-5-(4-(пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



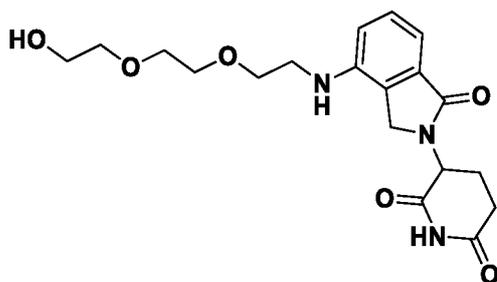
4 М HCl в 1,4-диоксане (1,955 мл, 7,82 ммоль) добавляли по каплям в *трет*-бутил-4-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (400 мг, 0,78 ммоль) в DCM (20 мл) в течение периода 2 мин. и смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Концентрирование при пониженном давлении затем обеспечивало получение указанного в заголовке соединения в виде хлористоводородной соли (300 мг, 79%) в виде белого твердого вещества; *масса/заряд* ES⁺, [M+H]⁺ = 412.

Пример 76: 4-(4-{4-[4-(4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}пиперидин-1-ил)метил]фенил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



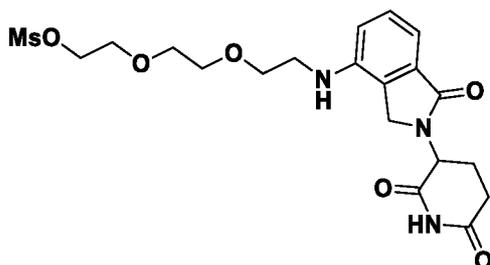
Промежуточное соединение 76d вводили в реакцию с промежуточным соединением 76f с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 2, с получением указанного в заголовке соединения (в виде формиатной соли) после очистки с помощью HPLC (колонка А, элюент А). t; ¹H ЯМР: 1,43 (2H, q), 1,65 (2H, td), 1,75 (2H, d), 1,87 (2H, d), 1,91-2,01 (3H, m), 2,22 (1H, d), 2,36 (1H, qd), 2,62 (5H, t), 2,76-2,97 (4H, m), 3,00-3,11 (2H, m), 3,26 (4H, t), 3,45 (2H, s), 4,15-4,24 (3H, m), 4,32 (1H, d), 5,04 (1H, dd), 7,04 (2H, d), 7,21-7,27 (5H, m), 7,33 (1H, d), 7,48-7,54 (1H, m), 7,82 (1H, d), 8,16 (1H, s), 10,94 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 754,4.

Промежуточное соединение 77a: 3-(4-((2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



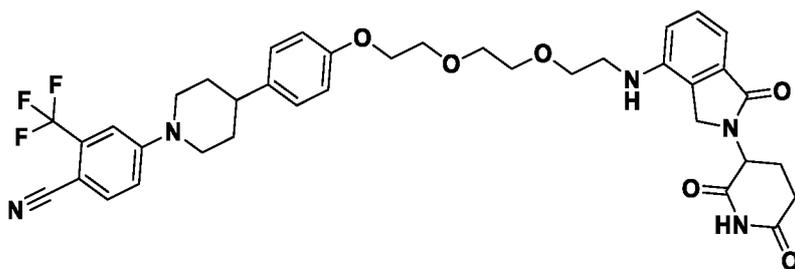
3-(4-Амино-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (100 мг, 0,39 ммоль) и 2-(2-(2-бромэтокси)-этокси)этан-1-ол (100 мг, 0,47 ммоль) добавляли в DIPEA (0,067 мл, 0,39 ммоль) в NMP (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при 130°C в течение 12 ч. и затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневой сухой пленки, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; ^1H ЯМР: 2,00-2,07 (1H, m), 2,27-2,36 (1H, m), 2,57-2,66 (1H, m), 2,86-3,00 (1H, m), 3,33 (2H, t), 3,36-3,64 (11H, m), 3,70-3,78 (1H, m), 4,13 (1H, d), 4,25 (1H, d), 5,12 (1H, dd), 6,83 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,30 (1H, t), 11,02 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 392$.

Промежуточное соединение 77b: 2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)этокси)этокси)этилметансульфонат



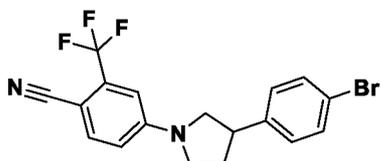
Метансульфоновый ангидрид (89 мг, 0,51 ммоль) добавляли в 3-(4-((2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этил)-амино)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (100 мг, 0,26 ммоль) и Et_3N (107 мкл, 0,77 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. Затем смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл), промывали водой (20 мл), затем насыщ. соевым раствором (20 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 100%) в виде желтой камеди, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 470$.

Пример 77: 4-[4-(4-{2-[2-(2-{2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил]амино}-этокси)этокси]этокси}фенил)пиперидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил



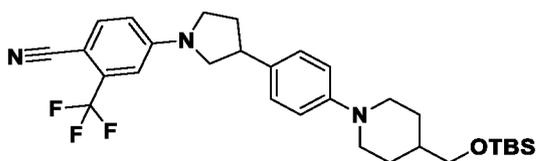
4-(4-(4-Гидроксифенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (90 мг, 0,26 ммоль) добавляли в NaH (31,2 мг, 0,78 ммоль) в DMF (1 мл) и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Затем добавляли 2-(2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)амино)этоксид)этоксид)этилметансульфонат (122 мг, 0,26 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Очистка с помощью препаративной HPLC (колонка SunFire Prep C18 OBD, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: MeCN) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (10 мг, 5%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР: 1,54-1,68 (2H, m), 1,84 (2H, d), 2,27 (1H, td), 2,55-2,64 (1H, m), 2,75 (1H, d), 2,92 (1H, ddd), 3,04 (2H, t), 3,59 (6H, qd), 3,68-3,75 (2H, m), 4,00-4,06 (2H, m), 4,08-4,27 (4H, m), 5,11 (1H, dd), 5,60 (1H, q), 6,72-6,85 (1H, m), 6,81-6,91 (2H, m), 6,94 (1H, d), 7,10-7,18 (2H, m), 7,19-7,31 (2H, m), 7,33 (1H, d), 7,82 (1H, d), 11,02 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 720,3.

Промежуточные соединения 78a: рас-4-(3-(4-бромфенил)пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



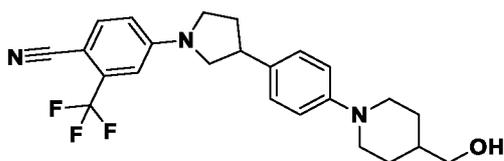
DIPEA (5,79 мл, 33,17 ммоль) добавляли в рацемический 3-(4-бромфенил)пирролидин (2,50 г, 11,06 ммоль) и 4-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил (2,09 г, 11,06 ммоль) в MeCN (50 мл). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали до сухого состояния и остаток растворяли в EtOAc (100 мл). Данный раствор промывали водой (100 мл × 2), затем насыщ. соевым раствором (100 мл), затем высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 1-20% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (2,20 г, 50%) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при отстаивании; *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 395.

Промежуточное соединение 78b: 4-(3-(4-(4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



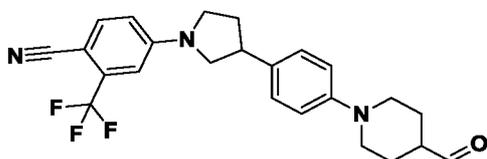
RuPhos Pd G3 (85 мг, 0,10 ммоль) добавляли в 4-(3-(4-бромфенил)пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)-бензонитрил (400 мг, 1,01 ммоль), 4-(((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиперидин (348 мг, 1,52 ммоль), RuPhos (47,2 мг, 0,10 ммоль) и Cs₂CO₃ (989 мг, 3,04 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч., затем концентрировали. Очистка FSC (0-100% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (440 мг, 80%) в виде желтой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц) 0,02 (6H, s), 0,85 (9H, s), 1,25 (2H, dd), 1,53 (1H, s), 1,70 (2H, d), 2,05 (1H, q), 2,33 (1H, s), 2,51-2,65 (2H, m), 3,43-3,45 (4H, m), 3,56 (1H, d), 3,64 (2H, d), 3,74-3,90 (1H, m), 6,80-6,96 (4H, m), 7,15 (2H, d), 7,30-7,37 (1H, m), 7,78 (1H, dd); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 544.

Промежуточное соединение 78с: 4-(3-(4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



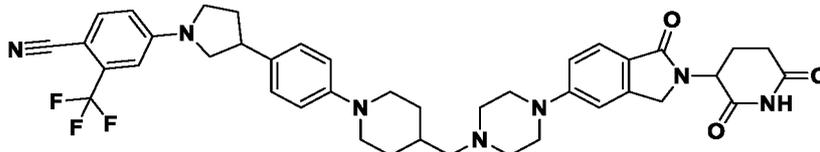
Фторид тетра-*n*-бутиламмония (в THF, 2,94 мл, 2,94 ммоль) добавляли в 4-(3-(4-(4-(((*tert*-бутилдиметил-силил)окси)метил)пиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (400 мг, 0,74 ммоль) в THF (10 мл) при к. т. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. Затем смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой, затем насыщ. соевым раствором, затем высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-50% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (239 мг, 75%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц) 1,22 (2H, qd), 1,55-1,43 (1H, m), 1,77-1,66 (2H, m), 2,07 (1H, q), 2,35 (1H, tt), 2,59 (3H, td), 3,28 (2H, dd), 3,45 (2H, td), 3,61-3,54 (1H, m), 3,64 (2H, dd), 3,82 (1H, dd), 4,47 (1H, t), 6,96-6,81 (4H, m), 7,21-7,12 (2H, m), 7,78 (1H, d); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 430.

Промежуточное соединение 78d: 4-(3-(4-(4-формилпиперидин-1-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)-бензонитрил



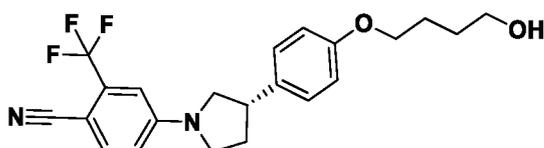
Периодинан Десса-Мартина (415 мг, 0,98 ммоль) добавляли в 4-(3-(4-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-фенил)пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (210 мг, 0,49 ммоль) в DCM (5 мл) при к. т. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем смесь разбавляли с помощью DCM, промывали с помощью насыщ. NaHCO₃, затем насыщ. солевого раствора, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-30% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (75 мг, 36%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц) 1,57 (2H, dtd), 1,92 (2H, dd), 2,04 (1H, dd), 2,35 (1H, d), 2,54 (2H, s), 2,79 (2H, td), 3,27 (1H, s), 3,46 (3H, td), 3,56 (3H, dt), 3,82 (1H, dd), 6,96-6,81 (4H, m), 7,23-7,13 (2H, m), 7,78 (1H, d), 9,63 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺, [M+H]⁺ = 428.

Пример 78: 4-(3-{4-[4-({4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]фенил}пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 2с вводили в реакцию с промежуточным соединением 78d с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 2, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью HPLC (колонка: колонка SunFire C18 OBD Prep, 100 Å, 5 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиная кислота), подвижная фаза В: MeCN; скорость потока: 25 мл/мин.; градиент: от 30 В до 45 В за 7 мин.; 254/220 нм; RT1: 6,50); ¹H ЯМР: (300MHz) 1,14-1,38 (2H, m), 1,82 (3H, d), 1,92-2,14 (2H, m), 2,18-2,44 (8H, m), 2,60-2,68 (6H, m), 2,82-3,01 (1H, m), 3,45-3,49 (4H, m), 3,62-3,65 (3H, m), 3,78-3,89 (1H, m), 4,21 (1H, d), 4,35 (1H, d), 5,06 (1H, dd), 6,85-6,98 (4H, m), 7,08 (2H, d), 7,18 (2H, d), 7,54 (1H, d), 7,80 (1H, d), 10,96 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 740,4.

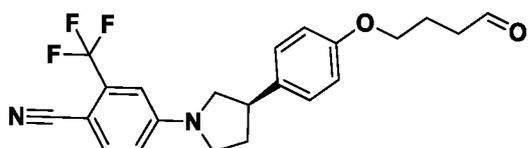
Промежуточное соединение 79а: (s)-4-(3-(4-(4-гидроксibuтокси)фенил)пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил
(абсолютная стереохимия еще не подтверждена)



RockPhos Pd G3 (85 мг, 0,10 ммоль) добавляли в (s)-4-(3-(4-бромфенил)пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (промежуточное соединение 65с) (400 мг, 1,01 ммоль),

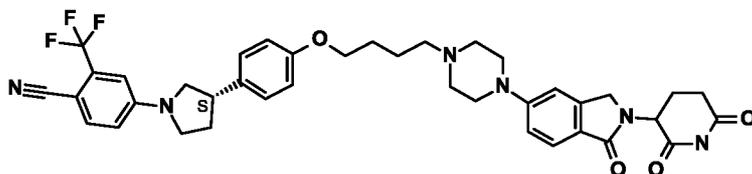
1,4-бутандиол (137 мг, 1,52 ммоль) и Cs₂CO₃ (989 мг, 3,04 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч., затем концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-25% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (177 мг, 43%) в виде желтой камеди; ¹H ЯМР: 1,55 (2H, dq), 1,72 (2H, dq), 2,01-2,12 (1H, m), 2,29-2,42 (1H, m), 3,33-3,35 (1H, m), 3,41-3,53 (4H, m), 3,60 (1H, ddd), 3,84 (1H, dd), 3,95 (2H, t), 4,44 (1H, t), 6,83-6,93 (3H, m), 6,94 (1H, d), 7,25 (2H, d), 7,79 (1H, d).

Промежуточное соединение 79b: (s)-4-(3-(4-(4-оксобутоксифенил)пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



Периодинан Десса-Мартина (236 мг, 0,56 ммоль) добавляли в (s)-4-(3-(4-(4-гидроксibuтоксифенил)пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (150 мг, 0,37 ммоль) в DCM (5 мл) при к. т. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем смесь разбавляли с помощью DCM, промывали с помощью насыщ. NaHCO₃, затем насыщ. солевого раствора, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-30% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (127 мг, 85%) в виде желтой камеди; *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 403.

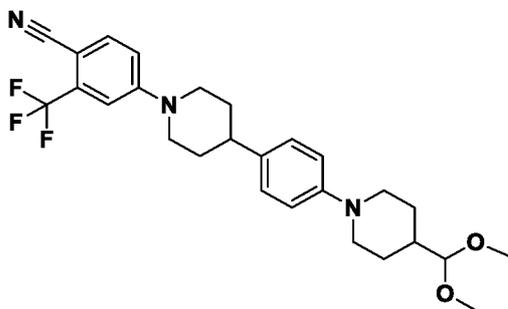
Пример 79: 4-{(3s)-3-[4-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}бутоксифенил]пирролидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил (абсолютная стереохимия еще не подтверждена)



Промежуточное соединение 2с вводили в реакцию с промежуточным соединением 79b с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 2, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью HPLC (колонка: колонка SunFire C18 OBD Prep, 100 Å, 5 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиная кислота), подвижная фаза В: MeCN; скорость потока: 25 мл/мин.; градиент: от 42% до 50% за 7 мин.; 254/220 нм; RT1: 5,56); ¹H ЯМР: (300 МГц) 1,68-1,83 (4H, m), 1,90-2,11 (2H, m), 2,25-2,46 (5H, m), 2,51-2,65 (6H, m), 2,84-3,00 (2H, m), 3,41-3,66 (5H, m), 3,85 (1H, dd), 3,99 (2H, d), 4,22 (1H, d), 4,35 (1H, d), 5,06 (1H, dd), 6,83-

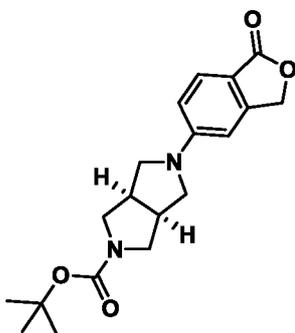
6,98 (4H, m), 7,05-7,17 (2H, m), 7,27 (2H, d), 7,56 (1H, d), 7,80 (1H, d), 10,97 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 715,4.

Промежуточное соединение 80a: 4-(4-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



4-(4-(4-Бромфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (1,00 г, 2,44 ммоль), 4-(диметоксиметил)пиперидин (0,467 г, 2,93 ммоль), RuPhos G3 (0,153 г, 0,18 ммоль), RuPhos (0,086 г, 0,18 ммоль) и *трет*-бутоксид натрия (0,704 г, 7,33 ммоль) растворяли в безводном 1,4-диоксане (24,4 мл). Смесь дегазировали в атмосфере N₂ и перемешивали при 100°C в течение ночи. Затем смесь охлаждали и концентрировали. Добавляли воду (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические растворы высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-100% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,393 г, 33%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (CDCl₃) 1,45 (2H, qd), 1,67-1,8 (3H, m), 1,8-1,89 (2H, m), 1,97 (2H, d), 2,55-2,77 (3H, m), 3,05 (2H, td), 3,37 (6H, s), 3,67 (2H, d), 4,01 (2H, d), 4,08 (1H, d), 6,88-6,92 (2H, m), 6,98 (1H, dd), 7,06-7,12 (2H, m), 7,15 (1H, d), 7,61 (1H, d); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ 488,4.

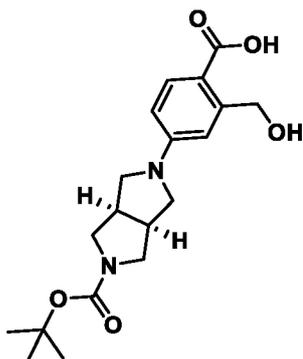
Промежуточное соединение 80b: *трет*-бутил-(3a*R*,6a*S*)-5-(1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилат



трет-Бутил-(3a*R*,6a*S*)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилат (4,19 г, 19,72 ммоль) добавляли в 5-фторизобензофуран-1(3*H*)-он (3,00 г, 19,72 ммоль), DIPEA (10,33 мл, 59,16 ммоль) в DMSO (3 мл). Полученный раствор перемешивали при 120°C в течение 40 ч. Реакционную смесь затем выливали в воду. Осадок собирали путем

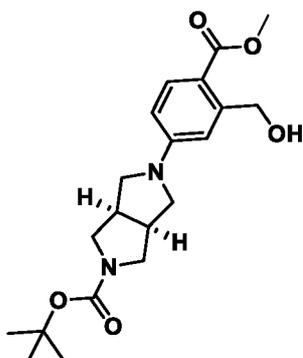
фильтрации, промывали водой (100 мл) и высушивали под вакуумом. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-40% EtOAc в DCM) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (5,10 г, 75%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц) 1,39 (9H, s), 3,02 (2H, m), 3,19-3,33 (4H, m), 3,51-3,63 (4H, m), 5,22 (2H, s), 6,61 (1H, d), 6,69 (1H, m), 7,58 (1H, d); *масса/заряд* ES^+ , $[\text{M}+\text{H}]^+ = 345,1$.

Промежуточное соединение 80с: 4-((3aR,6aS)-5-(*трет*-бутоксикарбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-2-(гидроксиметил)бензойная кислота



NaOH (2,32 г, 58,07 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-(3aR,6aS)-5-(1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (5,00 г, 14,52 ммоль) в THF (10 мл), MeOH (10 мл) и воде (10 мл). Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Затем смесь разбавляли водой (50 мл) и промывали с помощью EtOAc (150 мл \times 4). Объединенные органические растворы высушивали (MgSO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; ^1H ЯМР (300 МГц) 1,39 (9H, s), 3,00 (2H, s), 3,15-3,24 (4H, m), 3,51-3,54 (4H, m), 4,78 (2H, s), 6,39-6,41 (1H, m), 6,84 (1H, d), 7,77 (1H, d); *масса/заряд* ES^+ , $[\text{M}+\text{H}]^+ = 363,1$.

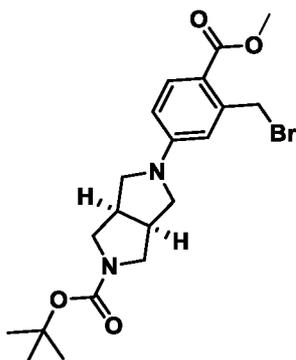
Промежуточное соединение 80d: *трет*-бутил-(3aR,6aS)-5-(3-(гидроксиметил)-4-(метоксикарбонил)фенил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат



Триметилсилилдиазометан (20,69 мл, 41,39 ммоль) добавляли одной порцией в 4-((3aR,6aS)-5-(*трет*-бутоксикарбонил)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-2-

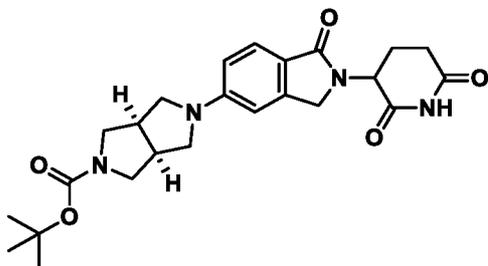
(гидроксиметил)бензойную кислоту (5,00 г, 13,80 ммоль) в MeOH (1 мл) и EtOAc (1 мл) при -10°C . Полученный раствор перемешивали при -10°C в течение 2 ч. Затем смесь гасили водой (600 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×300 мл). Объединенный органический раствор высушивали (MgSO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (4,90 г, 94%) в виде коричневого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; *масса/заряд* ES^+ , $[\text{M}+\text{H}]^+ = 377,1$.

Промежуточное соединение 80e: *трет*-бутил-(3*aR*,6*aS*)-5-(3-(бромметил)-4-(метоксикарбонил)фенил)гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1*H*)-карбоксилат



PPh_3 (4,44 г, 16,92 ммоль) добавляли одной порцией в *трет*-бутил-(3*aR*,6*aS*)-5-(3-(гидроксиметил)-4-(метокси-карбонил)фенил)гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1*H*)-карбоксилат (4,90 г, 13,02 ммоль) и CBr_4 (5,61 г, 16,92 ммоль) в THF (80 мл) при к. т. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-40% EtOAc в DCM) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (5,30 г, 93%) в виде белого твердого вещества; *масса/заряд* ES^+ , $[\text{M}+\text{H}]^+ = 439,0$.

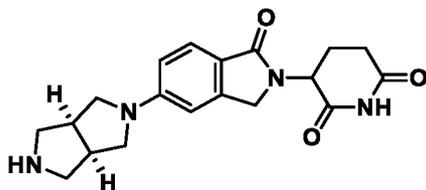
Промежуточное соединение 80f: *трет*-бутил-(3*aR*,6*aS*)-2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксоизоиндолин-5-ил]-1,3,3*a*,4,6,6*a*-гексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-5-карбоксилат



DIPEA (5,02 мл, 28,76 ммоль) добавляли одной порцией в *трет*-бутил-(3*aR*,6*aS*)-2-(1-(3-(бромметил)-4-(метоксикарбонил)фенил)пиперидин-4-ил)октагидроциклопента[*c*]пиррол-5-карбоксилат (5,00 г, 9,59 ммоль) и хлористоводородную соль 3-аминопиперидин-2,6-диона (2,37 г, 14,38 ммоль) в MeCN

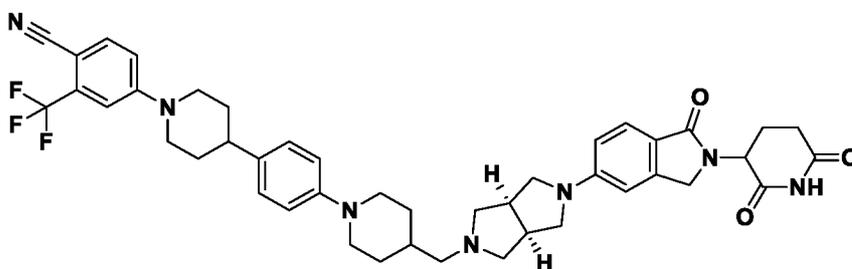
(100 мл) при к. т. Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 35 ч. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-60% EtOAc в DCM) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (4,00 г, 92%) в виде зеленого твердого вещества; *масса/заряд* ES⁺, [M+H]⁺ = 455,0.

Промежуточное соединение 80g: 3-(5-((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Раствор *трет*-бутил-(3aR,6aS)-2-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксоизоиндолин-5-ил]-1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-5-карбоксилата (4,00 г, 8,80 ммоль) в муравьиной кислоте (20,4 мл) перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Растворитель затем удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,50 г, 89%) в виде черного воскообразного твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; *масса/заряд* ES⁺, [M+H]⁺ = 355,1.

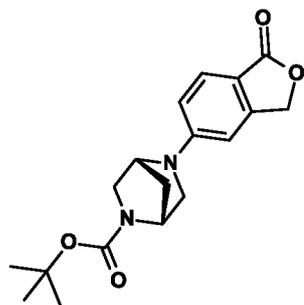
Пример 80: 4-{4-[4-(4-{{(3aR,6aS)-5-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил]метил}пиперидин-1-ил)фенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



Муравьиную кислоту (3 мл) добавляли в 4-(4-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (70 мг, 0,14 ммоль) и 3-(5-((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (50,9 мг, 0,14 ммоль) при к. т. в атмосфере воздуха. Полученный раствор перемешивали при 40°C в течение 0,5 ч. и затем разбавляли с помощью толуола (3 мл). Полученную смесь концентрировали до сухого состояния и остаток подвергали азеотропной перегонке с помощью толуола до сухого состояния. Остаток затем растворяли в DCM (2 мл) и IPA (1 мл) и добавляли NaBH(OAc)₃ (30,4 мг, 0,14 ммоль) при к. т. Полученную суспензию перемешивали в течение 0,5 ч. в атмосфере воздуха при к. т. Затем смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл), промывали с помощью насыщ. NaHCO₃ (2 × 5 мл), затем насыщ. солевого раствора (5 мл), высушивали (MgSO₄) и

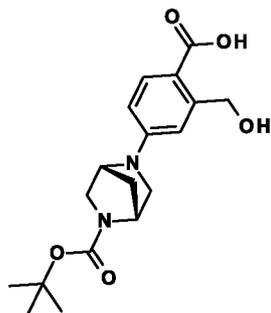
концентрировали. Проводили очистку с помощью препаративной HPLC (колонка А, элюент А). Фракции, содержащие требуемое соединение, концентрировали с удалением MeCN и повышали основность с помощью насыщ. водн. NaHCO₃ до pH 9. Данный раствор затем экстрагировали с помощью DCM (4 × 20 мл), объединенные экстракты высушивали (MgSO₄) и концентрировали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (26,0 мг, 23%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (CDCl₃) 1,26 (1H, s), 1,28-1,38 (2H, m), 1,71 (1H, dd), 1,78 (1H, dd), 1,82-1,91 (2H, m), 1,92-1,99 (2H, m), 2,19 (1H, dtd), 2,28 (1H, dd), 2,34 (2H, dd), 2,54 (2H, d), 2,61-2,67 (2H, m), 2,69 (2H, dt), 2,75 (1H, dd), 2,83 (1H, dd), 2,89 (1H, ddd), 2,94-3,09 (4H, m), 3,23 (2H, d), 3,57 (2H, t), 3,63 (2H, d), 4,01 (2H, d), 4,24 (1H, d), 4,39 (1H, d), 5,18 (1H, dd), 6,57 (1H, s), 6,68 (1H, dd), 6,85-6,92 (2H, m), 6,98 (1H, dd), 7,08 (2H, d), 7,15 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,71 (1H, d), 8,00 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 780,0.

Промежуточное соединение 81a: трет-бутил-(1R,4R)-5-(1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат



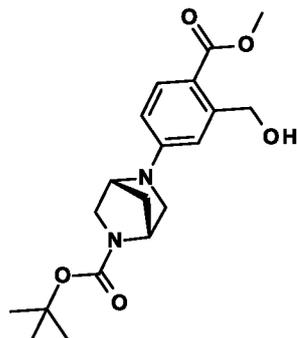
DIPEA (10,33 мл, 59,16 ммоль) добавляли в (1R,4R)-трет-бутил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (4,69 г, 23,66 ммоль) и 5-фторизобензофуран-1(3H)-он (3,00 г, 19,72 ммоль) в DMSO (30 мл) при к. т. Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. После охлаждения смесь выливали в воду (100 мл) и полученную смесь фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (5,00 г, 77%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) 1,44 (9H, d), 2,01 (2H, s), 3,29 (1H, s), 3,45 (2H, d), 3,56-3,65 (1H, m), 4,51 (1H, s), 4,63 (1H, d), 5,17 (2H, s), 6,46 (1H, d), 6,59-6,68 (1H, m), 7,70 (1H, d); *масса/заряд* ES⁺, [M+H]⁺ = 331,1.

Промежуточное соединение 81b: 4-((1R,4R)-5-(трет-бутоксикарбонил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-(гидроксиметил)бензойная кислота



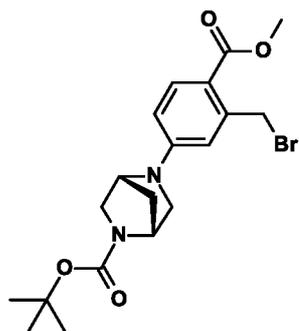
NaOH (2,42 г, 60,54 ммоль) добавляли в *tert*-бутил-(1*R*,4*R*)-5-(1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (5,00 г, 15,13 ммоль) в смесь MeOH (20 мл), THF (20 мл) и воды (20 мл) при к. т. и смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток подкисляли с помощью 2 М HCl. Затем смесь фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (5,20 г, 99%) в виде белого твердого вещества; *масса/заряд* ES⁺, [M+H]⁺ = 349,1.

Промежуточное соединение 81с: *tert*-бутил-(1*R*,4*R*)-5-(3-(гидроксиметил)-4-(метоксикарбонил)фенил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат



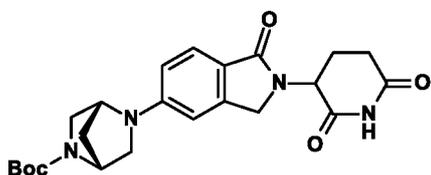
Триметилсилилдиазометан (21,5 мл, 43,05 ммоль) добавляли одной порцией в 4-((1*R*,4*R*)-5-(*tert*-бутоксикарбонил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-(гидроксиметил)бензойную кислоту (5,00 г, 14,35 ммоль) в MeOH (25 мл) и EtOAc (25 мл) при -10°C. Полученный раствор перемешивали при -10°C в течение 2 ч., затем добавляли воду (600 мл). Данную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 300 мл), объединенные органические растворы высушивали (MgSO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (5,00 г, 96%) в виде коричневого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; *масса/заряд* ES⁺, [M+H]⁺ = 363,2.

Промежуточное соединение 81d: *tert*-бутил-(1*R*,4*R*)-5-(3-(бромметил)-4-(метоксикарбонил)фенил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат



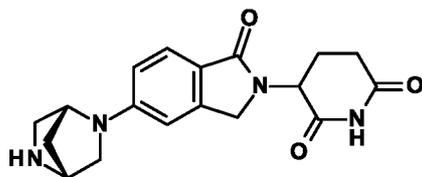
Ph₃P (5,65 г, 21,53 ммоль) добавляли в *tert*-бутил-(1*R*,4*R*)-5-(3-(гидроксиметил)-4-(метоксикарбонил)-фенил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (5,20 г, 14,35 ммоль) и СВг₄ (7,14 г, 21,53 ммоль) в THF (50 мл) при к. т. и смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-10% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (4,30 г, 71%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) 1,44 (9H, d), 1,97 (2H, s), 3,16-3,47 (3H, m), 3,57 (1H, d), 3,87 (3H, s), 4,48 (1H, s), 4,96 (2H, s), 6,40-6,50 (1H, m), 6,54 (1H, d), 7,91 (1H, d); *масса/заряд* ES⁺, [M+H]⁺ = 425,1.

Промежуточное соединение 81d: *tert*-бутил-(1*R*,4*R*)-5-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-1-оксоизоиндолин-5-ил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат



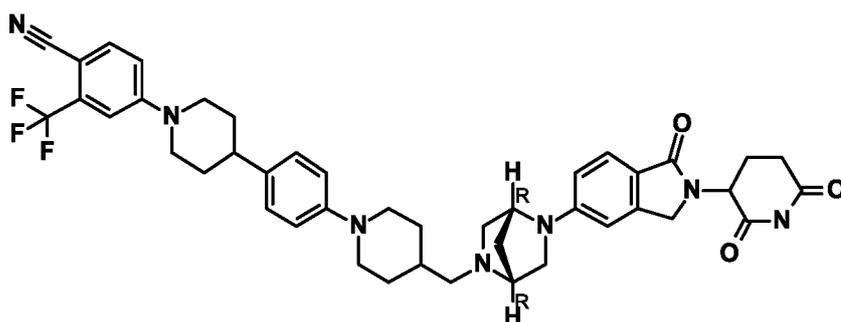
DIPEA (1,77 мл, 10,11 ммоль) добавляли в *tert*-бутил-(1*R*,4*R*)-5-(3-(бромметил)-4-(метоксикарбонил)-фенил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (4,30 г, 10,11 ммоль) и хлористоводородную соль 3-аминопиперидин-2,6-диона (2,50 г, 15,16 ммоль) в MeCN (20 мл) при -10°C. Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 2 ч., затем концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-50% EtOAc в DCM) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (2,20 г, 49%) в виде зеленого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) 1,44 (9H, d), 1,57 (2H, d), 2,20 (1H, s), 2,22-2,42 (1H, m), 2,72-2,96 (2H, m), 3,17-3,33 (1H, m), 3,43 (2H, d), 3,61 (1H, d), 4,24 (1H, d), 4,34-4,50 (2H, m), 4,61 (1H, d), 5,13-5,25 (1H, m), 6,53 (1H, d), 6,57-6,68 (1H, m), 7,70 (1H, d), 8,41 (1H, d); *масса/заряд* ES⁺, [M+H]⁺ = 441,2.

Промежуточное соединение 81e: 3-[5-[(1*R*,4*R*)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион



tert-Бутил-(1*R*,4*R*)-5-(3-(бромметил)-4-(метоксикарбонил)фенил)-2,5-диазабидикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (2,2 г, 4,99 ммоль) перемешивали в муравьиной кислоте (30 мл) при к. т. в течение 2 ч. Концентрирование при пониженном давлении затем обеспечивало получение указанного в заголовке соединения (1,50 г, 63%) в виде черного твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц) 1,97 (2H, d), 2,13 (1H, d), 2,28-2,48 (1H, m), 2,52-2,66 (1H, m), 2,82-3,00 (1H, m), 3,05-3,19 (1H, m), 3,27 (1H, d), 3,36 (1H, d), 3,53-3,70 (1H, m), 4,14-4,27 (1H, m), 4,27-4,40 (1H, m), 4,44 (1H, s), 4,74 (1H, s), 4,99-5,11 (1H, m), 6,70-6,84 (2H, m), 7,54 (1H, d), 8,26 (3H, s), 10,96 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ , $[\text{M}+\text{H}]^+ = 341,2$.

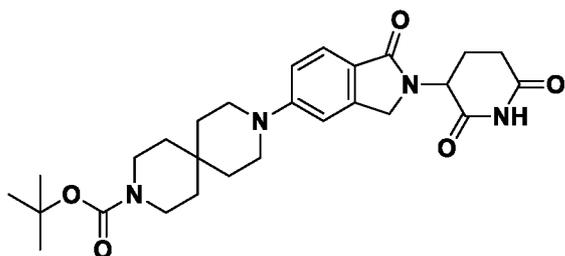
Пример 81: 4-(4-{4-[4-({(1*R*,4*R*)-5-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил]-2,5-диазабидикло[2.2.1]гептан-2-ил}метил)пиперидин-1-ил]фенил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)-бензонитрил



Муравьиную кислоту (3 мл) добавляли в 4-(4-(4-(4-(диметоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (70 мг, 0,14 ммоль) и 3-[5-[(1*R*,4*R*)-2,5-диазабидикло[2.2.1]гептан-2-ил]-1-оксоизоиндолин-2-ил]пиперидин-2,6-дион (49 мг, 0,14 ммоль) при к. т. в атмосфере воздуха. Полученный раствор перемешивали при 40°C в течение 0,5 ч. и затем разбавляли с помощью толуола (3 мл). Полученную смесь концентрировали до сухого состояния и остаток подвергали азеотропной перегонке с помощью толуола до сухого состояния. Остаток затем растворяли в DCM (2 мл) и IPA (1 мл) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (60,9 мг, 0,29 ммоль) добавляли при к. т. Полученную суспензию перемешивали в течение 18 ч. в атмосфере воздуха при к. т. Затем смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл), промывали с помощью насыщ. NaHCO_3 (2×5 мл), затем насыщ. солевого раствора (5 мл), высушивали (MgSO_4) и концентрировали. Очистка с помощью препаративной HPLC (колонка A, элюент A, основная обработка A) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (41,0 мг, 37%) в виде белого твердого

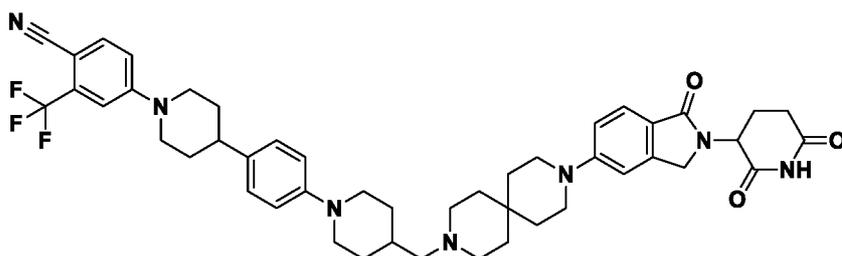
вещества; ^1H ЯМР: (CDCl_3) 1,26 (2H, s), 1,32 (2H, td), 1,44 (1H, s), 1,71 (1H, dd), 1,75-1,8 (1H, m), 1,87 (2H, dd), 1,97 (2H, d), 2,19 (1H, dtd), 2,31 (1H, qd), 2,41 (2H, s), 2,55-2,67 (3H, m), 2,71 (1H, dt), 2,76-2,85 (1H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 3,04 (3H, td), 3,31-3,46 (2H, m), 3,61 (3H, dt), 4,01 (2H, d), 4,19-4,32 (2H, m), 4,38 (1H, d), 5,19 (1H, ddd), 6,51 (1H, s), 6,61 (1H, dd), 6,88 (2H, d), 6,98 (1H, dd), 7,08 (2H, d), 7,15 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,69 (1H, d), 7,95 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 766,0$.

Пример 82а: трет-бутил-9-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат



Pd-PEPSI-IPent (0,110 г, 0,14 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат (0,850 г, 3,34 ммоль), 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (0,90 г, 2,79 ммоль) и Cs_2CO_3 (2,72 г, 8,36 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) при к. т. в атмосфере N_2 . Полученную суспензию дегазировали вакуумированием, снова заполняли с помощью N_2 и перемешивали при 110°C в течение 3 ч. Затем смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью DCM (100 мл) и промывали с помощью 5% AcOH в воде (50 мл), затем соевым раствором (50 мл). Органический слой высушивали (MgSO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-100% EtOAc в гептане, затем 10% EtOH в EtOAc) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,397 г, 29%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (CDCl_3) 1,46 (13H, s), 1,62-1,68 (4H, m), 2,14-2,23 (1H, m), 2,32 (1H, qd), 2,72-3,04 (2H, m), 3,37 (8H, dt), 4,24 (1H, d), 4,40 (1H, d), 5,19 (1H, dd), 6,87 (1H, d), 6,98 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 8,00 (1H, s); *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ 497,4$.

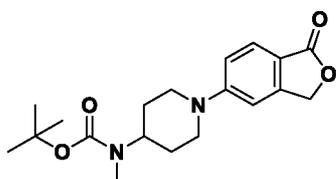
Пример 82: 4-(4-{4-[4-(9-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил}метил)пиперидин-1-ил]фенил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 80а вводили в реакцию с промежуточным соединением 82а

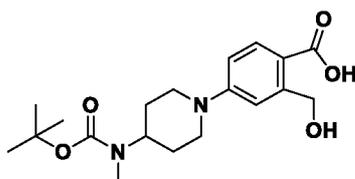
с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 1, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью HPLC (колонка А, элюент А, основная обработка А); ^1H ЯМР: (CDCl_3) 1,26-1,40 (4H, m), 1,28-1,4 (3H, m), 1,57 (3H, s), 1,63 (4H, s), 1,69-1,75 (1H, m), 1,79 (1H, d), 1,85 (2H, d), 1,94-2 (2H, m), 2,21 (2H, t), 2,26-2,35 (1H, m), 2,39 (3H, s), 2,6-2,74 (3H, m), 2,75-2,86 (1H, m), 2,86-2,95 (1H, m), 2,99-3,11 (2H, m), 3,25-3,37 (3H, m), 3,64 (2H, d), 4,01 (2H, d), 4,24 (1H, d), 4,40 (1H, d), 5,19 (1H, dd), 6,82-6,93 (3H, m), 6,95-7,01 (2H, m), 7,09 (2H, d), 7,15 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,86 (1H, s); *масса/заряд* ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 822,5$.

Промежуточное соединение 83а: *трет*-бутилметил(1-(1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-4-ил)карбамат



DIPEA (6,89 мл, 39,44 ммоль) добавляли одной порцией в 5-фторизобензофуран-1(3*H*)-он (3,00 г, 19,72 ммоль) и *трет*-бутилметил(пиперидин-4-ил)карбамат (6,34 г, 29,58 ммоль) в DMSO (20 мл) при к. т. Полученный раствор перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Затем смесь выливали в воду (100 мл). Данную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 75 мл) и объединенные органические растворы высушивали (MgSO_4) и концентрировали. Растирание с EtOAc и петролейным эфиром (1:5) обеспечивало получение твердого вещества, которое собирали путем фильтрации и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (5,82 г, 85%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (CDCl_3) 1,50 (9H, s), 1,76-1,84 (4H, m), 2,75 (3H, s), 2,95-3,07 (2H, m), 3,95-4,03 (2H, m), 4,26 (1H, s), 5,22 (2H, s), 6,84 (1H, s), 6,98-7,05 (1H, m), 7,75 (1H, d); *масса/заряд* ES^+ , $[\text{M}+\text{H}]^+ = 347,2$.

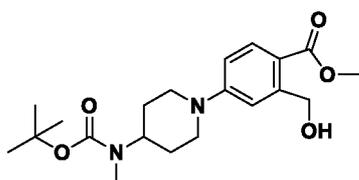
Промежуточное соединение 83b: 4-(4-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)-2-(гидроксиметил)бензойная кислота



NaOH (0,716 г, 17,90 ммоль) добавляли одной порцией в *трет*-бутилметил(1-(1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)пиперидин-4-ил)карбамат (6,20 г, 17,90 ммоль) в смеси воды (20 мл), MeOH (20 мл) и THF (20 мл) при -10°C . Полученный раствор перемешивали

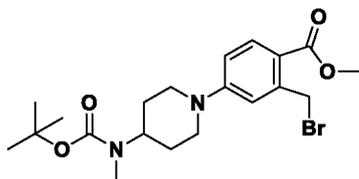
при -10°C в течение 2 ч., затем добавляли 1 М HCl (70 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×300 мл) и объединенные органические растворы высушивали (MgSO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (6,20 г, 95%) в виде коричневого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) 1,48 (9H, s), 1,74-1,81 (4H, m), 2,74 (3H, s), 2,92-3,12 (2H, m), 3,93-4,11 (2H, m), 4,27 (1H, s), 4,81 (2H, s), 6,93 (2H, d), 7,98-8,07 (1H, m); *масса/заряд* ES^+ , $[\text{M}+\text{H}]^+ = 365,2$.

Промежуточное соединение 83c: метил-4-(4-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)-2-(гидроксиметил)бензоат



Триметилсилилдиазометан (25,5 мл, 51,04 ммоль) добавляли одной порцией в 4-(4-((трет-бутоксикарбонил)-(метил)-амино)пиперидин-1-ил)-2-(гидроксиметил)бензойную кислоту (6,20 г, 17,01 ммоль) в MeOH (40 мл) и EtOAc (40 мл) при -10°C . Полученный раствор перемешивали при -10°C в течение 2 ч., затем добавляли воду (600 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×300 мл) и объединенные органические растворы высушивали (MgSO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (5,50 г, 85%) в виде коричневого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) 1,47 (9H, s), 1,70-1,76 (4H, m), 2,71 (3H, s), 2,84-2,95 (1H, m), 2,95 (1H, d), 3,86 (3H, s), 3,88-4,04 (2H, m), 4,28 (1H, s), 4,72 (2H, s), 6,70-6,87 (1H, m), 6,87 (1H, d), 7,91 (1H, d); *масса/заряд* ES^+ , $[\text{M}+\text{H}]^+ = 379,2$.

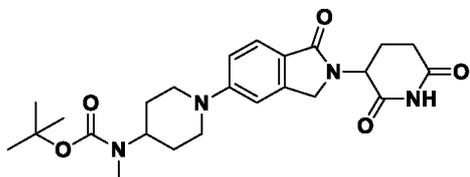
Промежуточное соединение 83d: метил-2-(бромметил)-4-(4-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)бензоат



PPh_3 (4,96 г, 18,89 ммоль) добавляли одной порцией в метил-4-(4-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-пиперидин-1-ил)-2-(гидроксиметил)бензоат (5,50 г, 14,53 ммоль) и CBr_4 (6,27 г, 18,89 ммоль) в THF (80 мл) при к. т. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 16 ч. и затем фильтровали и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-40% EtOAc в DCM) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (5,00 г, 78%) в виде красного масла; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) 1,49

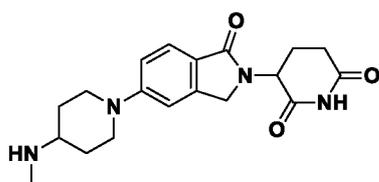
(9H, s), 1,67-1,83 (4H, m), 2,74 (3H, s), 2,74-2,99 (2H, m), 3,89 (3H, s), 3,97 (2H, d), 4,21 (1H, s), 4,98 (2H, s), 6,79-6,90 (1H, m), 6,91 (1H, d), 7,93 (1H, d); *масса/заряд* ES⁺, [M+H]⁺ = 443,1.

Промежуточное соединение 83e: трет-бутил-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)-(метил)карбамат



DIPEA (5,94 мл, 33,99 ммоль) добавляли одной порцией в метил-2-(бромметил)-4-(4-((*tert*-бутоксикарбонил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)бензоат (5,00 г, 11,33 ммоль) и хлористоводородную соль 3-аминопиперидин-2,6-диона (2,80 г, 16,99 ммоль) в MeCN (110 мл) при к. т. Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 2 дней, затем перемешивали в течение ночи при к. т. Осадок собирали путем фильтрации, промывали с помощью MeCN (100 мл) и высушивали под вакуумом. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-50% EtOAc в DCM) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (3,30 г, 64%) в виде черного твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц) 1,41 (9H, s), 1,54-1,82 (4H, m), 1,89-2,03 (1H, m), 2,29-2,44 (1H, m), 2,54-2,64 (1H, m), 2,78-3,00 (3H, m), 3,08 (3H, s), 3,97 (3H, d), 4,21 (1H, d), 4,33 (1H, d), 5,00-5,12 (1H, m), 7,02-7,11 (2H, m), 7,52 (1H, d), 10,95 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺, [M+H]⁺ = 457,2.

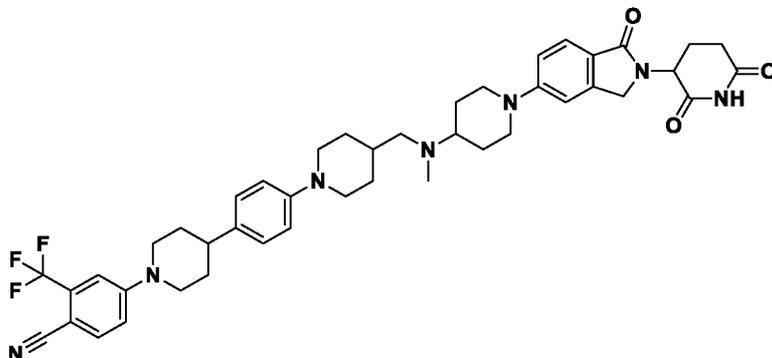
Промежуточное соединение 83f: 3-(5-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



4 М HCl в 1,4-диоксане (30 мл, 120,00 ммоль) добавляли по каплям в бутил-(1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)(метил)карбамат (3,30 г, 7,23 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем смесь разбавляли с помощью EtOAc (120 мл). Осадок собирали путем фильтрации, промывали с помощью EtOAc (300 мл) и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (2,90 г, 93%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц) 1,73-1,93 (2H, m), 2,19 (2H, d), 2,32-2,45 (1H, m), 2,58 (2H, d), 2,79-2,98 (1H, m), 3,00-3,38 (3H, m), 3,56 (3H, s), 3,95 (2H, d), 4,25 (1H, d), 4,39 (1H, d), 5,01-5,13 (1H, m), 7,29-7,42 (2H, m), 7,62 (1H, d), 10,96 (1H, s);

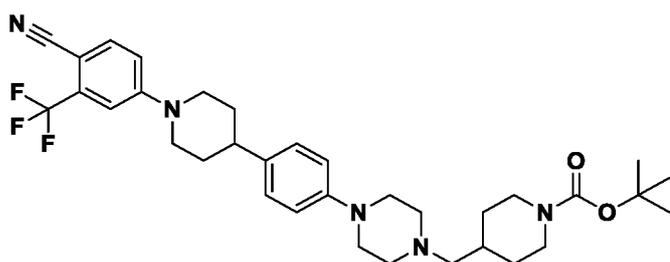
масса/заряд ES^+ , $[M+H]^+ = 357,2$.

Пример 83: 4-{4-[4-(4-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}(метил)амино]метил}пиперидин-1-ил}фенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



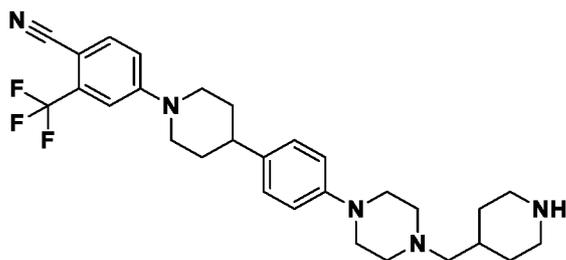
Промежуточное соединение 80a вводили в реакцию с промежуточным соединением 83f с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 2, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью HPLC (колонка A, элюент A, основная обработка A); 1H ЯМР: ($CDCl_3$) 0,85-0,90 (2H, m), 1,28-1,34 (3H, m), 1,69-1,75 (2H, m), 1,78 (2H, dd), 1,86 (3H, s), 1,97 (2H, d), 2,19 (1H, dtd), 2,33 (5H, dq), 2,57 (1H, d), 2,63-2,75 (3H, m), 2,85 (4H, tdd), 3,05 (2H, td), 3,65 (2H, d), 3,89 (2H, d), 4,01 (2H, d), 4,25 (1H, d), 4,40 (1H, d), 5,19 (1H, dd), 6,85-6,92 (3H, m), 6,98 (2H, d), 7,09 (2H, d), 7,15 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,91 (1H, s); масса/заряд ES^+ $[M+H]^+ = 782,5$.

Промежуточное соединение 84a: трет-бутил-4-((4-(4-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)фенил)-пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат

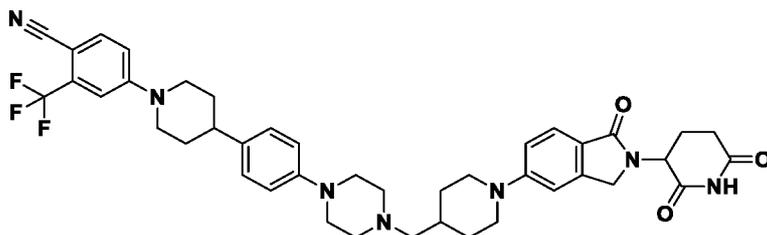


BrettPhos Pd G3 (0,222 г, 0,24 ммоль) добавляли в 4-(4-(4-бромфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)-бензонитрил (2,00 г, 4,89 ммоль), трет-бутил-4-(пиперазин-1-илметил)пиперидин-1-карбоксилат (1,524 г, 5,38 ммоль) и Cs_2CO_3 (4,78 г, 14,66 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) при к. т. в атмосфере N_2 . Полученный раствор перемешивали при $100^\circ C$ в течение 2 ч. и затем концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-8% MeOH в DCM) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (1,58 г, 53%) в виде желтого твердого вещества; масса/заряд ES^+ , $[M+H]^+ = 612$.

Промежуточное соединение 84b: 4-(4-(4-(4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-

ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил

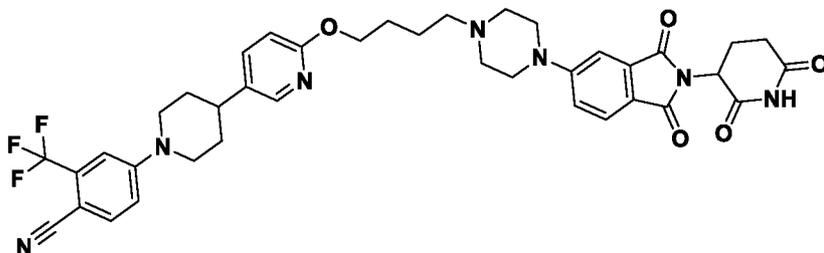
4 М HCl в 1,4-диоксане (12,26 мл, 49,04 ммоль) медленно добавляли в *tert*-бутил-4-((4-(4-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)фенил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (1,50 г, 2,45 ммоль) в DCM (50 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч., затем концентрировали. Очистка с помощью флэш-хроматографии на колонке C18-флэш (градиент: 0-100% MeCN в воде (0,1 NH₄OH)) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,950 г, 76%) в виде желтого твердого вещества; *масса/заряд* ES⁺, [M+H]⁺ = 512.

Пример 84: 4-(4-{4-[4-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}метил]пиперазин-1-ил}фенил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил

Pd-PEPSI-IPent (107 мг, 0,14 ммоль) добавляли в 4-(4-(4-(4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-ил)фенил)-пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (700 мг, 1,37 ммоль), 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)-пиперидин-2,6-дион (442 мг, 1,37 ммоль) и Cs₂CO₃ (892 мг, 2,74 ммоль) в DMF (20 мл) в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 ч. Затем смесь фильтровали через целит. Очистка с помощью флэш-хроматографии на колонке C18-флэш (градиент: 0-90% MeCN в воде (содержащей 0,5% муравьиной кислоты)) обеспечивала получение материала, который дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: колонка Xselect CSH OBD, 30 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: MeCN; скорость потока: 60 мл/мин.; градиент: от 34% В до 44% В за 7 мин.; 254 нм) с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли (71,0 мг, 7%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,19 (2H, q), 1,53-1,67 (2H, m), 1,81 (5H, t), 1,91-1,99 (1H, m), 2,20 (2H, d), 2,32-2,43 (1H, m), 2,50-2,53 (2H, m), 2,54-2,59 (2H, m), 2,60-2,62 (1H, m), 2,65-2,75 (1H, m), 2,77-2,92 (3H, m), 2,98-3,11 (6H, m), 3,87 (2H, d), 4,13-

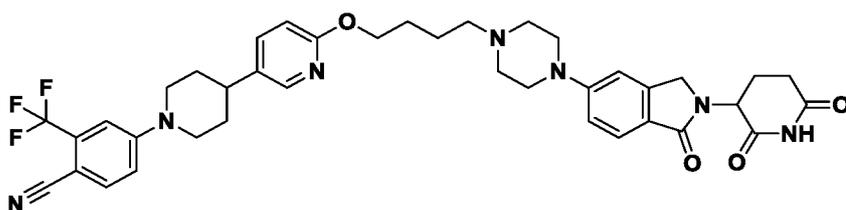
4,23 (3H, m), 4,31 (1H, d), 5,04 (1H, dd), 6,86 (2H, d), 7,05-7,09 (4H, m), 7,26 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,81 (1H, d), 10,94 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 754,4.

Пример 85: 4-{4-[6-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}бутоксипиридин-3-ил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 56f вводили в реакцию с промежуточным соединением 63e с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 2, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью HPLC (колонка А, элюент А, основная обработка А); ¹H ЯМР: (CDCl₃) 1,65-1,73 (2H, m), 1,76 (2H, dd), 1,79-1,9 (2H, m), 1,97 (2H, d), 2,08-2,18 (1H, m), 2,43-2,51 (2H, m), 2,56-2,64 (4H, m), 2,67-2,74 (1H, m), 2,76 (1H, q), 2,77-2,86 (1H, m), 2,89 (1H, dd), 3,06 (2H, td), 3,3-3,5 (4H, m), 4,03 (2H, d), 4,31 (2H, t), 4,93 (1H, dd), 6,70 (1H, d), 6,97-7,02 (1H, m), 7,05 (1H, dd), 7,16 (1H, d), 7,28 (1H, d), 7,43 (1H, dd), 7,62 (1H, d), 7,69 (1H, d), 7,95 (1H, s), 8,01 (1H, d); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 744,0.

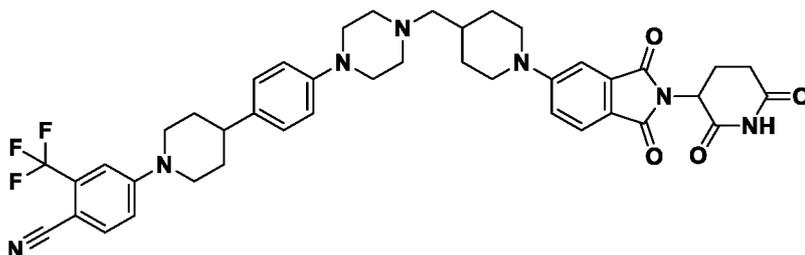
Пример 86: 4-{4-[6-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}бутоксипиридин-3-ил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 2с вводили в реакцию с промежуточным соединением 56f с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 2, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью HPLC (колонка А, элюент А, основная обработка А); ¹H ЯМР: (CDCl₃) 1,50-1,90 (6H, m), 1,97 (2H, d), 2,19 (1H, dtd), 2,32 (1H, qd), 2,47 (2H, t), 2,61 (4H, s), 2,69-2,8 (1H, m), 2,8-2,87 (1H, m), 2,91 (1H, ddd), 3,06 (2H, td), 3,29-3,36 (4H, m), 4,03 (2H, d), 4,25 (1H, d), 4,30 (2H, t), 4,41 (1H, d), 5,19 (1H, dd), 6,70 (1H, d), 6,87 (1H, d), 6,99 (2H, dt), 7,16 (1H, d), 7,42 (1H, dd), 7,62 (1H, d), 7,73 (1H, d), 7,93 (1H, s), 8,01 (1H, d); *масса/заряд* ES⁺ [M+H]⁺ = 730,5.

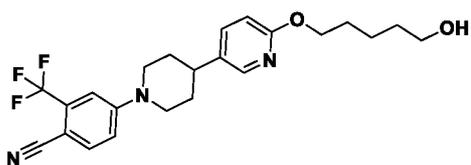
Пример 87: 4-(4-{4-[4-({1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-

изоиндол-5-ил|пиперидин-4-ил}метил)пиперазин-1-ил|фенил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



DIPEA (0,319 мл, 1,82 ммоль) добавляли в хлористоводородную соль 4-(4-(4-(4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (200 мг, 0,36 ммоль) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (101 мг, 0,36 ммоль) в DMF (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Затем смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), промывали водой (50 мл) и затем насыщ. солевым раствором (50 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью препаративной HPLC (колонка А, элюент А) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (30,0 мг, 11%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,11-1,24 (2H, m), 1,54-1,67 (2H, m), 1,77-1,89 (5H, m), 1,95-2,08 (1H, m), 2,12-2,26 (2H, m), 2,40-2,49 (2H, m), 2,52-2,63 (4H, m), 2,67-2,78 (1H, m), 2,80-2,90 (1H, m), 2,92-3,13 (8H, m), 4,05 (2H, d), 4,17 (2H, d), 5,06 (1H, dd), 6,87 (2H, d), 7,10 (2H, d), 7,20-7,30 (2H, m), 7,32 (2H, s), 7,65 (1H, d), 7,81 (1H, d), 11,07 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 768,4.

Промежуточное соединение 88а: 4-(4-(6-((5-гидроксипентил)окси)пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)-бензонитрил

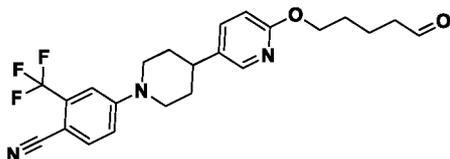


4-(4-(6-Хлорпиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (0,50 г, 1,37 ммоль), Cs₂CO₃ (1,55 г, 4,78 ммоль) и пентан-1,5-диол (0,72 мл, 6,83 ммоль) растворяли в толуоле (15 мл) и дегазировали с помощью N₂. Затем добавляли Rockphos Pd G3 (0,057 г, 0,07 ммоль) и смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч.

Затем смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл), промывали водой (100 мл) и затем насыщ. солевым раствором (100 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-100% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,375 г, 64%) в виде бледно-желтого масла; ¹H ЯМР (CDCl₃) 1,28 (1H, t), 1,53 (1H, s), 1,55-1,58 (1H, m), 1,61-1,7 (2H, m), 1,7-1,86 (4H, m), 1,92-2 (2H, m), 2,75

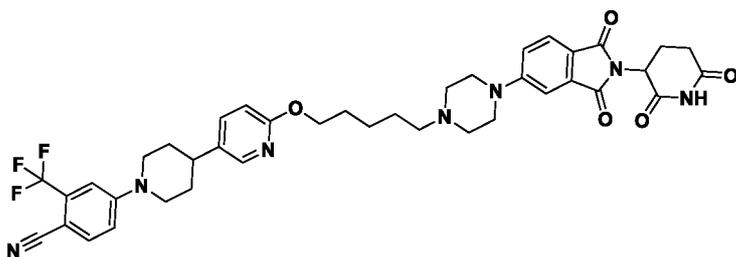
(1H, tt), 3,06 (2H, td), 3,62-3,75 (2H, m), 4,03 (2H, d), 4,28 (2H, t), 6,69 (1H, d), 6,99 (1H, dd), 7,16 (1H, d), 7,42 (1H, dd), 7,62 (1H, d), 8,01 (1H, d); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ 433,6.

Промежуточное соединение 88b: 4-(4-(6-((5-оксопентил)окси)пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



Периодинан Десса-Мартина (205 мг, 0,48 ммоль) добавляли в 4-(4-(6-((5-гидроксипентил)окси)пиридин-3-ил)-пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (190 мг, 0,44 ммоль) в DCM (5 мл) при к. т. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем смесь разбавляли с помощью DCM (15 мл) и выливали в смесь насыщ. NaHCO₃ (25 мл) и раствора тиосульфата натрия (25 мл). Полученную суспензию энергично перемешивали в течение 10 мин. и слои разделяли. Органический раствор высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, 100%) в виде желтой сухой пленки, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; ¹H ЯМР (CDCl₃) 1,75 (2H, td), 1,8-1,83 (3H, m), 1,98 (2H, d), 2,52 (2H, td), 2,75 (1H, ddt), 3,06 (2H, td), 3,93-4,09 (2H, m), 4,19-4,35 (2H, m), 6,69 (1H, d), 7,00 (1H, dd), 7,16 (1H, d), 7,42 (1H, dd), 7,62 (1H, d), 7,96-8,03 (2H, m), 9,79 (1H, t); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ 432,2.

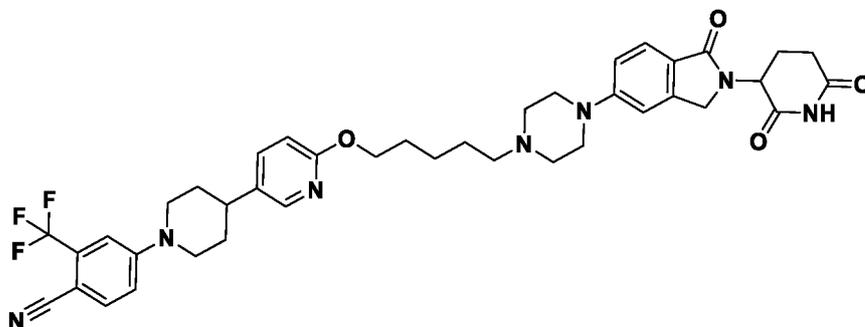
Пример 88: 4-(4-{6-[5-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}пентил)окси]пиридин-3-ил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 63e вводили в реакцию с промежуточным соединением 88b с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 2, с получением указанного в заголовке соединения (в виде формиатной соли) после очистки с помощью HPLC (колонка А, элюент А). ¹H ЯМР: (CDCl₃) 1,51 (2H, p), 1,65-1,76 (3H, m), 1,76-1,86 (3H, m), 1,97 (2H, d), 2,14 (1H, ddq), 2,62-2,71 (2H, m), 2,71-2,74 (1H, m), 2,77 (1H, dd), 2,8-2,86 (1H, m), 2,89 (5H, dt), 3,06 (2H, td), 3,53-3,58 (4H, m), 3,71 (1H, s), 4,03 (2H, d), 4,27 (2H, t), 4,94 (1H, dd), 6,71 (1H, s), 7,00 (1H, dd), 7,07 (1H, dd), 7,16 (1H, d),

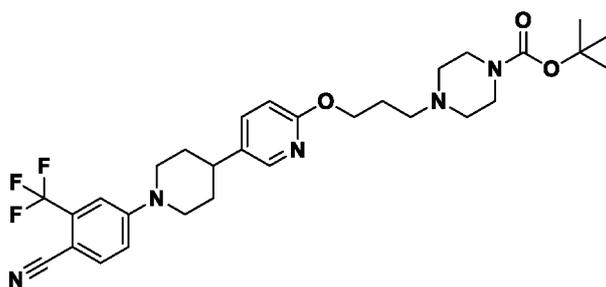
7,30 (1H, d), 7,43 (1H, dd), 7,62 (1H, d), 7,72 (1H, d), 8,01 (1H, d), 8,16 (2H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 758,5.

Пример 89: 4-(4-{6-[5-(4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}пентил)окси]пиридин-3-ил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 2с вводили в реакцию с промежуточным соединением 88b с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 2, с получением указанного в заголовке соединения (в виде формиатной соли) после очистки с помощью HPLC (колонка А, элюент А). ¹H ЯМР: (CDCl₃) 1,53 (2H, p), 1,7-1,79 (2H, m), 1,82 (4H, dd), 1,97 (2H, d), 2,21 (1H, dtt), 2,34 (1H, qd), 2,74 (1H, dt), 2,78-2,88 (3H, m), 2,92 (1H, ddd), 3,08 (6H, dd), 3,54-3,59 (4H, m), 4,03 (2H, d), 4,25-4,3 (3H, m), 4,43 (1H, d), 5,20 (1H, dd), 6,70 (1H, d), 6,90 (1H, d), 7,00 (2H, dd), 7,16 (1H, d), 7,43 (1H, dd), 7,62 (1H, d), 7,76 (1H, d), 8,01 (2H, d), 8,16 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 743,9.

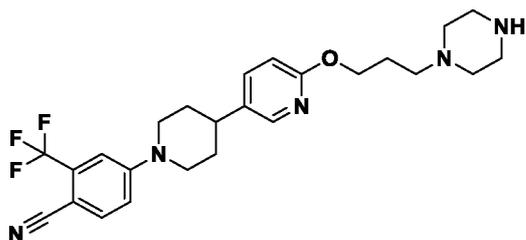
Промежуточное соединение 90а: трет-бутил-4-(3-((5-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)окси)пропил)пиперазин-1-карбоксилат



4-(4-(6-Хлорпиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (промежуточное соединение 56d) (0,500 г, 1,37 ммоль), Cs₂CO₃ (1,56 г, 4,78 ммоль) и трет-бутил-4-(3-гидроксипропил)пиперазин-1-карбоксилат (0,835 г, 3,42 ммоль) растворяли в толуоле (15 мл) и дегазировали с помощью N₂. Добавляли Rockphos Pd G3 (0,057 г, 0,07 ммоль) и смесь затем нагревали при 90°C в течение 18 ч. Затем смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл), промывали водой (100 мл) и затем насыщ. соевым раствором (100 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с

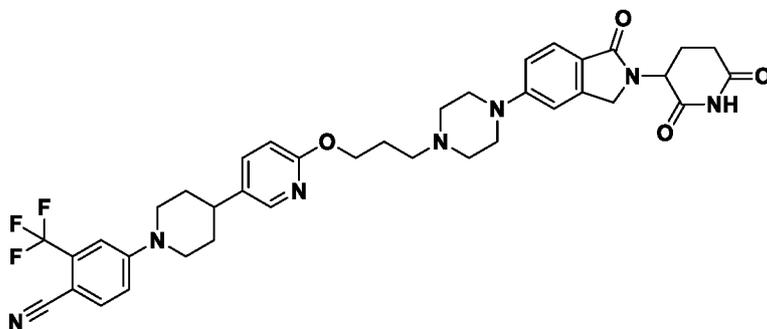
помощью FSC (градиент: 0-100% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,285 г, 36%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (CDCl_3) 1,46 (9H, s), 1,76 (2H, qd), 1,92-1,99 (4H, m), 2,31-2,45 (4H, m), 2,46-2,55 (2H, m), 2,75 (1H, tt), 3,06 (2H, td), 3,37-3,46 (4H, m), 4,03 (2H, d), 4,32 (2H, t), 6,69 (1H, d), 6,93-7,02 (1H, m), 7,16 (1H, d), 7,42 (1H, dd), 7,62 (1H, d), 8,01 (1H, d); *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 574,0.

Промежуточное соединение 90b: 4-(4-(6-(3-(пиперазин-1-ил)пропокси)пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



4 M HCl в 1,4-диоксане (1,24 мл, 4,97 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-4-(3-((5-(1-(4-циано-3-(трифторметил)-фенил)пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)окси)пропил)пиперазин-1-карбоксилат (285 мг, 0,50 ммоль) в DCM (25 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Концентрирование при пониженном давлении затем обеспечивало получение указанного в заголовке соединения в виде бис-хлористоводородной соли (255 мг, 101%) в виде белого твердого вещества, которое применяли непосредственно на следующей стадии; ^1H ЯМР (CDCl_3) 1,76 (3H, qd), 1,97 (4H, d), 2,61 (2H, s), 2,72-2,78 (5H, m), 3,00-3,11 (2H, m), 3,15-3,22 (4H, m), 4,03 (2H, d), 4,32 (2H, t), 6,68 (1H, d), 7,00 (1H, dd), 7,16 (1H, d), 7,42 (1H, dd), 7,62 (1H, d), 8,00 (1H, d), 9,62 (1H, s); *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 474,3.

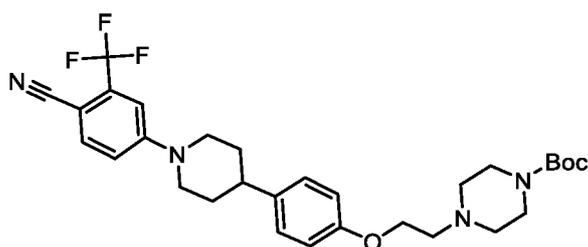
Пример 90: 4-{4-[6-(3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}пропокси)пиридин-3-ил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



Cs_2CO_3 (466 мг, 1,43 ммоль) и Pd-PEPPSI I-pent (18,89 мг, 0,02 ммоль) добавляли одной порцией в дегазированный раствор 4-(4-(6-(3-(пиперазин-1-ил)пропокси)пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)-бензонитрила (226 мг, 0,48 ммоль) и 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (154 мг, 0,48 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) в

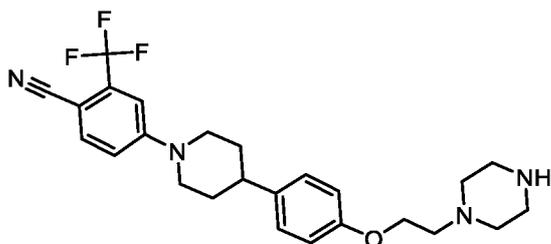
атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч. Затем смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью DCM (50 мл), промывали с помощью 5% AcOH в воде (50 мл), затем водой (50 мл), затем высушивали (MgSO₄) и концентрировали. Проводили очистку с помощью препаративной HPLC (колонка A, элюент A). Фракции, содержащие требуемое соединение, объединяли, разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 × 100 мл). Объединенные органические растворы промывали солевым раствором (100 мл), высушивали (MgSO₄) и концентрировали. Дополнительная очистка с помощью препаративной HPLC (колонка A, элюент A) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли (4,00 мг, 1%) в виде бесцветной камеди. ¹H ЯМР: (CDCl₃) 1,76 (2H, qd), 1,98 (2H, d), 2,07 (2H, dt), 2,20 (1H, dtd), 2,33 (1H, qd), 2,73 (3H, dd), 2,77-2,81 (4H, m), 2,82-2,9 (2H, m), 2,93 (1H, dd), 2,98 (1H, s), 3,06 (3H, td), 3,34-3,45 (4H, m), 4,03 (2H, d), 4,26 (1H, d), 4,35 (2H, t), 4,42 (1H, d), 5,19 (1H, dd), 6,71 (1H, d), 6,88 (1H, d), 6,99 (2H, dd), 7,16 (1H, d), 7,43 (1H, dd), 7,62 (1H, d), 7,74 (1H, d), 8,01 (1H, d); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 716,5.

Промежуточное соединение 91a: трет-бутил-4-(2-(4-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)фенокси)-этил)пиперазин-1-карбоксилат



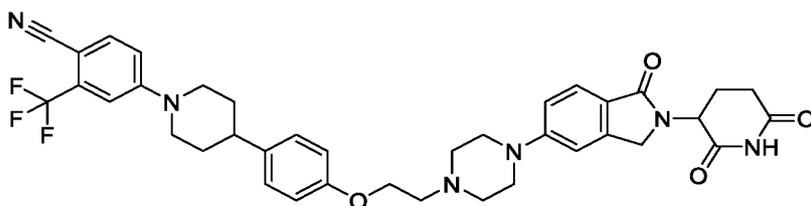
RockPhos Pd G3 (0,102 г, 0,12 ммоль) добавляли в 4-(4-(4-бромфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)-бензонитрил (1,00 г, 2,44 ммоль), трет-бутил-4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбоксилат (0,844 г, 3,67 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,59 г, 4,89 ммоль) в толуоле (20 мл) в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C, затем концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-70% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,80 г, 59%) в виде желтого масла, которое затвердевало при отстаивании; *масса/заряд* ES⁺, [M+H]⁺ = 559.

Промежуточное соединение 91b: 4-(4-(4-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)-бензонитрил



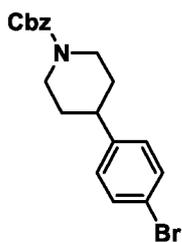
4 М HCl в диоксане (10 мл, 40,00 ммоль) добавляли в *tert*-бутил-4-(2-(4-(1-(4-циано-3-(трифторметил)-фенил)пиперидин-4-ил)фенокси)этил)пиперазин-1-карбоксилат (750 мг, 1,34 ммоль) в DCM (20 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (предполагаемый выход 100%); *масса/заряд* ES⁺, [M+H]⁺ = 459.

Пример 91: 4-{4-[4-(2-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}этокси)фенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



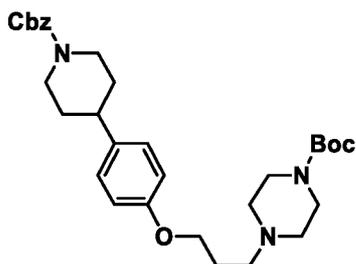
Pd-PEPSSI-IPent (4,32 мг, 5,45 мкмоль) добавляли в 4-(4-(4-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (50 мг, 0,11 ммоль), 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (35,2 мг, 0,11 ммоль) и Cs₂CO₃ (107 мг, 0,33 ммоль) в DMF (3 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Полученный раствор перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Затем смесь разбавляли с помощью EtOAc (10 мл), промывали водой (10 мл × 3) затем насыщ. соевым раствором (10 мл × 2), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью препаративной HPLC (колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 30 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃+0,1% NH₃.H₂O), подвижная фаза В: MeCN) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (11 мг, 14%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,63 (2H, qd), 1,85 (2H, d), 1,92-2,00 (1H, m), 2,35-2,40 (1H, m), 2,56 (1H, s), 2,60-2,67 (3H, m), 2,71-2,81 (3H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 3,05 (2H, t), 3,33 (5H, s), 4,10 (2H, t), 4,14-4,26 (3H, m), 4,33 (1H, d), 5,05 (1H, dd), 6,89 (2H, d), 7,07 (2H, d), 7,17 (2H, d), 7,28 (1H, dd), 7,33 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,82 (1H, d), 10,95 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 701,3.

Промежуточное соединение 92а: бензил-4-(4-бромфенил)пиперидин-1-карбоксилат



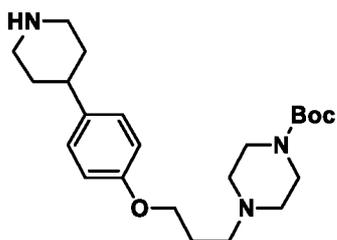
Бензилхлорформат (4,26 г, 24,99 ммоль) добавляли по каплям в 4-(4-бромфенил)пиперидин (5,00 г, 20,82 ммоль) и DIPEA (10,91 мл, 62,46 ммоль) в DCM (100 мл) при 0°C в течение 5 мин. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Затем смесь разбавляли с помощью DCM (100 мл), промывали водой (200 мл × 2), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-50% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (5,50 г, 71%) в виде желтого масла, которое затвердевало при отстаивании; ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) 1,37-1,72 (2H, m), 1,84 (2H, d), 2,54-2,75 (1H, m), 2,90 (2H, t), 4,34 (2H, br), 5,18 (2H, s), 7,04-7,24 (2H, m), 7,26-7,61 (7H, m); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 374.

Промежуточное соединение 92b: трет-бутил-4-(3-(4-(1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)фенокси)пропил)пиперазин-1-карбоксилат



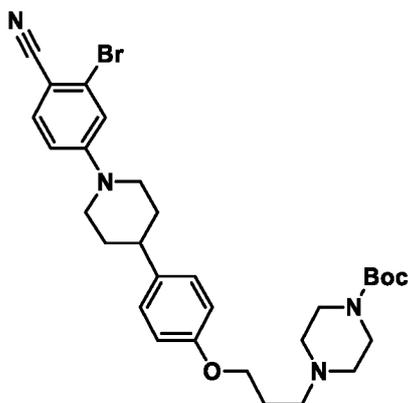
RockPhos Pd G3 (0,336 г, 0,40 ммоль) добавляли в бензил-4-(4-бромфенил)пиперидин-1-карбоксилат (3,00 г, 8,02 ммоль), трет-бутил-4-(3-гидроксипропил)пиперазин-1-карбоксилат (1,96 г, 8,02 ммоль) и Cs₂CO₃ (5,22 г, 16,03 ммоль) в толуоле (60 мл) в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи и затем концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-70% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (2,30 г, 53%) в виде желтого масла, которое затвердевало при отстаивании; *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 538.

Промежуточное соединение 92c: трет-бутил-4-(3-(4-(пиперидин-4-ил)фенокси)пропил)пиперазин-1-карбоксилат



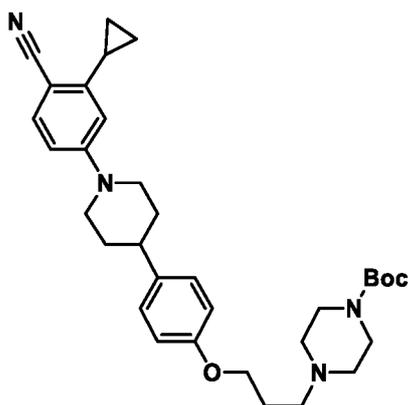
трет-Бутил-4-(3-(4-(1-((бензилокси)карбонил)пиперидин-4-ил)фенокси)пропил)пиперазин-1-карбоксилат (2,800 г, 5,21 ммоль) и Pd(OH)₂ (0,366 г, 0,26 ммоль) в EtOAc (50 мл) перемешивали в атмосфере H₂ (с помощью баллона) при к. т. в течение 15 ч. Затем смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (1,80 г, 86%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) 1,48 (9H, s), 1,66-2,07 (6H, m), 2,41-2,43 (4H, m), 2,49-2,63 (2H, m), 2,58-2,84 (2H, m), 2,82-2,34 (1H, m), 3,30 (2H, d), 3,44-3,46 (4H, m), 3,51 (3H, s), 4,02 (2H, t), 6,82-6,92 (2H, m), 7,15 (2H, d) *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 404.

Промежуточное соединение 92d: *трет*-бутил-4-(3-(4-(1-(3-бром-4-цианофенил)пиперидин-4-ил)фенокси)пропил)-пиперазин-1-карбоксилат



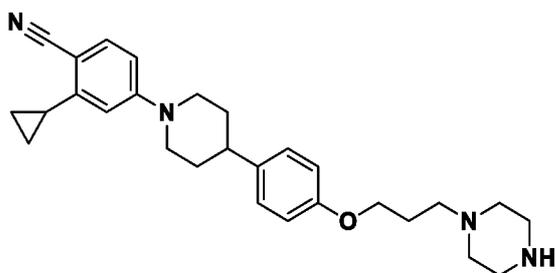
Cs₂CO₃ (1,45 г, 4,46 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-4-(3-(4-(пиперидин-4-ил)фенокси)пропил)пиперазин-1-карбоксилат (0,9 г, 2,23 ммоль) и 2-бром-4-фторбензонитрил (0,446 г, 2,23 ммоль) в DMF (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 ч. Затем смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл), промывали водой (100 мл), затем насыщ. соевым раствором (100 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-50% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,850 г, 65%) в виде желтого масла, которое затвердевало при отстаивании; *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 583.

Промежуточное соединение 92e: *трет*-бутил-4-(3-(4-(1-(4-циано-3-циклопропилфенил)пиперидин-4-ил)фенокси)пропил)-пиперазин-1-карбоксилат



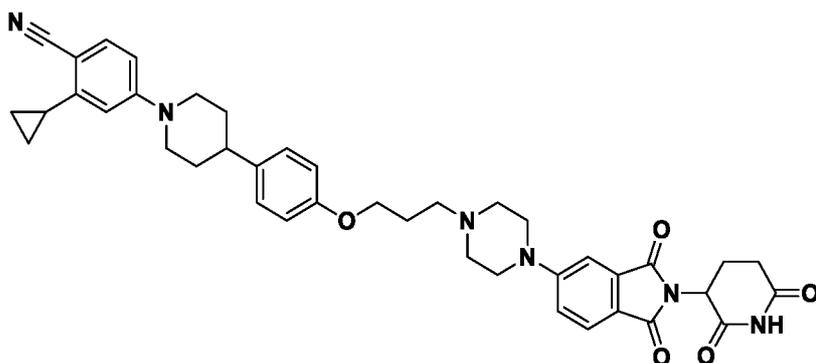
$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (50,2 мг, 0,07 ммоль) добавляли в смесь *tert*-бутил-4-(3-(4-(1-(3-бром-4-цианофенил)-пиперидин-4-ил)фенокси)пропил)пиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 0,69 ммоль), 2-циклопропил-4,4,5,5-тетра-метил-1,3,2-диоксаборолана (173 мг, 1,03 ммоль) и K_3PO_4 (291 мг, 1,37 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 15 ч. Затем смесь концентрировали и остаток растворяли в EtOAc (50 мл). Данный раствор промывали водой (50 мл), затем насыщ. соевым раствором (50 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-50% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (280 мг, 75%) в виде желтого твердого вещества; *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+ = 567$.

Промежуточное соединение 92f: 2-циклопропил-4-(4-(4-(3-(пиперазин-1-ил)пропокси)фенил)пиперидин-1-ил)бензонитрил



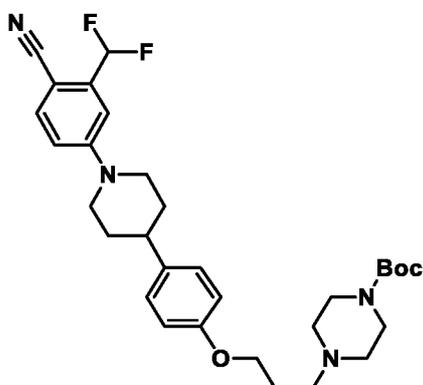
4 М HCl в 1,4-диоксане (3,86 мл, 15,42 ммоль) добавляли в *tert*-бутил-4-(3-(4-(1-(4-циано-3-циклопропил-фенил)пиперидин-4-ил)фенокси)пропил)пиперазин-1-карбоксилат (280 мг, 0,51 ммоль) в DCM (20 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворитель затем удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 89%) в виде желтого твердого вещества; *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 445$.

Пример 92: 2-циклопропил-4-{4-[4-(3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}пропокси)фенил]пиперидин-1-ил}бензонитрил



Промежуточное соединение 63с вводили в реакцию с промежуточным соединением 92f с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 87, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью HPLC (колонка А, элюент А). ^1H ЯМР: 0,79-0,88 (2H, m), 0,98-1,08 (2H, m), 1,53-1,66 (2H, m), 1,81 (2H, d), 1,86-1,93 (2H, m), 1,98-2,12 (2H, m), 2,46 (3H, m), 2,51-2,70 (7H, m), 2,70-2,80 (1H, m), 2,88 (3H, t), 3,41-3,45 (4H, m), 3,95-4,06 (4H, m), 5,07 (1H, dd), 6,46 (1H, d), 6,81-6,90 (3H, m), 7,11-7,18 (2H, m), 7,26 (1H, dd), 7,34 (1H, d), 7,47 (1H, d), 7,68 (1H, d), 11,08 (1H, s); *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 701,4$.

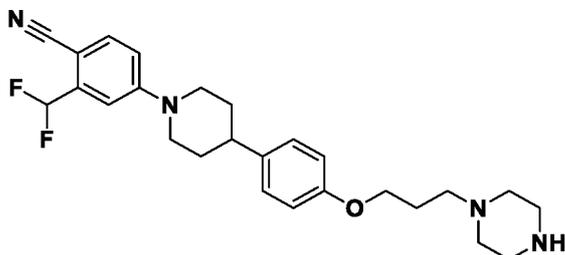
Промежуточное соединение 93а: *трет*-бутил-4-(3-(4-(1-(4-циано-3-(дифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)фенокси)-пропил)пиперазин-1-карбоксилат



Бис(добензилиденацетон)палладий (39,4 мг, 0,07 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-4-(3-(4-(1-(3-бром-4-цианофенил)пиперидин-4-ил)фенокси)пропил)пиперазин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 92d) (400 мг, 0,69 ммоль), (оксиди-2,1-фенилен)бис(дифенилфосфин) (73,8 мг, 0,14 ммоль) и (1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазолидин-2-ил)(дифторметил)серебро (377 мг, 0,69 ммоль) в толуоле (10 мл) в атмосфере N_2 . Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Затем смесь концентрировали и разбавляли с помощью EtOAc (50 мл). Данный раствор затем промывали водой (50 мл \times 2) и насыщ. соевым раствором (50 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-50% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения

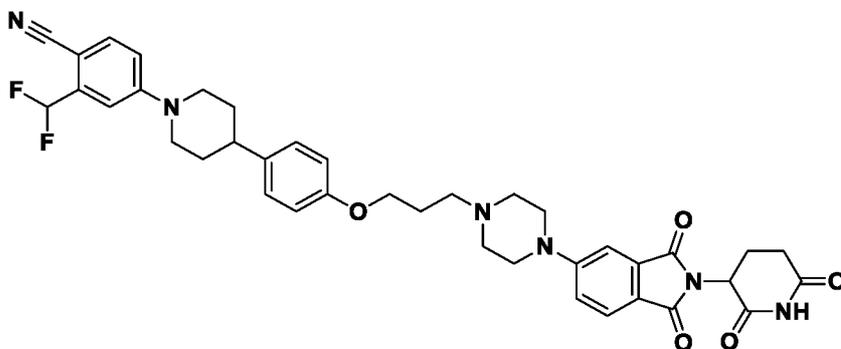
(311 мг, 82%) в виде желтого масла, которое затвердевало при отстаивании; *масса/заряд*: $ES^+ [M+H]^+ = 555$.

Промежуточное соединение 93b: 2-(дифторметил)-4-(4-(4-(3-(пиперазин-1-ил)пропокси)фенил)пиперидин-1-ил)бензонитрил



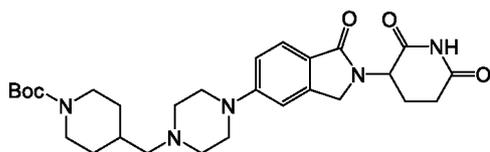
4 М HCl в 1,4-диоксане (2,70 мл, 10,82 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-4-(3-(4-(1-(4-циано-3-(дифторметил)-фенил)пиперидин-4-ил)фенокси)пропил)пиперазин-1-карбоксилат (300 мг, 0,54 ммоль) в DCM (10 мл) при к. т. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Растворитель затем удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде хлористоводородной соли (253 мг, 95%) в виде желтого твердого вещества; *масса/заряд*: $ES^+ [M+H]^+ = 455$.

Пример 93: 2-(дифторметил)-4-{4-[4-(3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}пропокси)фенил]пиперидин-1-ил}бензонитрил



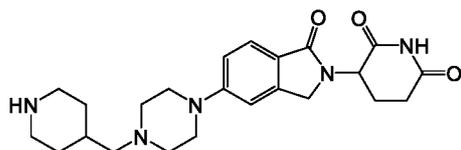
Промежуточное соединение 63с вводили в реакцию с промежуточным соединением 93b с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 87, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью HPLC (колонка А, элюент А). 1H ЯМР: 1,55-1,69 (2H, m), 1,80-1,95 (4H, m), 1,98-2,05 (1H, m), 2,46 (2H, d), 2,51-2,63 (3H, m), 2,65 (1H, m), 2,77 (1H, d), 2,88 (1H, dd), 3,01 (2H, t), 3,30 (2H, m), 3,44 (4H, s), 3,99 (2H, t), 4,11 (2H, d), 5,07 (1H, dd), 6,86 (2H, d), 6,90-7,21 (4H, m), 7,22-7,41 (3H, m), 7,69 (2H, dd), 11,08 (1H, s); ^{19}F ЯМР: (376 МГц) -110,7; *масса/заряд*: $ES^+ [M+H]^+ = 711,4$.

Промежуточное соединение 94а: трет-бутил-4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат



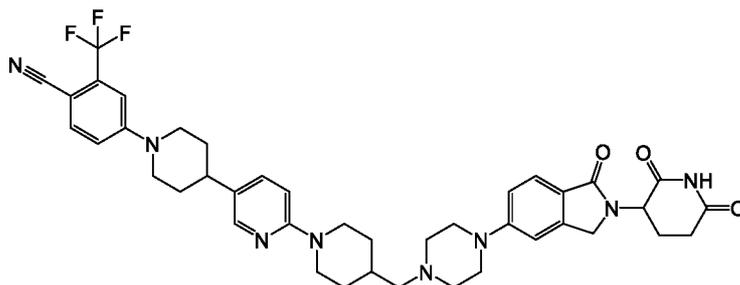
Ацетат натрия (0,675 г, 8,22 ммоль) добавляли одной порцией к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (0,643 г, 3,02 ммоль) и хлористоводородной соли 3-(1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (1,00 г, 2,74 ммоль) в DCM (100 мл) при к. т. в атмосфере воздуха. Полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч. при к. т. и затем добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,871 г, 4,11 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем смесь разбавляли водой (20 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщ. раствором NaHCO_3 (20 мл) и насыщ. солевым раствором (20 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,44 г, 100%), которое применяли непосредственно на следующей стадии; *масса/заряд*: ES^+ [M-H]⁻ 524,2.

Промежуточное соединение 94b: 3-(1-оксо-5-(4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



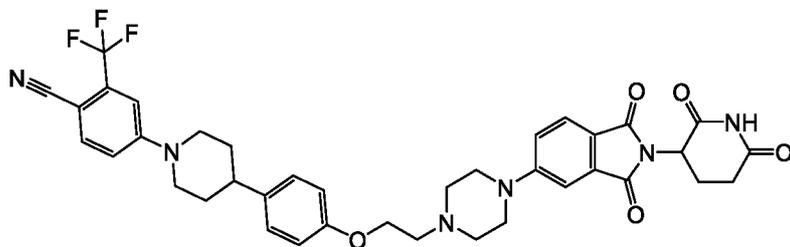
HCl (4 M в 1,4-диоксане) (6,85 мл, 27,40 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-4-((4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (1,44 г, 2,74 ммоль) в DCM (25 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Концентрирование при пониженном давлении обеспечивало получение указанного в заголовке соединения в виде соли бис-HCl (1,40 г, 103%) в виде белого твердого вещества, которое применяли непосредственно на следующей стадии; *масса/заряд*: ES^+ [M-H]⁺ 426,0.

Пример 94: 4-[4-(6-{4-[4-{2-[(3R)-2,6-диоксопиперидин-3-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-пиперазин-1-ил)метил]пиперидин-1-ил}пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил



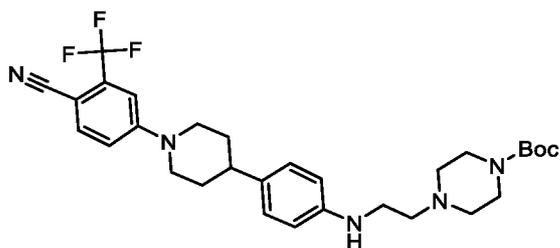
Безводный DMF (5 мл) добавляли в смесь 4-(4-(6-хлорпиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (промежуточное соединение 56d) (143 мг, 0,39 ммоль), хлористоводородной соли 3-(1-оксо-5-(4-(пиперидин-4-илметил)пиперазин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола (150 мг, 0,32 ммоль), RuPhos (15,15 мг, 0,03 ммоль), RuPhos Pd G3 (27,2 мг, 0,03 ммоль) и *трет*-бутоксид натрия (109 мг, 1,14 ммоль). Данную смесь дегазировали в атмосфере N₂ и перемешивали при 70°C в течение 1 ч. После охлаждения смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и гасили с помощью 5% AcOH в воде (20 мл). Органические вещества разделяли, промывали насыщ. раствором NaHCO₃ (50 мл) и соевым раствором (50 мл), затем высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Препаративная HPLC (колонка A, элюент A, основная обработка A) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (15,0 мг, 6%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР: (CDCl₃) 1,30-1,45 (2H, m), 1,68-1,8 (3H, m), 1,85-1,99 (4H, m), 2,15-2,24 (1H, m), 2,27 (2H, d), 2,3-2,4 (1H, m), 2,53-2,64 (4H, m), 2,69 (1H, t), 2,76-2,87 (3H, m), 2,91 (1H, d), 3,05 (2H, t), 3,26-3,37 (4H, m), 4,01 (2H, d), 4,25 (3H, d), 4,41 (1H, d), 5,19 (1H, dd), 6,64 (1H, d), 6,88 (1H, s), 6,99 (2H, dd), 7,16 (1H, d), 7,31 (1H, dd), 7,62 (1H, d), 7,73 (1H, d), 7,84 (1H, s), 8,06 (1H, d); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 755,0.

Пример 95: 4-{4-[4-(2-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}этокси)фенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил

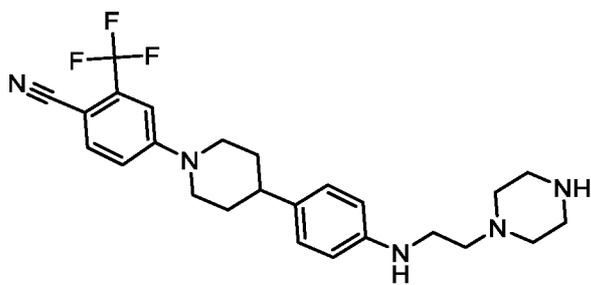


Промежуточное соединение 63с вводили в реакцию с промежуточным соединением 91b с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 87, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью HPLC (колонка: колонка Sunfire prep C18, 30 * 150, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: MeCN; скорость потока: 60 мл/мин.; градиент: от 30 В до 50 В за 7 мин.; 254/220 нм; RT1: 6,62). ¹H ЯМР: (300 МГц) 1,55-1,75 (2H, m), 1,83 (2H, d), 1,93-2,05 (2H, m), 2,51-2,64 (5H, m), 2,69-2,77 (3H, m), 2,78-2,96 (1H, m), 3,03 (2H, t), 3,37-3,48 (4H, m), 4,08 (2H, t), 4,16 (2H, d), 5,05 (1H, dd), 6,88 (2H, d), 7,15 (2H, d), 7,25 (2H, d), 7,32 (2H, d), 7,66 (1H, d), 7,80 (1H, d), 11,06 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 715,4.

Промежуточное соединение 96а: трет-бутил-4-(2-((4-(1-(4-циано-3-

(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)фенил)амино)этил)пиперазин-1-карбоксилат

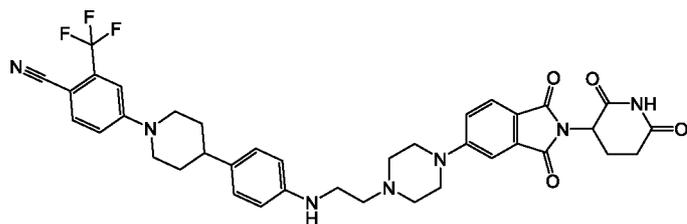
Brettphos Pd G3 (0,222 г, 0,24 ммоль) добавляли в 4-(4-(4-бромфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)-бензонитрил (1,00 г, 2,44 ммоль), *трет*-бутил-4-(2-аминоэтил)пиперазин-1-карбоксилат (0,62 г, 2,69 ммоль) и Cs₂CO₃ (2,39 г, 7,33 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 ч. в атмосфере N₂. Затем смесь разбавляли с помощью EtOAc (75 мл) и промывали насыщ. соевым раствором (50 мл × 3). Органический раствор высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 30-50% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (1,12 г, 82%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц) 0,84 (1H, q), 1,39 (9H, s), 1,57 (2H, td), 1,81 (2H, d), 2,35-2,67 (4H, m), 2,46 (1H, s), 2,65 (1H, t), 2,95-3,15 (4H, m), 3,29 (2H, s), 4,15 (2H, d), 5,20 (1H, t), 6,51 (2H, d), 6,95 (2H, d), 7,25 (1H, dd), 7,31 (1H, d), 7,80 (1H, d); *масса/заряд* ES⁺, [M+H]⁺ = 558.

Промежуточное соединение 96b: 4-(4-(4-(2-(пиперазин-1-ил)этокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)-бензонитрил

трет-Бутил-4-(2-((4-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)фенил)амино)этил)пиперазин-1-карбоксилат (200 мг, 0,36 ммоль) добавляли в 4 М раствор HCl в 1,4-диоксане (1,00 мл, 4,00 ммоль) в MeOH (2 мл) при к. т. в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (159 мг, 97%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц) 1,61 (2H, dd), 1,82 (2H, d), 2,69 (1H, d), 3,03 (2H, t), 3,32 (2H, d), 3,52-3,54 (10H, m), 4,16 (2H, d), 6,71 (2H, d), 7,06 (2H, d), 7,26 (1H, d), 7,31 (1H, d), 7,81 (1H, d), 9,76 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺, [M+H]⁺ = 458.

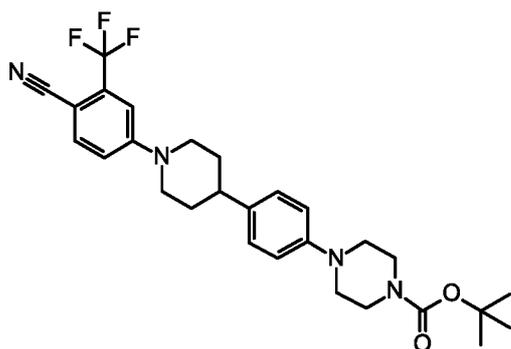
Пример 96: 4-(4-{4-[(2-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-

изоиндол-5-ил|пиперазин-1-ил}этил)амино|фенил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 63с вводили в реакцию с промежуточным соединением 96b с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 87, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью HPLC (колонка В, элюент А); ^1H ЯМР: 1,51-1,65 (2H, m), 1,81 (2H, d), 1,95-2,07 (1H, m), 2,52-2,70 (8H, m), 2,88 (1H, ddd), 3,02 (2H, t), 3,14 (2H, t), 3,46 (4H, t), 4,15 (2H, d), 5,07 (1H, dd), 6,54 (2H, d), 6,96 (2H, d), 7,26 (2H, dt), 7,33 (2H, dd), 7,68 (1H, d), 7,80 (1H, d), 11,07 (1H, s); 2 протоны под растворителем пик; *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 714,4$.

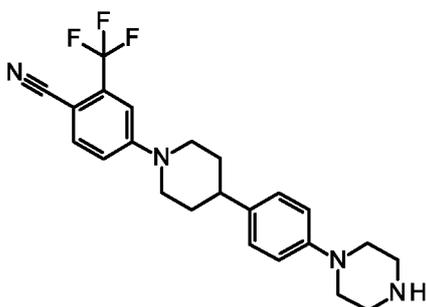
Промежуточное соединение 97а: трет-бутил-4-(4-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат



4-(4-(4-Бромфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (0,573 г, 1,40 ммоль), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (1 экв.), *трет*-бутоксид натрия (0,404 г, 4,20 ммоль), RuPhos Pd G3 (0,117 г, 0,14 ммоль), RuPhos (0,065 г, 0,14 ммоль) и безводный THF (14 мл) добавляли в пробирку для микроволновой обработки. Смесь дегазировали, пробирку заполняли с помощью N_2 и смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. После охлаждения и концентрирования до сухого состояния добавляли воду (10 мл). Данную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические растворы высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: от гексанов до 100% EtOAc) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,614 г, 85%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) 1,49 (9H, s), 1,70-1,85 (2H, m), 1,96-2,03 (2H, m), 2,65-2,80 (1H, m), 3,01-3,20 (6H, m), 3,48-3,77 (4H, m), 4,03 (2H, br d), 6,84-6,97 (2H, m), 7,00 (1H, dd), 7,10-7,19 (3H, m), 7,62 (1H, d); *масса/заряд*:

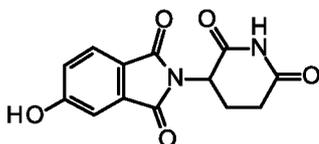
ES⁺, [M+H]⁺ = 515.

Промежуточное соединение 97b: 4-(4-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



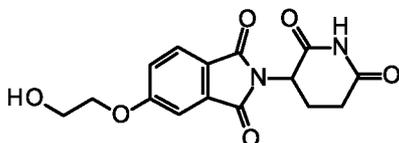
4-*трет*-Бутил-4-(4-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (1,71 г, 3,32 ммоль) растворяли в DCM (8 мл) и TFA (4 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. После концентрирования добавляли DCM (20 мл) и смесь промывали с помощью насыщ. NaHCO₃ (2 × 5 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (1,37 г, 99%) в виде сухой пленки; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) 1,77 (2H, qd), 1,98 (2H, br d), 2,73 (2H, tt), 3,01-3,14 (6H, m), 3,20 (4H, dd), 4,03 (2H, br d), 6,90 (2H, d), 7,00 (1H, dd), 7,10-7,19 (3H, m), 7,62 (1H, d); *масса/заряд*: ES⁺, [M+H]⁺ = 415.

Промежуточное соединение 97с: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-гидроксиизоиндолин-1,3-дион



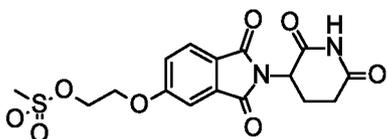
NaOAc (0,50 г, 6,09 ммоль) добавляли в 5-гидроксиизобензофуран-1,3-дион (0,50 г, 3,05 ммоль) и 3-аминопиперидин-2,6-дион (0,39 г, 3,05 ммоль) в AcOH (3 мл) при к. т. Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 3 ч., затем при к. т. в течение ночи. Осадок затем собирали путем фильтрации, промывали с помощью воды (10 мл) и Et₂O (10 мл) и высушивали при 50°C с получением указанного в заголовке соединения (0,60 г, 72%); ¹H ЯМР (500MHz) 2,08 (1H, dtd), 2,53-2,70 (2H, m), 2,90 (1H, ddd), 5,17 (1H, dd), 7,66-7,79 (1H, m), 7,86 (1H, dd), 8,02 (1H, dd), 11,21(1H,s); *масса/заряд*: ES⁺, [M+H]⁺ = 275.

Промежуточное соединение 97d: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-гидроксиэтокси)изоиндолин-1,3-дион



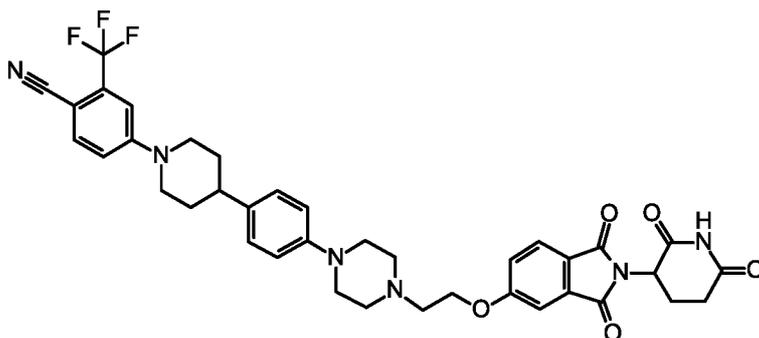
DMF (0,5 мл) добавляли в смесь 2-бромэтан-1-ола (114 мг, 0,91 ммоль), K_2CO_3 (139 мг, 1,00 ммоль) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-гидроксиизоиндолин-1,3-диона (250 мг, 0,91 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при 50°C в течение 5 ч., затем концентрировали. Добавляли воду (10 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические растворы высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: от гексанов до EtOAc) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (34 мг, 12%); 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 1,63-1,74 (1H, m), 2,13-2,20 (1H, m), 2,75-2,87 (2H, m), 4,01-4,09 (2H, m), 4,22 (2H, br d), 4,97 (1H, br dd), 7,25 (1H, d), 7,38 (1H, s), 7,81 (1H, br d), 8,02 (1H, s); *масса/заряд*: ES^+ , $[M+H]^+ = 319$.

Промежуточное соединение 97e: 2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)этилметансульфонат



Et_3N (0,030 мл, 0,21 ммоль) добавляли в смесь метансульфонового ангидрида (22,33 мг, 0,13 ммоль) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(2-гидроксиэтокси)изоиндолин-1,3-диона (34 мг, 0,11 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (1 мл) при 0°C, затем перемешивали при к. т. в течение ночи. Затем смесь разбавляли с помощью DCM (10 мл), промывали водой (10 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: от гексанов до EtOAc) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (15 мг, 35%); 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 2,14-2,20 (1H, m), 2,72-2,93 (3H, m), 3,11 (3H, s), 4,37-4,43 (2H, m), 4,59-4,66 (2H, m), 4,97 (1H, dd), 7,19-7,25 (1H, m), 7,37 (1H, d), 7,82 (1H, d), 8,11-8,25 (1H, m); *масса/заряд*: ES^+ , $[M+H]^+ = 397$.

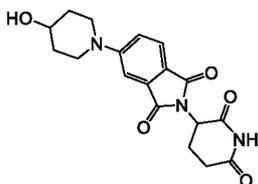
Пример 97: 4-(4-{4-[4-(2-{2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}окси)этил]пиперазин-1-ил}фенил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



DMF (0,5 мл) добавляли в смесь NaI (6 мг, 0,04 ммоль), DIPEA (0,020 мл, 0,11 ммоль),

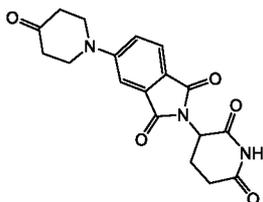
4-(4-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (16 мг, 0,04 ммоль) и 2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)этилметансульфоната (15 мг, 0,04 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 60-90°C в течение 3 ч., затем концентрировали. Добавляли DCM (10 мл) и полученный раствор промывали с помощью воды, насыщ. NaHCO₃ (2 мл), затем высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (от гексанов до EtOAc) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (7 мг, 23%); ¹H ЯМР: (500 МГц) 1,55-1,64 (2H, m), 1,79-1,85 (2H, m), 2,01-2,05 (1H, m), 2,55-2,65 (6H, m), 2,70 (1H, s), 2,82 (2H, s), 2,84-2,93 (1H, m), 2,99-3,06 (2H, m), 3,06-3,11 (4H, m), 4,16 (2H, br d), 4,33 (2H, t), 5,11 (1H, dd), 6,86 (2H, d), 7,08 (2H, d), 7,25 (1H, dd), 7,31 (1H, d), 7,37 (1H, dd), 7,47 (1H, d), 7,81 (2H, dd), 11,09 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 715,3.

Промежуточное соединение 98a: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион



2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-фторизоиндолин-1,3-дион (0,200 г, 0,72 ммоль) растворяли в DMA (1 мл). DIPEA (0,253 мл, 1,45 ммоль) и затем добавляли пиперидин-4-ол (0,081 г, 0,80 ммоль). Затем смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч., затем концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: от гексанов до EtOAc) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,200 г, 77%); ¹H ЯМР (500 МГц) 1,36-1,47 (2H, m), 1,73-1,84 (2H, m), 1,99-2,06 (1H, m), 2,52-2,63 (2H, m), 2,81-2,90 (1H, m), 3,18 (2H, ddd), 3,70-3,78 (1H, m), 3,81 (2H, br d), 4,74 (1H, d), 5,05 (1H, dd), 7,23 (1H, dd), 7,30 (1H, d), 7,64 (1H, d), 11,06 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺, [M+H]⁺ = 358.

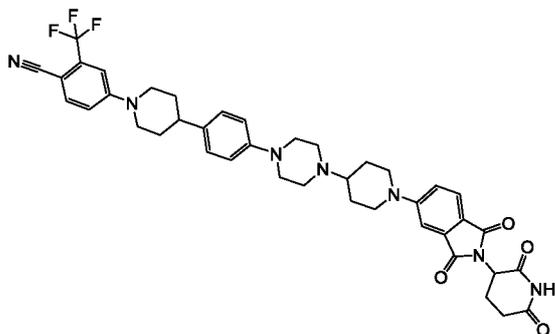
Промежуточное соединение 98b: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-оксопиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион



2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)изоиндолин-1,3-дион (25 мг, 0,07 ммоль) растворяли в DCM. Добавляли периодинан Десса-Мартина (59 мг, 0,14 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч., затем концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: от гексанов до EtOAc) обеспечивала получение

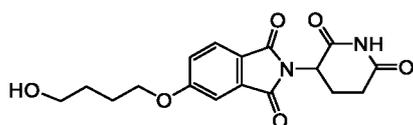
указанного в заголовке соединения (18 мг, 72%); ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) 2,61-2,64 (4H, m), 2,70-3,03 (4H, m), 3,82-3,85 (4H, m), 4,88-5,02 (1H, m), 7,10 (1H, dd), 7,30-7,34 (1H, m), 7,73-7,76 (1H, m), 8,15 (1H, s); *масса/заряд*: ES^+ , $[\text{M}+\text{H}]^+ = 356$.

Пример 98: 4-{4-[4-(4-{1-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперидин-4-ил}пиперазин-1-ил)фенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 97b вводили в реакцию с промежуточным соединением 98b с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 2, с получением указанного в заголовке соединения (в виде формиатной соли) после очистки с помощью флэш-хроматографии на колонке C-18 (элюент А); ^1H ЯМР: (500 МГц, CDCl_3) 1,72-1,92 (4H, m), 1,97-2,02 (2H, m), 2,14-2,24 (4H, m), 2,71-2,97 (5H, m), 3,01-3,12 (7H, m), 3,41 (4H, br s), 4,06 (4H, br t), 4,97 (1H, dd), 6,92 (2H, d), 7,01 (1H, br d), 7,10 (1H, br d), 7,13-7,19 (3H, m), 7,32 (1H, s), 7,64 (1H, d), 7,73 (1H, d), 8,00 (1H, br s), 8,10 (1H, s); *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 754,4$.

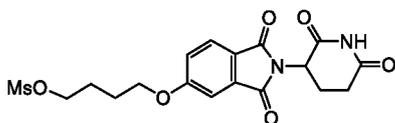
Промежуточное соединение 99a: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-гидроксипентокси)изоиндолин-1,3-дион



DMF (1 мл) добавляли в смесь 4-бромбутан-1-ола (112 мг, 0,73 ммоль), K_2CO_3 (111 мг, 0,80 ммоль) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-гидроксиизоиндолин-1,3-диона (200 мг, 0,73 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при 50°C в течение ночи, затем концентрировали. Затем добавляли воду (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические растворы высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: от гексанов до EtOAc) и дополнительная очистка с применением колонки C18 30 г (элюент А) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (35 мг, 14%); ^1H ЯМР (500 МГц) 1,53-1,61 (2H, m), 1,78 (2H, quin), 2,01-2,11 (1H, m), 2,55-2,65 (2H, m), 2,83-2,93 (1H, m), 3,45 (2H, q), 4,18 (2H, t), 4,46 (1H, t), 5,07-5,15 (1H, m), 7,33 (1H, dd), 7,41 (1H, d), 7,82 (1H, d), 11,10

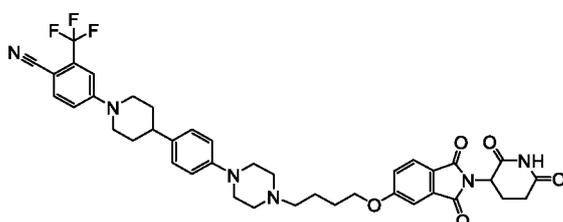
(1H, s); *масса/заряд*: ES⁺, [M+H]⁺ = 347.

Промежуточное соединение 99b: 4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)бутилметансульфонат



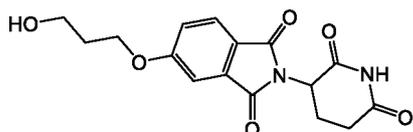
Et₃N (0,027 мл, 0,19 ммоль) добавляли в смесь метансульфонового ангидрида (19,92 мг, 0,11 ммоль) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(4-гидроксипропокси)изоиндолин-1,3-диона (33 мг, 0,10 ммоль) в безводном DCM (1 мл) при 0°C. Затем смесь перемешивали при к. т. в течение 0,5 ч., разбавляли с помощью DCM (10 мл), промывали водой (1 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) 1,50-1,55 (3H, m), 2,13-2,19 (1H, m), 2,72-2,96 (4H, m), 3,05 (3H, s), 4,13-4,20 (2H, m), 4,29-4,39 (2H, m), 4,97 (1H, dd), 7,16-7,23 (1H, m), 7,35 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,96 (1H, br s); *масса/заряд*: ES⁺, [M+H]⁺ = 425.

Пример 99: 4-(4-{4-[4-(4-{2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}окси)-бутил]пиперазин-1-ил}фенил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил

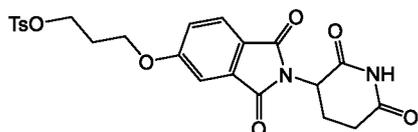


DMF (0,5 мл) добавляли в смесь NaI (12,71 мг, 0,08 ммоль), DIPEA (0,044 мл, 0,25 ммоль), 4-(4-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (35 мг, 0,08 ммоль) и 4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)бутилметансульфоната (36 мг, 0,08 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 60°C в течение 1 ч., затем концентрировали до сухого состояния. Добавляли DCM (10 мл) и полученную смесь промывали с помощью воды, насыщ. NaHCO₃ (2 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (элюенты: от гексанов до EtOAc, затем 5% MeOH в EtOAc) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (12 мг, 19%); ¹H ЯМР: (500 МГц, CDCl₃) 1,50-1,55 (2H, m), 1,76 (3H, qd), 1,90-2,01 (4H, m), 2,14-2,22 (1H, m), 2,46-3,29 (15H, m), 4,03 (2H, br d), 4,12-4,17 (2H, m), 4,97 (1H, dd), 6,90 (2H, d), 6,97-7,02 (1H, m), 7,11-7,15 (2H, m), 7,16 (1H, d), 7,20 (1H, dd), 7,34 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,79 (1H, d), 7,97 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 743,3.

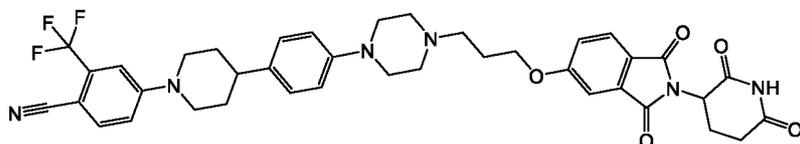
Промежуточное соединение 100a: 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-(3-

гидроксипропокси)изоиндолин-1,3-дион

DMF (0,5 мл) добавляли в смесь 3-бромпропан-1-ола (84 мг, 0,60 ммоль), K_2CO_3 (151 мг, 1,09 ммоль) и 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-гидроксиизоиндолин-1,3-диона (промежуточное соединение 97с) (150 мг, 0,55 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при 50°C в течение 5 ч. и затем концентрировали при пониженном давлении. Добавляли воду (10 мл) и фазы разделяли. Водную часть экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические растворы высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: от гексанов до EtOAc) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (50,0 мг, 28%); 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 2,08-2,22 (3H, m), 2,71-2,94 (3H, m), 3,89 (2H, t), 4,26 (2H, t), 4,97 (1H, dd), 7,22 (1H, dd), 7,38 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,99 (1H, br s); *масса/заряд*: ES^+ , $[M+H]^+ = 333$.

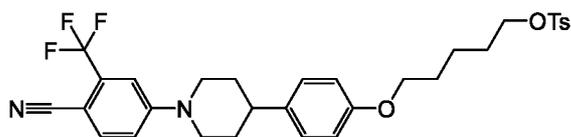
Промежуточное соединение 100b: 3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)пропил-4-метил-бензолсульфонат

DCM (1 мл) добавляли в смесь *n*-толуолсульфонилхлорида (33,6 мг, 0,18 ммоль), 2-(2,6-диоксо-пиперидин-3-ил)-5-(3-гидроксипропокси)изоиндолин-1,3-диона (45 мг, 0,14 ммоль), DIPEA (0,047 мл, 0,27 ммоль) и DMAP (16,54 мг, 0,14 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. После разбавления с помощью DCM (5 мл) полученный раствор промывали водой, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: от гексанов до EtOAc) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (27 мг, 41%) в виде липкой пленки; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 2,12-2,26 (3H, m), 2,40 (3H, s), 2,72-2,95 (3H, m), 4,10 (2H, t), 4,26 (2H, t), 4,97 (1H, dd), 7,09 (1H, dd), 7,19-7,26 (1H, m), 7,28-7,32 (2H, m), 7,75-7,81 (3H, m), 8,05 (1H, br s); *масса/заряд*: ES^+ , $[M+H]^+ = 487$.

Пример 100: 4-(4-(4-[4-(3-{2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]окси}-пропил)пиперазин-1-ил]фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил

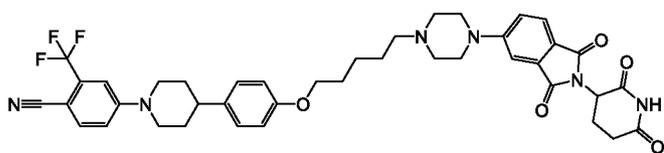
DMF (0,5 мл) добавляли в смесь NaI (14 мг, 0,10 ммоль), DIPEA (0,051 мл, 0,29 ммоль), 4-(4-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (промежуточное соединение 97b) (40 мг, 0,10 ммоль), 3-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-ил)окси)пропил-4-метилбензолсульфоната (47 мг, 0,10 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Затем смесь концентрировали до сухого состояния, затем добавляли DCM (10 мл). Данный раствор промывали с помощью воды, затем насыщ. NaHCO₃ (2 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (элюент: от гексанов до EtOAc, затем 5% MeOH в EtOAc) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (39 мг, 54,0%); ¹H ЯМР: (500 МГц) 1,55-1,65 (2H, m), 1,79-1,87 (2H, m), 1,89-1,97 (2H, m), 2,01-2,07 (1H, m), 2,51-2,64 (7H, m), 2,68-2,75 (1H, m), 2,84-2,91 (1H, m), 2,98-3,12 (7H, m), 4,16 (2H, br d), 4,23 (2H, br t), 5,06-5,17 (1H, m), 6,85 (2H, br d), 7,08 (2H, br d), 7,23-7,28 (1H, m), 7,31 (1H, br s), 7,33-7,37 (1H, m), 7,43 (1H, br d), 7,75-7,86 (2H, m), 11,10 (1H, s), 2 протона под растворителем пик; *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 729,3.

Промежуточное соединение 101a: 5-(4-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)фенокси)пентил-4-метилбензолсульфонат



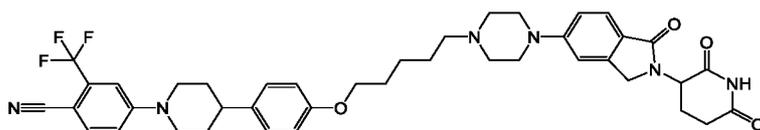
4-(4-(4-Гидроксифенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (0,150 г, 0,43 ммоль), PPh₃ (0,284 г, 1,08 ммоль) и 5-гидроксипентил-4-метилбензолсульфонат (0,168 г, 0,65 ммоль) растворяли в безводном DCM (4,3 мл) в атмосфере N₂. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли ди-*трет*-бутил-(Е)-диазен-1,2-дикарбоксилат (0,199 г, 0,87 ммоль). Данную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, затем промывали с помощью насыщ. NaHCO₃ (2 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: от гексанов до DCM) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,200 г, 79%) в виде бесцветного масла; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) 1,48-1,55 (2H, m), 1,69-1,85 (6H, m), 1,99 (2H, br d), 2,45 (3H, s), 2,75 (1H, tt), 3,07 (2H, td), 3,90 (2H, t), 4,00-4,09 (4H, m), 6,83 (2H, d), 7,02 (1H, dd), 7,13 (2H, d), 7,19 (1H, d), 7,34 (2H, d), 7,57-7,69 (1H, m), 7,80 (2H, d); *масса/заряд*: ES⁺, [M+H]⁺ = 587.

Пример 101: 4-(4-{4-[(5-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-пиперазин-1-ил}пентил)окси]фенил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



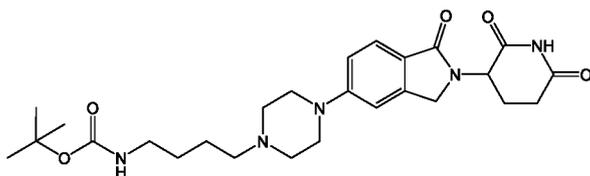
Промежуточное соединение 63e вводили в реакцию с промежуточным соединением 101a с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 12, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью FSC (градиент: 0-100% EtOAc в гексанах); ^1H ЯМР: (500 МГц) 1,38-1,46 (2H, m), 1,46-1,54 (2H, m), 1,55-1,66 (2H, m), 1,67-1,75 (2H, m), 1,83 (2H, br d), 1,98-2,04 (1H, m), 2,27-2,39 (3H, m), 2,51-2,66 (3H, m), 2,71-2,78 (1H, m), 2,81-2,92 (1H, m), 3,03 (2H, br t), 3,41 (4H, br s), 3,92 (2H, t), 4,16 (2H, br d), 4,97-5,20 (1H, m), 6,84 (2H, d), 7,14 (2H, d), 7,21-7,28 (2H, m), 7,29-7,37 (2H, m), 7,66 (1H, d), 7,80 (1H, d), 11,05 (1H, s); *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 757,3$.

Пример 102: 4-(4-{4-[(5-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}пентил)окси]фенил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 2c вводили в реакцию с промежуточным соединением 101a с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 12, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью хроматографии на колонке C-18 (элюент А, основная обработка А); ^1H ЯМР: (500 МГц) 1,39-1,46 (2H, m), 1,47-1,54 (2H, m), 1,55-1,66 (2H, m), 1,67-1,76 (2H, m), 1,79-1,86 (2H, m), 1,91-2,01 (1H, m), 2,29-2,39 (4H, m), 2,52-2,65 (2H, m), 2,72-2,79 (1H, m), 2,84-2,94 (1H, m), 3,03 (2H, br t), 3,22-3,28 (6H, m), 3,92 (2H, t), 4,11-4,22 (3H, m), 4,27-4,37 (1H, m), 5,03 (1H, dd), 6,84 (2H, br d), 7,00-7,08 (2H, m), 7,14 (2H, br d), 7,25 (1H, br d), 7,31 (1H, s), 7,51 (1H, d), 7,79 (1H, s), 10,92 (1H, s); *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 743,4$.

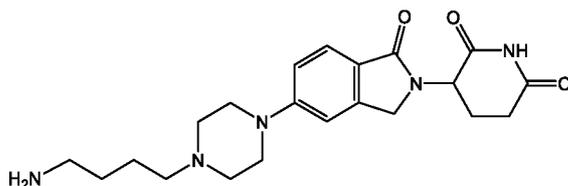
Промежуточное соединение 103a: трет-бутил-(4-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)бутил)карбамат



DMF (2 мл) добавляли в смесь *трет*-бутил-(4-бромбутил)карбамата (256 мг, 1,01 ммоль), хлористоводородной соли 3-(1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола (370 мг, 1,01 ммоль) и KI (168 мг, 1,01 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 24 ч., затем охлаждали до к. т. и растворители удаляли

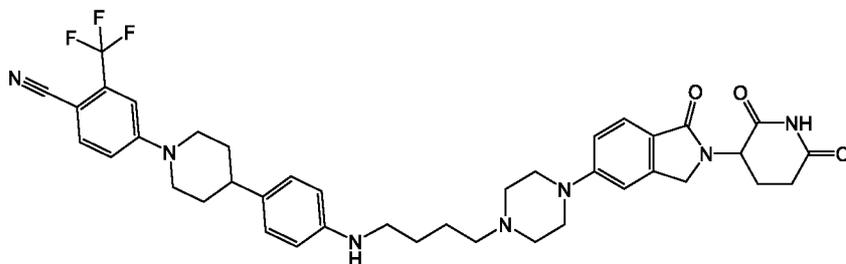
при пониженном давлении. Очистка с помощью FSC (элюирование с применением от гексанов до DCM, затем 10% MeOH в DCM) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (340 мг, 67%); ^1H ЯМР (500 МГц) 1,23-1,31 (2H, m), 1,32-1,46 (12H, m), 1,92-1,98 (1H, m), 2,36 (2H, qd), 2,53-2,64 (2H, m), 2,83-3,01 (4H, m), 3,08-3,18 (1H, m), 3,31 (4H, br s), 4,12-4,24 (1H, m), 4,29-4,43 (1H, m), 5,04 (1H, dd), 6,84 (1H, br s), 7,10 (2H, br s), 7,43-7,67 (1H, m), 10,93 (1H, s); *масса/заряд*: ES^+ , $[\text{M}+\text{H}]^+ = 500$.

Промежуточное соединение 103b: 3-(5-(4-(4-аминобутил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



HCl 4 M в 1,4-диоксане (5,1 мл, 20,42 ммоль) и DCM (10 мл) добавляли в *трет*-бутил-(4-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)бутил)карбамат (340 мг, 0,68 ммоль) с получением суспензии. Полученную суспензию перемешивали при к. т. в течение 1 ч., затем концентрировали до сухого состояния. Et₂O (10 мл) добавляли в остаток с получением коричневой суспензии. Твердое вещество собирали путем фильтрации с получением указанного в заголовке соединения в виде хлористоводородной соли (270 мг, 91%); ^1H ЯМР (500 МГц) 1,59-1,69 (2H, m), 1,77-1,85 (2H, m), 1,93-2,03 (1H, m), 2,30-2,41 (1H, m), 2,54-2,66 (2H, m), 2,77-2,96 (3H, m), 3,06-3,23 (4H, m), 3,26-3,38 (2H, m), 3,96-4,04 (2H, m), 4,07-4,25 (2H, m), 4,32-4,40 (1H, m), 5,00-5,12 (1H, m), 7,08-7,25 (2H, m), 7,58 (1H, d), 7,97 (3H, br s), 10,93 (1H, s); *масса/заряд*: ES^+ , $[\text{M}+\text{H}]^+ = 400$.

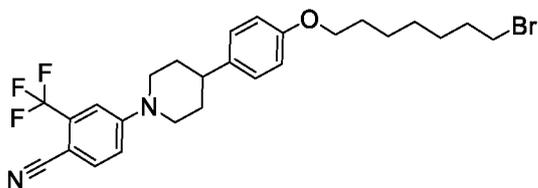
Пример 103: 4-(4-(4-Бромфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил
изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}бутил)амино[фенил}пиперидин-1-ил)-2-
(трифторметил)бензонитрил



4-(4-(4-Бромфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (73 мг, 0,18 ммоль), *трет*-бутоксид натрия (78 мг, 0,81 ммоль), бис-хлористоводородную соль 3-(5-(4-(4-аминобутил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (70 мг, 0,15 ммоль), Brettphos Pd G3 (13 мг, 0,01 ммоль) и безводный DMF (1,482 мл) добавляли в

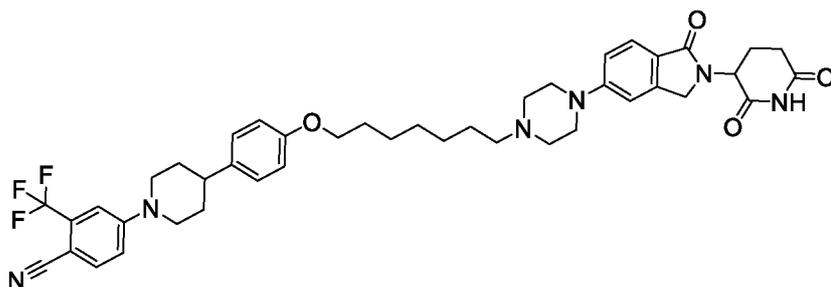
колбу. Смесь дегазировали, колбу заполняли с помощью N_2 и смесь затем перемешивали при $100^\circ C$ в течение 1,5 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь гасили с помощью $AcOH$ (49 мг, 0,81 ммоль) в $MeCN$ (0,1 мл) с получением мутного раствора. Добавляли $DMSO$ (1 мл) и смесь фильтровали. Очистка с помощью колонки $C-18$ 50 г (от 0,1% муравьиной кислоты в воде до 0,1% муравьиной кислоты в $MeCN$, в течение 15 мин.) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли (20 мг, 17%); 1H ЯМР: (500 МГц) 1,49-1,65 (7H, m), 1,79 (2H, br d), 1,92-2,00 (1H, m), 2,28-2,42 (4H, m), 2,54-2,68 (4H, m), 2,83-2,94 (2H, m), 2,95-3,30 (8H, m), 4,13 (2H, br d), 4,17-4,24 (1H, m), 4,28-4,41 (1H, m), 5,03 (1H, br dd), 6,49 (2H, br d), 6,93 (2H, br d), 7,00-7,08 (2H, m), 7,24 (1H, br d), 7,30 (1H, s), 7,51 (1H, d), 7,79 (1H, d), 8,02-8,18 (1H, m), 10,92 (1H, s); *масса/заряд*: $ES^+ [M+H]^+ = 728,4$.

Промежуточное соединение 104а: 4-(4-(4-((7-бромгептил)окси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



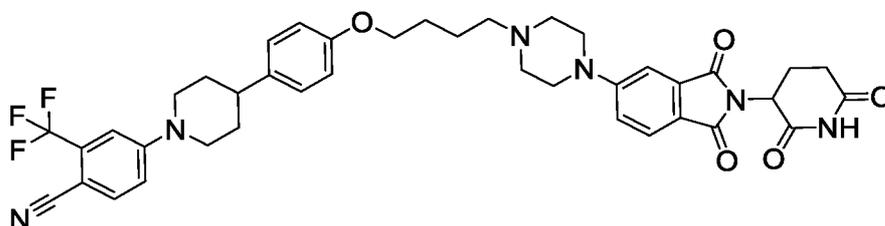
4-(4-(4-Гидроксифенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (0,170 г, 0,49 ммоль), PPh_3 (0,283 г, 1,08 ммоль) и 7-бромгептан-1-ол (0,144 г, 0,74 ммоль) растворяли в безводном DCM (4,9 мл) в атмосфере N_2 и охлаждали до $0^\circ C$. Добавляли по каплям ди-*трет*-бутил-(*E*)-диазен-1,2-дикарбоксилат (0,170 г, 0,74 ммоль). Затем смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем добавляли дополнительное количество ди-*трет*-бутил-(*E*)-диазен-1,2-дикарбоксилата (40 мг), PPh_3 (40 мг) и 7-бромгептан-1-ола (0,144 г, 0,74 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Затем смесь промывали с помощью насыщ. $NaHCO_3$ (2 мл) и высушивали (Na_2SO_4). Очистка с помощью FSC (градиент: от гексанов до DCM) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,170 г, 66%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 1,37-1,44 (2H, m), 1,45-1,52 (4H, m), 1,74-1,83 (4H, m), 1,88 (2H, dt), 1,96-2,02 (2H, m), 2,75 (1H, tt), 3,07 (2H, td), 3,39-3,46 (2H, m), 3,95 (2H, t), 3,99-4,07 (2H, m), 6,82-6,89 (2H, m), 7,02 (1H, dd), 7,11-7,15 (2H, m), 7,18 (1H, d), 7,63 (1H, d); *масса/заряд*: ES^+ , $[M+H]^+ = 523$.

Пример 104: 4-(4-{4-[(7-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}гептил)окси|фенил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



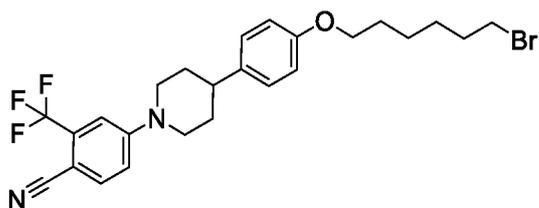
Промежуточное соединение 2с вводили в реакцию с промежуточным соединением 104а с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 12, с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли после очистки с помощью хроматографии на колонке С-18 (элюент А); ^1H ЯМР: (500 МГц) 1,28-1,45 (6H, m), 1,51-1,65 (4H, m), 1,69 (2H, dt), 1,82 (2H, br d), 1,92-1,99 (1H, m), 2,29-2,42 (2H, m), 2,54-2,62 (2H, m), 2,75 (2H, ddd), 2,85-2,95 (2H, m), 2,99-3,08 (3H, m), 3,29-3,35 (4H, m), 3,91 (2H, t), 4,13-4,24 (3H, m), 4,31 (1H, s), 5,04 (1H, dd), 6,83 (2H, d), 7,05-7,11 (2H, m), 7,13 (2H, d), 7,25 (1H, dd), 7,31 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,12 (1H, s), 10,93 (1H, s), 4 протона под пиком растворителя; *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 771,5$.

Пример 105: 4-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}бутокси)фенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



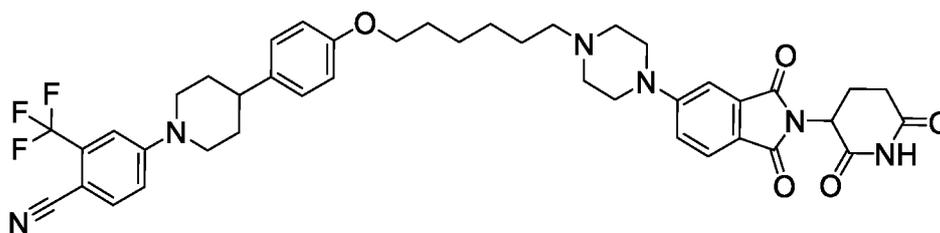
Промежуточное соединение 50а вводили в реакцию с промежуточным соединением 63е с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 5, с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли после очистки с помощью хроматографии на колонке С-18 (элюент А); ^1H ЯМР: (500 МГц) 1,55-1,66 (4H, m), 1,68-1,78 (2H, m), 1,79-1,87 (2H, m), 1,95-2,04 (1H, m), 2,38 (2H, br t), 2,53-2,65 (2H, m), 2,68-2,80 (1H, m), 2,80-2,96 (1H, m), 2,98-3,08 (2H, m), 3,38-3,53 (4H, m), 3,95 (2H, t), 4,16 (2H, br d), 4,94-5,34 (1H, m), 6,85 (2H, d), 7,14 (2H, d), 7,21-7,28 (2H, m), 7,31 (2H, dd), 7,66 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,13 (1H, s), 11,06 (1H, s), 3 протона под пиком растворителя; *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 743,3$.

Промежуточное соединение 106а: 4-(4-(4-((6-бромгексил)окси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



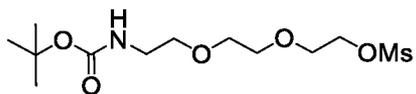
4-(4-(4-Гидроксифенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (0,170 г, 0,49 ммоль), PPh_3 (0,257 г, 0,98 ммоль) и 6-бромгексан-1-ол (0,133 г, 0,74 ммоль) растворяли в безводном DCM (4,9 мл) в атмосфере N_2 и охлаждали до 0°C . Затем добавляли ди-*трет*-бутил-(*E*)-диазен-1,2-дикарбоксилат (0,170 г, 0,74 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем добавляли дополнительное количество ди-*трет*-бутил-(*E*)-диазен-1,2-дикарбоксилата (40 мг), PPh_3 (40 мг) и 6-бромгексан-1-ола (1 экв.). Данную смесь перемешивали при к. т. в течение 6 ч., затем промывали с помощью насыщ. NaHCO_3 (2 мл) и высушивали (Na_2SO_4). Очистка с помощью FSC (градиент: от гексанов до DCM) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,150 г, 60%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) 1,48-1,57 (4H, m), 1,77-1,94 (6H, m), 2,00 (2H, br d), 2,71-2,82 (1H, m), 3,03-3,14 (2H, m), 3,39-3,46 (2H, m), 3,96 (2H, t), 4,02 (2H, br d), 6,86 (2H, d), 7,10 (1H, dd), 7,14 (2H, d), 7,22-7,25 (1H, m), 7,65 (1H, d); *масса/заряд*: ES^+ , $[\text{M}+\text{H}]^+ = 509$.

Пример 106: 4-(4-{4-[(6-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-пиперазин-1-ил}гексил)окси]фенил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



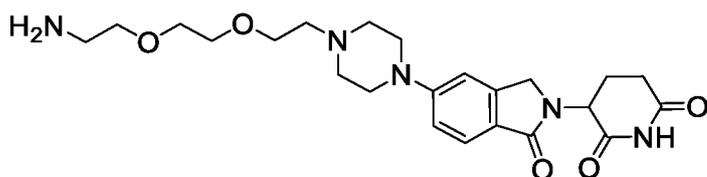
Промежуточное соединение 63e вводили в реакцию с промежуточным соединением 106a с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 5, с получением указанного в заголовке соединения (в виде формиатной соли) после очистки с помощью хроматографии на колонке C-18 (элюент А); ^1H ЯМР: (500 МГц) 1,30-1,38 (2H, m), 1,38-1,45 (2H, m), 1,45-1,52 (2H, m), 1,56-1,64 (2H, m), 1,65-1,74 (2H, m), 1,79-1,86 (2H, m), 1,98-2,03 (1H, m), 2,30-2,37 (2H, m), 2,52-2,64 (4H, m), 2,71-2,79 (1H, m), 2,83-2,92 (1H, m), 2,99-3,06 (2H, m), 3,37-3,47 (4H, m), 3,91 (2H, t), 4,15 (2H, br d), 5,06 (1H, dd), 6,78-6,90 (2H, m), 7,13 (2H, d), 7,21-7,27 (2H, m), 7,31 (2H, dd), 7,66 (1H, d), 7,76-7,85 (1H, m), 8,12 (1H, s), 11,05 (1H, s); *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 771,5$.

Промежуточное соединение 107a: 2-[2-(трет-

бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этилметансульфонат

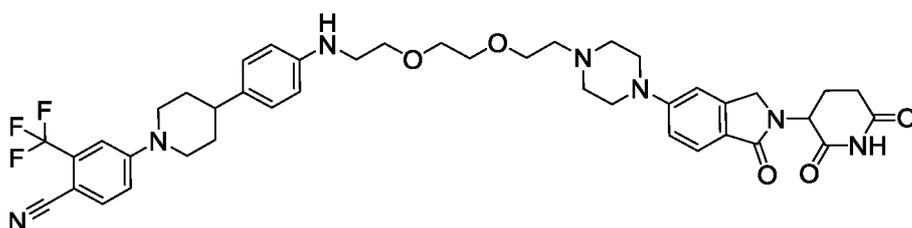
Et₃N (2,24 мл, 16,04 ммоль) медленно добавляли в *tert*-бутил-(2-(2-(2-гидроксиэтокси)этокси)этил)карбамат (2,00 г, 8,02 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,750 мл, 9,63 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем смесь разбавляли с помощью DCM (100 мл) и промывали водой (10 мл), затем насыщ. солевым раствором (10 мл). Органический раствор затем высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,10 г, 80%) в виде бледно-желтого масла; ¹H ЯМР (CDCl₃) 1,36 (9H, s), 2,67 (4H, d), 4,36 (3H, s), 5,00 (6H, s), 5,29 (2H, s), 7,32 (1H, s); *масса/заряд* ES⁺, [M+H]⁺ = 328.

Промежуточное соединение 107b: 3-(5-(4-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)-пиперидин-2,6-дион



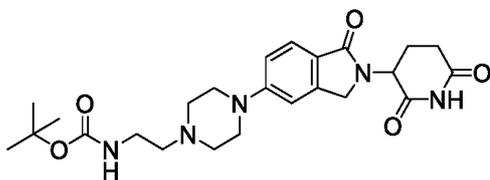
Cs₂CO₃ (1,79 г, 5,48 ммоль) добавляли в 2-[2-[2-(*tert*-бутоксикарбониламино)этокси]этокси]этилметансульфонат (1,44 г, 4,39 ммоль), 3-(1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (1,20 г, 3,65 ммоль) и KI (0,728 г, 4,39 ммоль) в DMF (12 мл). Полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении. DCM (15 мл) добавляли в остаток и смесь фильтровали. 4 М HCl в 1,4-диоксане (20 мл) затем добавляли по каплям в фильтрат и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии на колонке C18-флэш (элюент: 100% воды) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,699 г, 85%) в виде бледно-желтого твердого вещества; *масса/заряд* ES⁺, [M+H]⁺ = 460.

Пример 107: 4-{4-[4-({2-[2-(2-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-пиперазин-1-ил}этокси)этокси]этил}амино)фенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



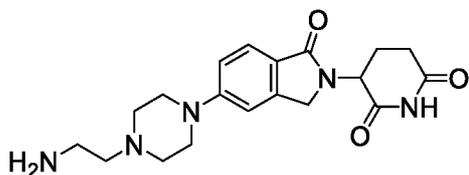
4-(4-(4-Бромфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (65 мг, 0,16 ммоль), *трет*-бутоксид натрия (70 мг, 0,72 ммоль), бис-хлористоводородную соль 3-(5-(4-(2-(2-(2-аминоэтокси)этокси)этил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (70 мг, 0,13 ммоль), Brettphos Pd G3 (12 мг, 0,01 ммоль) и безводный DMF (953 мкл) добавляли в колбу. Смесь дегазировали, колбу заполняли с помощью N₂, затем смесь перемешивали при 100°C в течение 1,5 ч. После охлаждения до к. т. смесь гасили с применением 2 М АсОН в THF (362 мкл, 0,72 ммоль) с получением мутного раствора. THF удаляли при пониженном давлении. Добавляли DMSO (1 мл) и смесь фильтровали. Очистка с помощью С18-хроматографии (от 0,1% муравьиной кислоты в воде до 0,1% муравьиной кислоты в MeCN, в течение 15 мин.) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли (20 мг, 17%); ¹H ЯМР: (500 МГц) 1,48-1,61 (2H, m), 1,73-1,80 (2H, m), 1,91-2,00 (1H, m), 2,32-2,41 (2H, m), 2,53-2,68 (4H, m), 2,84-2,95 (2H, m), 2,96-3,05 (3H, m), 3,13-3,18 (3H, m), 3,52-3,67 (8H, m), 3,74-3,81 (2H, m), 4,12 (2H, br d), 4,19-4,25 (1H, m), 4,31 (1H, br s), 4,97-5,14 (1H, m), 6,52 (2H, br d), 6,93 (2H, br d), 7,07 (1H, br d), 7,10 (1H, br s), 7,23 (1H, br d), 7,29 (1H, br s), 7,56 (1H, br d), 7,79 (1H, br d), 8,12 (1H, s), 10,94 (1H, s), обменные протоны отсутствуют; *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 788,3.

Промежуточное соединение 108a: *трет*-бутил-(2-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)этил)карбамат



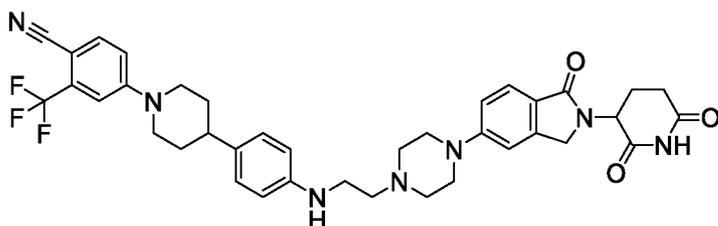
DIPEA (4,79 мл, 27,41 ммоль) добавляли в 3-(1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (3,00 г, 9,14 ммоль) и *трет*-бутил-(2-бромэтил)карбамат (2,46 г, 10,96 ммоль) в DMF (30 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 40 ч. Затем смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали водой (20 мл), затем насыщ. соевым раствором (20 мл). Органический раствор затем высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 472.

Промежуточное соединение 108b: 3-(5-(4-(2-аминоэтил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



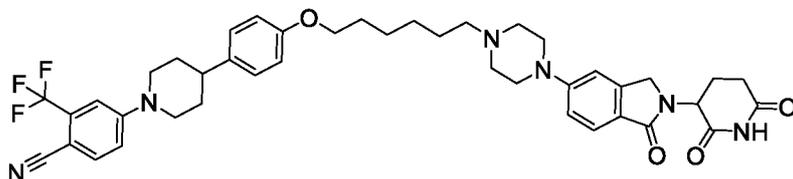
трет-Бутил-(2-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)этил)карбамат (1,60 г, 3,39 ммоль) добавляли в 4 М HCl в 1,4-диоксане (1 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,25 г, 99%) в виде белого твердого вещества; *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 372.

Пример 108: 4-(4-{4-[(2-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}этил)амино]фенил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



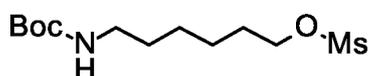
4-(4-(4-Бромфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (77 мг, 0,19 ммоль), *трет*-бутоксид натрия (91 мг, 0,95 ммоль), бис-хлористоводородную соль 3-(5-(4-(2-аминоэтил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (70 мг, 0,16 ммоль) и Brettphos Pd G3 (14,28 мг, 0,02 ммоль) суспендировали в безводном DMF (1,103 мл). Смесь дегазировали, заполняли с помощью N₂, затем перемешивали при 100°C в течение 1,5 ч. После охлаждения до к. т. реакцию гасили с помощью AcOH (2 М в THF, 473 мкл, 0,95 ммоль) с получением мутного раствора. THF удаляли при пониженном давлении. Добавляли DMSO (1 мл) и смесь фильтровали. Очистка с помощью (C18)-хроматографии с обращенной фазой (от 0,1% муравьиной кислоты в воде до 0,1% муравьиной кислоты в MeCN, в течение 15 мин.) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли (30 мг, 23%); ¹H ЯМР: (500 МГц) 1,54-1,65 (2H, m), 1,77-1,84 (2H, m), 1,83-1,91 (1H, m), 1,93-2,00 (1H, m), 2,34-2,42 (1H, m), 2,54-2,64 (3H, m), 2,65-2,72 (2H, m), 2,85-2,95 (2H, m), 2,99-3,07 (3H, m), 3,42 (7H, br d), 4,15 (2H, br d), 4,20-4,27 (1H, m), 4,32-4,39 (1H, m), 5,05 (1H, dd), 6,59 (2H, d), 6,99-7,03 (2H, m), 7,13-7,19 (2H, m), 7,23-7,27 (1H, m), 7,30-7,31 (1H, m), 7,58 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,12 (1H, s), 10,93 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 700,3.

Пример 109: 4-(4-{4-[(6-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}гексил)окси]фенил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



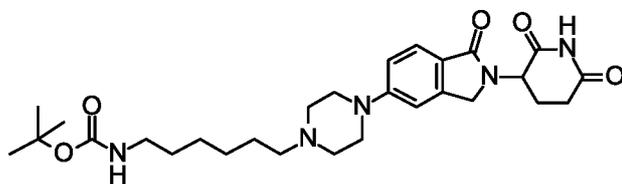
Промежуточное соединение 2с вводили в реакцию с промежуточным соединением 10ба с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 12, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью хроматографии на колонке С-18 (элюент А); ^1H ЯМР: (500 МГц) 1,31-1,40 (2H, m), 1,41-1,49 (2H, m), 1,56-1,65 (2H, m), 1,68-1,75 (3H, m), 1,79-1,87 (2H, m), 1,93-2,00 (1H, m), 2,31-2,42 (1H, m), 2,56-2,64 (2H, m), 2,71-2,80 (1H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 3,00-3,07 (2H, m), 3,07-3,20 (6H, m), 3,54-3,64 (2H, m), 3,88-4,06 (4H, m), 4,13-4,20 (2H, m), 4,20-4,27 (1H, m), 4,31-4,44 (1H, m), 4,98-5,12 (1H, m), 6,84 (2H, br d), 7,12-7,18 (3H, m), 7,26 (1H, br d), 7,31 (1H, br s), 7,57-7,60 (1H, m), 7,80 (1H, br d), 10,93 (1H, s); один обменный не наблюдается; *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 757,4$.

Промежуточное соединение 110а: 6-((трет-бутоксикарбонил)амино)гексилметансульфонат



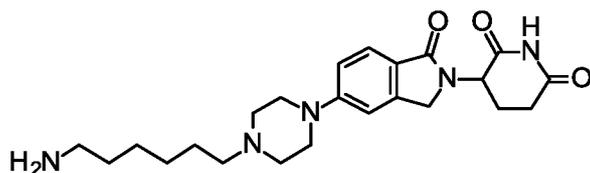
Et_3N (1,28 мл, 9,20 ммоль) медленно добавляли в *трет*-бутил-(6-гидроксигексил)карбамат (1,00 г, 4,60 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,430 мл, 5,52 ммоль) в DCM (15 мл) при 0°C . Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и промывали водой (10 мл), затем насыщ. соевым раствором (10 мл). Органический раствор затем высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,350 г, 99%) в виде бесцветного масла; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) 1,46 (15H, s), 1,76 (2H, dt), 3,03 (3H, s), 3,13 (2H, dd), 4,24 (2H, t), 4,54 (1H, s).

Промежуточное соединение 110b: трет-бутил-(6-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)гексил)карбамат



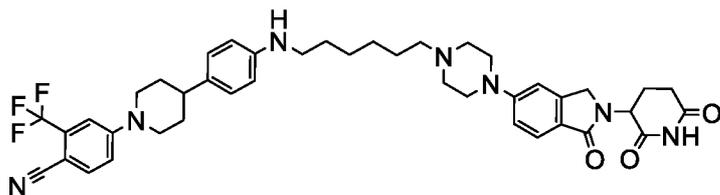
Cs_2CO_3 (4,47 г, 13,70 ммоль) добавляли в 6-((трет-бутоксикарбонил)амино)гексилметансульфонат (4,32 г, 14,62 ммоль), 3-(1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (3,00 г, 9,14 ммоль) и KI (2,43 г, 14,62 ммоль) в DMF (15 мл). Полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 3 ч. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-100% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,800 г, 17%) в виде желтого твердого вещества; *масса/заряд* ES^+ , $[\text{M}+\text{H}]^+ = 528$.

Промежуточное соединение 110с: 3-(5-(4-(6-аминогексил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



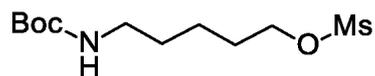
4 М HCl в 1,4-диоксане (15 мл, 1,52 ммоль) добавляли по каплям в *трет*-бутил-(6-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)гексил)карбамат (800 мг, 1,52 ммоль) в DCM (10 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии на колонке C18 (элюент: 100% воды) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (425 мг, 66%) в виде бледно-желтого твердого вещества; *масса/заряд* ES⁺, [M+H]⁺ = 428.

Пример 110: 4-(4-{4-[(6-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}гексил)амино]фенил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил

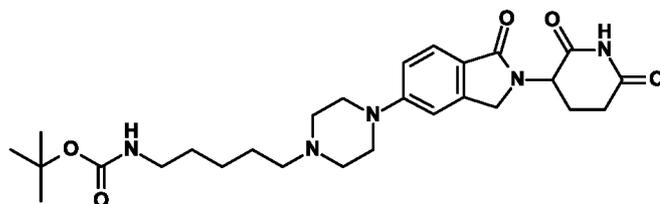


4-(4-(4-Бромфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (68,7 мг, 0,17 ммоль), *трет*-бутоксид натрия (73,9 мг, 0,77 ммоль), бис-хлористоводородную соль 3-(5-(4-(6-аминогексил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (70 мг, 0,14 ммоль), Brettphos Pd G3 (12,68 мг, 0,01 ммоль) суспендировали в безводном DMF (1391 мкл). Смесь дегазировали, заполняли с помощью N₂, затем перемешивали при 100°C в течение 1,5 ч. Затем смесь охлаждали до к. т., гасили с помощью 10% AcOH в MeCN (0,2 мл) с получением мутного раствора. Добавляли DMSO (1 мл) и смесь фильтровали. Фильтрат непосредственно загружали на колонку C-18 50 г (элюент: от 0,1% муравьиной кислоты в воде до 0,1% муравьиной кислоте в MeCN, в течение 15 мин.) с получением указанного в заголовке соединения (41 мг, 37%) в виде формиатной соли. ¹H ЯМР: (500 МГц) 1,28-1,43 (4H, m), 1,48-1,63 (5H, m), 1,67 (2H, br s), 1,71-1,86 (3H, m), 1,87-2,02 (1H, m), 2,33-2,42 (1H, m), 2,54-2,69 (3H, m), 2,84-3,20 (12H, m), 4,14 (2H, br d), 4,18-4,28 (1H, m), 4,34 (1H, br d), 5,05 (1H, dd), 6,48 (2H, br d), 6,94 (2H, d), 7,00-7,20 (2H, m), 7,22-7,26 (1H, m), 7,30 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,79 (1H, d), 8,12 (1H, s), 10,93 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 756,5.

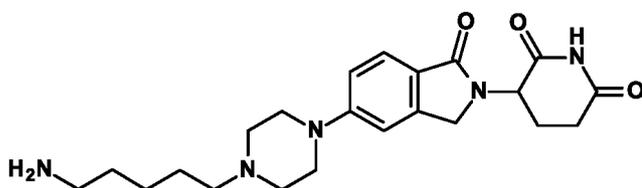
Промежуточное соединение 111а: 5-((трет-

бутоксикарбонил)амино)пентилметансульфонат

Et₃N (1,37 мл, 9,84 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-(5-гидроксипентил)карбамат (1,00 г, 4,92 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,46 мл, 5,90 ммоль) в DCM (12 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и промывали водой (10 мл), затем насыщ. соевым раствором (10 мл). Органический раствор высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,35 г, 98%) в виде бесцветного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) 1,40-1,60 (13H, m), 1,80 (2H, p), 3,03 (3H, s), 3,09-3,21 (2H, m), 4,25 (2H, t), 4,57 (1H, s).

Промежуточное соединение 111b: трет-бутил-(5-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)пентил)карбамат

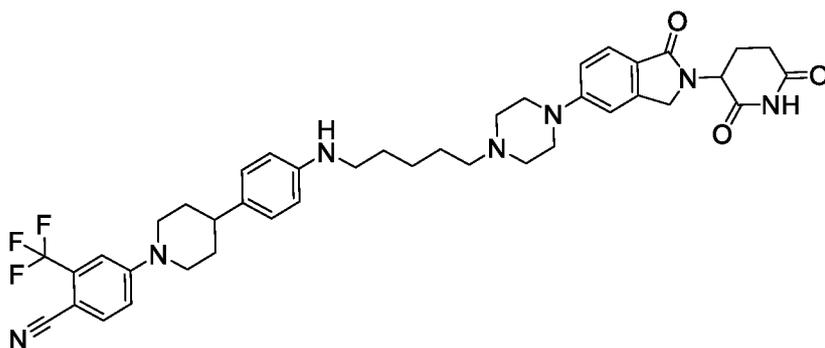
Cs₂CO₃ (1,49 г, 4,57 ммоль) добавляли в 5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пентилметансульфонат (1,71 г, 6,09 ммоль) и 3-(1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (1,00 г, 3,05 ммоль) в DMF (12 мл). Полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 12 ч. Очистка с помощью C-18 (элюент: вода) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (800 мг, 66%) в виде коричневого масла; *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 514.

Промежуточное соединение 111c: 3-(5-(4-(5-аминопентил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

4 М HCl в 1,4-диоксане (20 мл, 2,53 ммоль) добавляли по каплям в *трет*-бутил-(5-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)пентил)карбамат (1,30 г, 2,53 ммоль) в DCM (15 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Очистка с помощью флэш-хроматографии на колонке C18-флэш (элюент: 100% воды) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (1,00 г, 96%) в виде бледно-

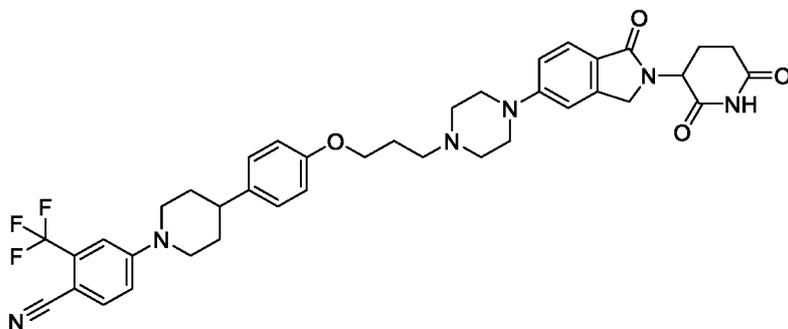
желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (CD_3OD) 1,54 (2H, p), 1,77 (2H, h), 1,97-1,86 (2H, m), 2,23-2,10 (1H, m), 2,50 (1H, qd), 2,85-2,70 (1H, m), 2,96-2,87 (1H, m), 2,99 (2H, q), 3,31-3,22 (4H, m), 3,37 (2H, s), 3,74 (2H, d), 7,71 (1H, d), 4,08 (2H, d), 4,53-4,37 (2H, m), 5,13 (1H, dd), 7,23-7,16 (2H, m); *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 414$.

Пример 111: 4-(4-{4-[(5-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}пентил)амино]фенил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 4а вводили в реакцию с промежуточным соединением 111с с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 110, с получением указанного в заголовке соединения (в виде бис-формиатной соли) после очистки с помощью хроматографии на колонке С-18 (элюент А). ^1H ЯМР: (500 МГц) 1,33-1,42 (2H, m), 1,45-1,61 (7H, m), 1,74-1,85 (2H, m), 1,91-2,00 (1H, m), 2,28-2,39 (4H, m), 2,53-2,68 (3H, m), 2,84-3,07 (6H, m), 3,29-3,48 (3H, m), 4,09-4,17 (2H, m), 4,17-4,24 (1H, m), 4,28-4,40 (1H, m), 5,03 (1H, br dd), 6,48 (2H, br d), 6,92 (2H, br d), 7,21-7,27 (1H, m), 7,30 (1H, br s), 7,51 (1H, br d), 7,79 (1H, br d), 8,14 (2H, s), 10,92 (1H, s); *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 742,5$.

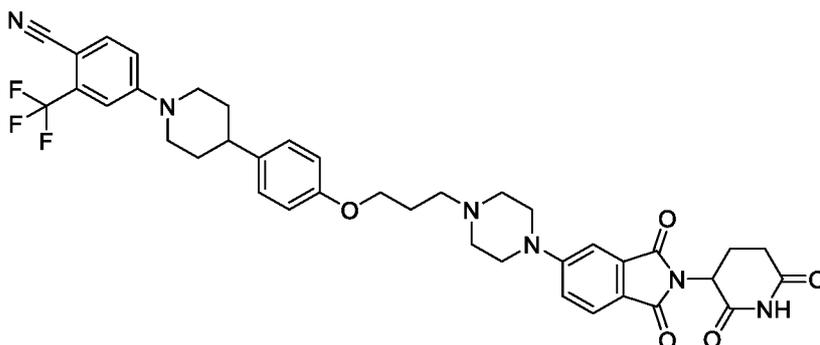
Пример 112: 4-{4-[4-(3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}пропокси)фенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 2с вводили в реакцию с промежуточным соединением 13а с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 5, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью HPLC (колонка

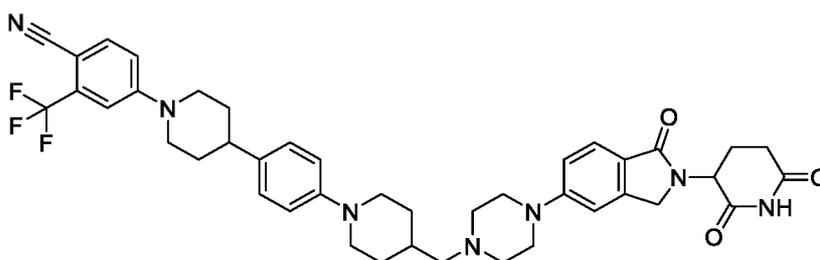
А, элюент А, основная обработка А). ^1H ЯМР: (500 МГц) 1,61 (2H, qd), 1,81-1,87 (2H, m), 1,87-1,92 (2H, m), 1,93-2,00 (1H, m), 2,31-2,40 (2H, m), 2,51-2,64 (7H, m), 2,71-2,80 (1H, m), 2,84-2,93 (1H, m), 3,03 (2H, br t), 3,98 (2H, t), 4,12-4,23 (3H, m), 4,28-4,34 (1H, m), 5,03 (1H, dd), 6,85 (2H, d), 7,00-7,10 (2H, m), 7,14 (2H, d), 7,22-7,29 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,51 (1H, d), 7,80 (1H, d), 10,92 (1H, s), 3 протона под пиком растворителя; *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 715,3$.

Пример 113: 4-{4-[4-(3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}пропокси)фенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 13а вводили в реакцию с промежуточным соединением 63е с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 5, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью FSC (элюент: 0-10% MeOH в EtOAc). ^1H ЯМР: (500 МГц) 1,56-1,67 (2H, m), 1,80-1,92 (4H, m), 1,97-2,05 (1H, m), 2,54-2,64 (4H, m), 2,71-2,80 (2H, m), 2,82-2,92 (2H, m), 3,00-3,07 (2H, m), 3,43 (5H, br s), 3,96-4,03 (2H, m), 4,16 (2H, br d), 5,05 (1H, dd), 6,85 (2H, d), 7,14 (2H, d), 7,22-7,28 (2H, m), 7,31 (2H, br d), 7,66 (1H, d), 7,80 (1H, d), 11,05 (1H, br s); *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 729,4$.

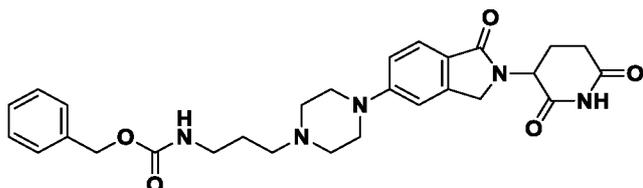
Пример 114: 4-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]фенил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 2с вводили в реакцию с промежуточным соединением 4с с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 2, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью флэш-

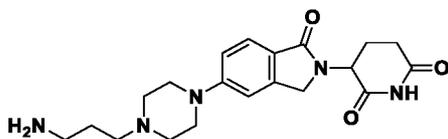
хроматографии с оксидом алюминия (элюент: 0-100% EtOAc в гептане, затем 20% EtOH в EtOAc); ^1H ЯМР: (CDCl_3) 1,37 (2H, tt), 1,61-1,7 (1H, m), 1,76 (2H, qd), 1,89 (2H, d), 1,96 (2H, s), 2,20 (1H, ddq), 2,26-2,3 (2H, m), 2,3-2,38 (1H, m), 2,55-2,62 (4H, m), 2,64-2,77 (3H, m), 2,77-2,87 (1H, m), 2,87-2,96 (1H, m), 2,99-3,12 (2H, m), 3,24-3,37 (4H, m), 3,66 (2H, d), 4,01 (2H, d), 4,25 (1H, d), 4,41 (1H, d), 5,19 (1H, dd), 6,84-6,93 (3H, m), 6,99 (2H, dt), 7,10 (2H, d), 7,15 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,73 (1H, d), 7,87 (1H, s); *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 754,3$.

Промежуточное соединение 115a: бензил-(3-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)пропил)карбамат



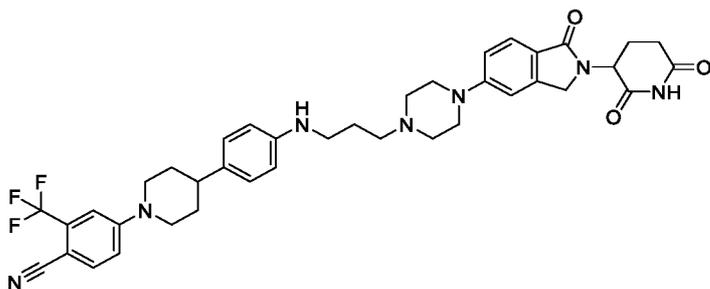
Хлористоводородную соль 3-(1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (0,700 г, 1,92 ммоль) растворяли в смеси DCM (5 мл) и MeOH (5 мл). Затем добавляли бензил-(3-оксопропил)карбамат (1,19 г, 5,76 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Затем добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,63 г, 7,67 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем добавляли дополнительное количество бензил-(3-оксопропил)карбамата (1,19 г, 5,76 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин. и добавляли дополнительное количество $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,63 г, 7,67 ммоль) и продолжали перемешивание при к. т. в течение 1 ч. После концентрирования при пониженном давлении добавляли EtOAc (20 мл) в остаток. Полученный раствор промывали с помощью насыщ. раствора NaHCO_3 (10 мл), солевого раствора (10 мл) и высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: от гексанов до DCM, затем 10% MeOH в DCM) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,800 г, 80%) в виде бесцветной сухой пленки; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) 1,76 (2H, br s), 2,14-2,26 (1H, m), 2,33 (1H, br dd), 2,49-2,57 (2H, m), 2,58-2,72 (4H, m), 2,78-2,87 (1H, m), 2,88-2,96 (1H, m), 3,32 (6H, br s), 4,26 (1H, d), 4,42 (1H, d), 5,11 (2H, s), 5,18-5,25 (1H, m), 5,68 (1H, br s), 6,87 (1H, s), 6,98 (1H, br d), 7,35 (5H, br s), 7,74 (1H, d), 8,02-8,25 (1H, m); *масса/заряд* ES^+ , $[\text{M}+\text{H}]^+ = 520$.

Промежуточное соединение 115b: 3-(5-(4-(3-аминопропил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



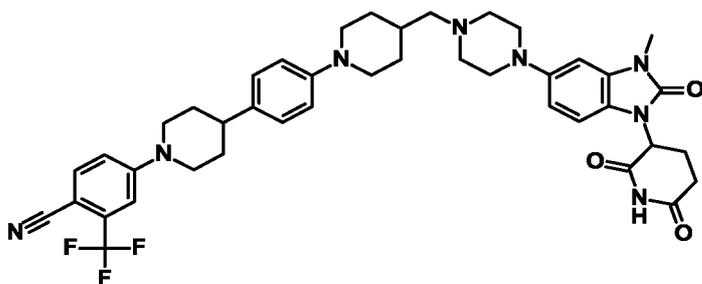
Бензил-(3-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)проил)карбамат (0,800 г, 1,54 ммоль) растворяли в MeOH (30 мл). Добавляли Pd на C (10% влажности, 0,410 г, 0,38 ммоль) и суспензию дегазировали, заполняли с помощью H₂ (использовали баллон) и перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Затем смесь фильтровали через целит и промывали с помощью смеси MeCN/MeOH (1:1, 100 мл). Фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (0,660 г, 94%); ¹H ЯМР (500 МГц) 1,93-2,03 (1H, m), 2,06-2,19 (2H, m), 2,34-2,45 (1H, m), 2,51 (1H, br s), 2,58-2,69 (1H, m), 2,88-3,03 (3H, m), 3,07-3,14 (1H, m), 3,20-3,30 (2H, m), 3,32-3,43 (2H, m), 3,52-3,62 (2H, m), 3,94-4,10 (2H, m), 4,20-4,30 (1H, m), 4,33-4,42 (1H, m), 5,07 (1H, dd), 7,08-7,27 (2H, m), 7,60 (1H, d), 7,95-8,28 (3H, m), 10,95 (1H, s), 11,21-11,41 (1H, m); *масса/заряд* ES⁺, [M+H]⁺ = 386.

Пример 115: 4-(4-{4-[(3-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}пропил)амино]фенил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



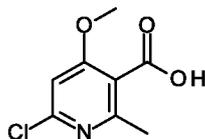
Промежуточное соединение 4a вводили в реакцию с промежуточным соединением 115b с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 110, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью хроматографии на колонке C-18 (элюент А); указанное в заголовке соединение преобразовывали в хлористоводородную соль путем смешивания с 0,1 мл 1 н. водного раствора HCl и затем концентрирования раствора до сухого состояния. ¹H ЯМР: (500 МГц) 1,55-1,69 (2H, m), 1,75-1,89 (2H, m), 1,91-1,99 (1H, m), 2,33-2,45 (2H, m), 2,54-2,65 (2H, m), 2,67-2,80 (1H, m), 2,83-2,95 (1H, m), 2,99-3,11 (2H, m), 3,11-3,28 (5H, m), 3,75-4,11 (8H, m), 4,11-4,19 (3H, m), 4,19-4,27 (2H, m), 4,32-4,41 (1H, m), 4,98-5,12 (1H, m), 7,02-7,22 (4H, m), 7,22-7,30 (1H, m), 7,29-7,36 (1H, m), 7,49-7,63 (1H, m), 7,70-7,86 (1H, m), 10,93 (1H, s); 2 обменные протона не наблюдаются; *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 714,5.

Пример 116: 4-[4-[4-[4-[1-[2,6-диоксо-3-пиперидил]-3-метил-2-оксо-бензимидазол-5-ил]пиперазин-1-ил]метил]-1-пиперидил]фенил]-1-пиперидил]-2-(трифторметил)бензонитрил



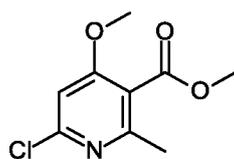
Промежуточное соединение 4b вводили в реакцию с промежуточным соединением 29g с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 1, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью HPLC (колонка А, элюент А). ^1H ЯМР: (500 МГц) 1,55-1,69 (2H, m), 1,75-1,89 (2H, m), 1,91-1,99 (1H, m), 2,33-2,45 (2H, m), 2,54-2,65 (2H, m), 2,67-2,80 (1H, m), 2,83-2,95 (1H, m), 2,99-3,11 (2H, m), 3,11-3,28 (5H, m), 3,75-4,11 (8H, m), 4,11-4,19 (3H, m), 4,19-4,27 (2H, m), 4,32-4,41 (1H, m), 4,98-5,12 (1H, m), 7,02-7,22 (4H, m), 7,22-7,30 (1H, m), 7,29-7,36 (1H, m), 7,49-7,63 (1H, m), 7,70-7,86 (1H, m), 10,93 (1H, s); 2 обменные протона не наблюдаются; *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 769,3$.

Промежуточное соединение 117a: 6-хлор-4-метокси-2-метилникотиновая кислота



К перемешиваемому раствору этил-4,6-дихлор-2-метилникотината (2,00 г, 8,54 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли метоксид натрия (2,22 мл, 11,96 ммоль) при 0°C. Затем смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем смесь выливали в измельченный лед и pH регулировали до 4-5 с применением 2 н. АсОН. Затем смесь экстрагировали с помощью DCM (50 мл × 2). Объединенные органические растворы промывали водой (30 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,00 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 202,2$.

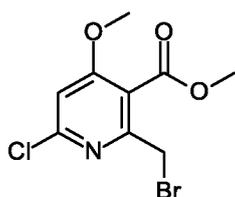
Промежуточное соединение 117b: метил-6-хлор-4-метокси-2-метилникотинат



К перемешиваемому раствору 6-хлор-4-метокси-2-метилникотиновой кислоты (2,50 г, 12,40 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли K_2CO_3 (2,06 г, 14,88 ммоль) и MeI (1,16 мл, 18,60 ммоль) при к. т. Затем смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем смесь

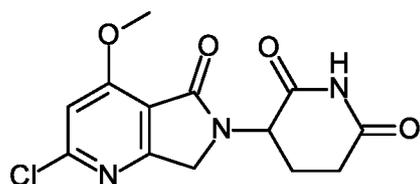
разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью МТВЕ (50 мл × 3). Объединенные органические растворы промывали солевым раствором (50 мл × 2), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении (температура бани: 45°C) с получением указанного в заголовке соединения (2,50 г, 7,04 ммоль, выход 57%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 216,1.

Промежуточное соединение 117с: метил-2-(бромметил)-6-хлор-4-метоксиникотинат



трет-Бутилацетат (30 мл) добавляли в метил-6-хлор-4-метокси-2-метилникотинат (1,50 г, 6,96 ммоль) в атмосфере N₂ при к. т. Затем добавляли NBS (1,610 г, 9,04 ммоль) и AIBN (0,228 г, 1,391 ммоль) при к. т. Затем смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Затем смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (40 мл × 2). Объединенные органические растворы промывали солевым раствором (30 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении (температура бани: 45°C) с получением указанного в заголовке соединения (2,00 г, выход 35%) в виде коричневой жидкости, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 294.

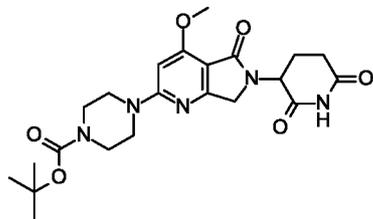
Промежуточное соединение 117d: 3-(2-хлор-4-метокси-5-оксо-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)пиперидин-2,6-дион



Хлористоводородную соль 3-аминопиперидин-2,6-диона (0,335 г, 2,037 ммоль) и DIPEA (1,053 г, 8,15 ммоль) добавляли в раствор метил-2-(бромметил)-6-хлор-4-метоксиникотината (2,00 г, 2,037 ммоль) в MeCN (30 мл) в атмосфере N₂ при к. т. Затем смесь нагревали до 85°C в течение 18 ч. Затем смесь медленно охлаждали до к. т. и полученные твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали с помощью MeCN (5 мл) и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,44 г, 66%) в виде коричневого твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,93-2,02 (1H, m), 2,32-2,41

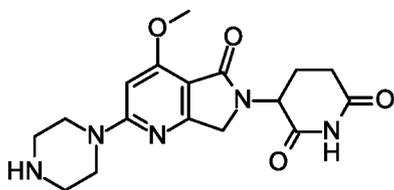
(1H, m), 2,59 (1H, d), 2,83-2,97 (1H, m), 4,01 (3H, s), 4,22-4,29 (1H, m), 4,38-4,49 (1H, m), 5,09 (1H, dd), 7,30 (1H, s), 10,99 (1H, s). *масса/заряд*: $ES^+ [M+H]^+ = 310,1$.

Промежуточное соединение 117e: *трет*-бутил-4-(6-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метокси-5-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат



Pd-PEPSI-Иепт (Cl) (47,1 мг, 0,048 ммоль) добавляли в *трет*-бутилпиперазин-1-карбоксилат (541 мг, 2,91 ммоль), Cs_2CO_3 (947 мг, 2,91 ммоль) и 3-(2-хлор-4-метокси-5-оксо-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)пиперидин-2,6-дион (300 мг, 0,969 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при к. т. в атмосфере N_2 . Полученную суспензию перемешивали в течение 2 ч. при 120°C. Затем смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и промывали с помощью 5% $AcOH$ в воде (20 мл), воды (20 мл), насыщ. $NaHCO_3$ (20 мл) и затем насыщ. солевого раствора (20 мл). Органический раствор затем высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Растирание с $EtOAc$ (4 мл) и промывание с помощью МТВЕ (16 мл) обеспечивали получение твердого вещества, которое собирали путем фильтрации и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (340 мг, выход 70%) в виде коричневого порошка; 1H ЯМР: 1,43 (9H, s), 1,87-1,98 (1H, m), 2,28-2,37 (1H, m), 2,56-2,62 (1H, m), 2,84-2,95 (1H, m), 3,37-3,47 (4H, m), 3,62-3,70 (4H, m), 3,90 (3H, s), 4,01 (1H, d), 4,12 (d, 1H), 5,00 (1H, dd), 6,29 (1H, s), 10,92 (1H, br s); *масса/заряд*: $ES^+ [M+H]^+ = 460,2$.

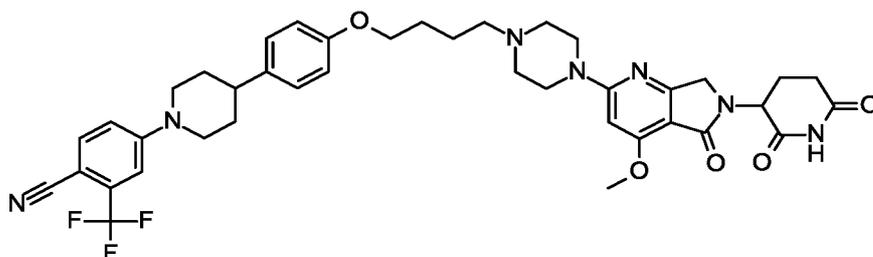
Промежуточное соединение 117f: 3-(4-метокси-5-оксо-2-(пиперазин-1-ил)-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)пиперидин-2,6-дион



К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-4-(6-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метокси-5-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (340 мг, 0,740 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 4 М HCl (3,70 мл, 14,80 ммоль) в 1,4-диоксане при 0°C. Затем смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. в атмосфере N_2 . Концентрирование смеси затем обеспечивало получение указанного в заголовке соединения в виде

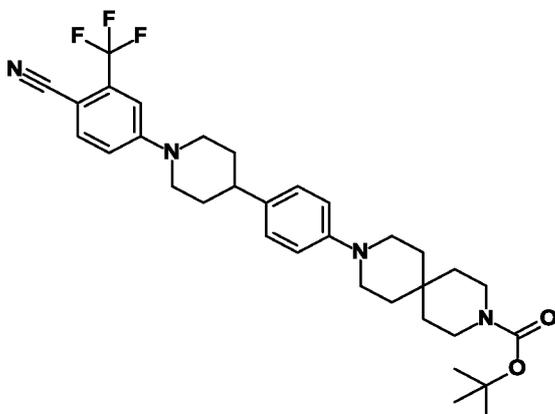
хлористоводородной соли (300 мг, 88%) в виде коричневого твердого вещества; ^1H ЯМР: 1,88-1,99 (1H, m), 2,29-2,38 (1H, m), 2,59 (1H, br s), 2,84-2,96 (1H, m), 3,17-3,20 (4H, m), 3,92-4,00 (7H, s), 4,01-4,08 (1H, m), 4,18 (1H, s), 5,02 (1H, dd), 6,41 (1H, s), 9,35 (2H, br s), 10,92 (1H, s); *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 360,2$.

Пример 117: 4-(4-(4-(4-(4-(6-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метокси-5-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)бутокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 117f вводили в реакцию с промежуточным соединением 50a с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 5, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью HPLC (колонка; Zorbax-C18, 5 мкм; 50 × 21,2 мм, элюент С, основная обработка А); ^1H ЯМР: 1,56-1,67 (4H, m), 1,69-1,79 (2H, m), 1,80-1,88 (2H, m), 1,88-1,96 (1H, m), 2,34-2,40 (3H, m), 2,40-2,45 (4H, m), 2,59 (1H, s), 2,77 (1H, t), 2,84-2,95 (1H, m), 3,04 (2H, t), 3,60-3,63 (4H, m), 3,89 (3H, s), 3,93-4,03 (3H, m), 4,10-4,23 (3H, m), 5,00 (1H, br dd), 6,27 (1H, s), 6,86 (2H, d), 7,16 (2H, d), 7,23-7,36 (2H, m), 7,82 (1H, d), 10,91 (1H, br s); *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 760,2$.

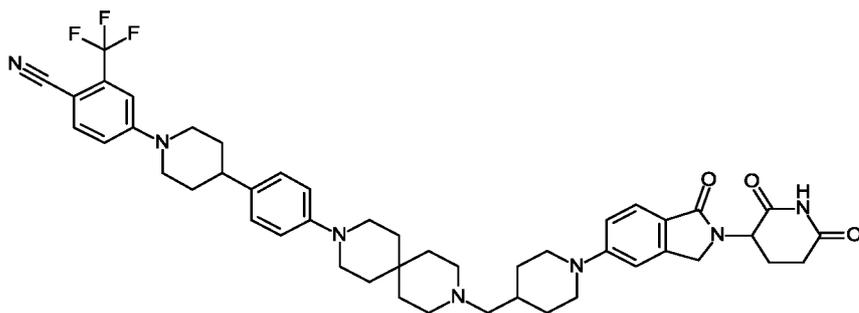
Промежуточное соединение 118a: *трет*-бутил-9-(4-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)фенил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат



4-(4-(4-Бромфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (промежуточное соединение 4a) (0,500 г, 1,22 ммоль), *трет*-бутил-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-

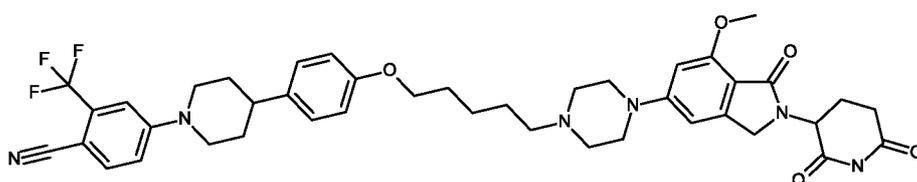
карбоксилат (0,342 г, 1,34 ммоль), RuPhos Pd G3 (0,102 г, 0,12 ммоль), RuPhos (0,057 г, 0,12 ммоль) и 2-метилпропан-2-олат натрия (0,352 г, 3,67 ммоль) отвешивали во флакон для микроволновой обработки. Безводный 1,4-диоксан (8 мл) затем добавляли. Смесь дегазировали путем барботирования N₂ через смесь в течение 5 мин. и затем нагревали и перемешивали при 100°C в течение 2 ч. в микроволновой печи. Затем смесь охлаждали до к. т. и добавляли воду (20 мл). Образовывался осадок, который собирали путем фильтрации. Осадок промывали с помощью Et₂O (2 × 15 мл) с получением указанного в заголовке соединения (0,578 г, 81%) в виде серого твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,33-1,44 (13H, m), 1,5-1,69 (6H, m), 1,84 (2H, d), 2,68-2,78 (1H, m), 3-3,12 (6H, m), 3,29-3,38 (4H, m), 4,17 (2H, d), 6,86 (2H, d), 7,08 (2H, d), 7,26 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,81 (1H, d); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ 583,3.

Пример 118: 4-(4-(4-(9-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)метил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



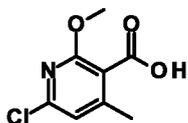
Промежуточное соединение 118a вводили в реакцию с промежуточным соединением 27f с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 1, с получением указанного в заголовке соединения после очистки (колонка А, элюент А); ¹H ЯМР (CDCl₃) 1,42 (2H, q), 1,62-1,88 (10H, m), 1,89-2,09 (5H, m), 2,12-2,23 (1H, m), 2,24-2,39 (1H, m), 2,65-2,78 (3H, m), 2,79-3,22 (13H, m), 3,81 (2H, d), 4,01 (2H, d), 4,24 (1H, d), 4,39 (2H, d), 5,16 (1H, dd), 6,78-6,92 (3H, m), 6,97 (2H, ddd), 7,07-7,2 (3H, m), 7,60 (1H, d), 7,70 (1H, d), 8,42 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 822,5.

Пример 119: 4-[4-[4-[5-[4-[2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)-7-метокси-1-оксоизоиндолин-5-ил]пиперазин-1-ил]пентокси]фенил]-1-пиперидил]-2-(трифторметил)бензонитрил



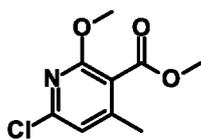
Получали из 4-(4-(4-бромфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифтор-метил)бензонитрила (промежуточное соединение 4a) с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 12, но с применением пентан-1,5-диола с получением указанного в заголовке соединения после очистки (колонка А, элюент А); ^1H ЯМР (CDCl_3) 1,75 (2H, qd), 1,97 (2H, d), 2,13-2,34 (4H, m), 2,34-2,48 (2H, m), 2,64-2,93 (9H, m), 3,06 (2H, td), 3,29-3,39 (4H, m), 3,94 (3H, s), 4,02 (2H, d), 4,13-4,26 (3H, m), 4,36 (1H, d), 5,13 (1H, dd), 6,36 (1H, d), 6,46 (1H, s), 6,79-6,9 (2H, m), 6,99 (1H, dd), 7,09-7,19 (3H, m), 7,61 (1H, d), 7,89 (1H, s); *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 773,5$.

Промежуточное соединение 120a: 6-хлор-2-метокси-4-метилникотиновая кислота



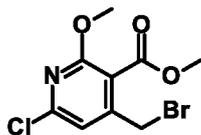
К перемешиваемому раствору метоксида натрия (10,3 мл, 55,8 ммоль) в THF (25 мл) добавляли 2,6-дихлор-4-метилникотиновую кислоту (5,00 г, 24,27 ммоль) в THF (25 мл) при 0°C. Затем смесь нагревали при 70°C в течение 16 ч. После охлаждения до к. т. смесь подкисляли с помощью 1,5 н. водн. HCl до pH 3-4, затем экстрагировали с помощью EtOAc (60 мл × 2). Объединенные органические растворы промывали водой и солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (4,00 г, 76%), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки; ^1H ЯМР: 2,27 (3H, s), 3,87 (3H, s), 7,10 (1H, s), 13,43 (1H, s); *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 202,1$

Промежуточное соединение 120b: метил-6-хлор-2-метокси-4-метилникотинат



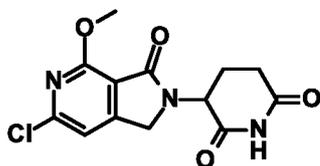
К перемешиваемому раствору 6-хлор-2-метокси-4-метилникотиновой кислоты (4,40 г, 20,19 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли K_2CO_3 (3,35 г, 24,23 ммоль) и MeI (1,89 мл, 30,3 ммоль) при к. т. Затем смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью МТВЕ (50 мл × 3). Объединенные органические растворы промывали солевым раствором (50 мл × 2), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении (температура бани: 45°C) с получением указанного в заголовке соединения (4,00 г, 76%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР: 2,26 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,87 (3H, s), 7,13 (1H, s); *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 216,1$.

Промежуточное соединение 120c: метил-4-(бромметил)-6-хлор-2-метоксиникотинат



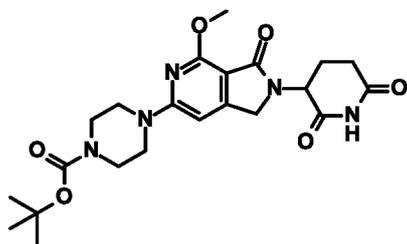
трет-Бутилацетат (150 мл) добавляли в метил-6-хлор-2-метокси-4-метилникотинат (8,00 г, 37,1 ммоль) в атмосфере N₂. Затем добавляли NBS (9,24 г, 51,9 ммоль) и бензоилпероксид (1,80 г, 7,42 ммоль) при к. т. Смесь перемешивали при 110°C в течение 14 ч. Затем добавляли дополнительное количество NBS (2,64 г, 14,84 ммоль) и продолжали перемешивание при 110°C в течение 12 ч. Затем смесь разбавляли с помощью 10% раствора NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (60 мл × 2). Объединенные органические растворы промывали солевым раствором (80 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (11,00 г, 27%) в виде коричневой жидкости, которую применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки; *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 294.

Промежуточное соединение 120d: 3-(6-хлор-4-метокси-3-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



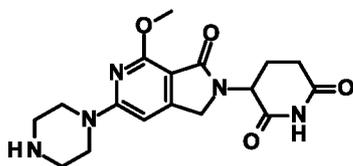
Хлористоводородную соль 3-аминопиперидин-2,6-диона (1,65 г, 10,01 ммоль) и DIPEA (5,17 г, 40,0 ммоль) добавляли в метил-4-(бромметил)-6-хлор-2-метоксиникотинат (11,00 г, 10,01 ммоль) в MeCN (80 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Затем смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч., затем медленно охлаждали до к. т. Затем смесь разбавляли с помощью DCM (200 мл) и промывали с помощью 5% AcOH в воде (200 мл), воды (200 мл), насыщ. NaHCO₃ (200 мл) и затем насыщ. солевого раствора (200 мл). Органический раствор высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Растирание с EtOAc (10 мл) и промывание с помощью MTBE (30 мл) обеспечивали получение твердого вещества, которое собирали путем фильтрации и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1,60 г, 44%) в виде коричневого твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,89-2,02 (1H, m), 2,30-2,35 (1H, m), 2,50-2,59 (1H, m), 2,84-2,98 (1H, m), 3,99 (3H, s), 4,26-4,39 (1H, m), 4,40-4,53 (1H, m), 5,05 (1H, dd), 7,40 (1H, s), 10,99 (1H, br s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 310,2.

Промежуточное соединение 120e: трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метокси-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилат



Pd-PEPSSI-IHept (Cl) (47,1 мг, 0,048 ммоль) добавляли в *tert*-бутилпиперазин-1-карбоксилат (541 мг, 2,91 ммоль), Cs₂CO₃ (947 мг, 2,91 ммоль) и 3-(6-хлор-4-метокси-3-оксо-1,3-дигидро-2*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (300 мг, 0,969 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Полученную суспензию перемешивали в течение 2 ч. при 120°C. После охлаждения реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и промывали с помощью 5% AcOH в воде (20 мл), воды (20 мл), насыщ. NaHCO₃ (20 мл) и затем насыщ. солевого раствора (20 мл). Органическую часть высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Растирание с применением EtOAc (4 мл) и промывание с помощью МТВЕ (16 мл) обеспечивали получение твердого вещества, которое собирали путем фильтрации и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, 50%) в виде коричневого твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,43 (9H, s), 1,88-2,00 (1H, m), 2,29-2,39 (1H, m), 2,58-2,68 (1H, m), 2,86-2,96 (1H, m), 3,34 -3,44 (4H, m), 3,53-3,63 (4H, m), 3,90 (3H, s), 4,09-4,18 (1H, m), 4,24-4,34 (1H, m), 4,97 (1H, br dd), 6,50 (1H, s), 10,92 (1H, br s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 460,2.

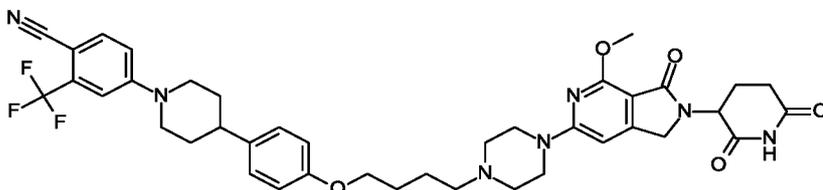
Промежуточное соединение 120f: 3-(4-метокси-3-оксо-6-(пиперазин-1-ил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



К перемешиваемому раствору *tert*-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метокси-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло-[3,4-*c*]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилата (260 мг, 0,566 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 4 М HCl (2,83 мл, 11,32 ммоль) в 1,4-диоксане при 0°C. Смесь перемешивали при к. т. в течение 12 ч. в атмосфере N₂. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке

соединения в виде хлористоводородной соли (240 мг, выход 63%) в виде коричневого твердого вещества; *масса/заряд*: $ES^+ [M+H]^+ = 360,2$.

Пример 120: 4-(4-(4-(4-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метокси-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)бутокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



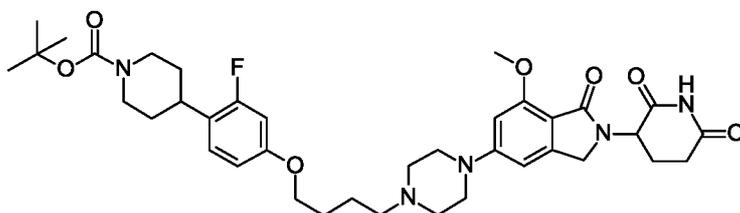
Промежуточное соединение 50a вводили в реакцию с промежуточным соединением 120f с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 5, с получением указанного в заголовке соединения после очистки (колонка: Zorbax-C18, 5 мкм; 50 × 21,2 мм, элюент С, основная обработка А); 1H ЯМР: 1,55-1,69 (4H, m), 1,69-1,78 (2H, m), 1,81-1,95 (3H, m), 2,27-2,38 (3H, m), 2,46 (3H, br s), 2,57-2,68 (1H, m), 2,77 (1H, br t), 2,83-2,97 (1H, m), 3,04 (2H, br t), 3,50-3,59 (4H, m), 3,84-3,93 (3H, m), 3,97 (2H, br t), 4,09-4,20 (3H, m), 4,22-4,31 (1H, m), 4,96 (1H, dd), 6,48 (1H, s), 6,86 (2H, d), 7,16 (2H, d), 7,27 (1H, d), 7,33 (1H, br s), 7,82 (1H, d), 10,91 (1H, s); *масса/заряд*: $ES^+ [M+H]^+ = 760,2$.

Промежуточное соединение 121a: трет-бутил-4-(4-(4-бромбутокс)-2-фторфенил)пиперидин-1-карбоксилат



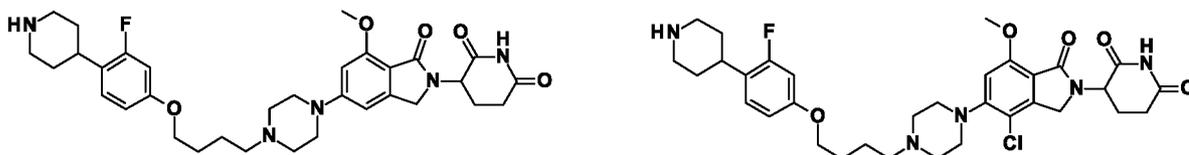
K_2CO_3 (421 мг, 3,05 ммоль) и 1,4-дибромбутан (910 мкл, 7,62 ммоль) добавляли последовательно в раствор трет-бутил-4-(2-фтор-4-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 38B) (450 мг, 1,52 ммоль) в DMF (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. После охлаждения до к. т. смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и воды (20 мл), затем солевого раствора (20 мл). Органическую часть собирали и промывали с помощью дополнительных порций солевого раствора (3 × 20 мл), высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-25% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,305 г, 47%) в виде бесцветного масла; 1H ЯМР ($CDCl_3$) 1,48 (9H, s), 1,55-1,67 (2H, m), 1,73-1,82 (2H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 2-2,1 (2H, m), 2,81 (2H, td), 2,91 (1H, tt), 3,48 (2H, t), 3,96 (2H, t), 4,17-4,3 (2H, m), 6,58 (1H, dd), 6,63 (1H, dd), 7,07 (1H, t); *масса/заряд*: $ES^+ [MH-Boc] 330,0$.

Промежуточное соединение 121b: *трет*-бутил-4-(4-(4-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)бутокс)-2-фторфенил)пиперидин-1-карбоксилат



DIPEA (729 мкл, 4,18 ммоль) добавляли в смесь хлористоводородной соли 3-(7-метокси-1-оксо-5-(пиперазин-1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (303 мг, 0,77 ммоль) (промежуточное соединение 1f), *трет*-бутил-4-(4-(4-бромбутокс)-2-фторфенил)пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 0,70 ммоль) и KI (347 мг, 2,09 ммоль) в DMSO (5 мл) и полученную смесь нагревали до 70°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до к. т. и разбавляли водой (20 мл) и EtOAc (20 мл). Органическую часть собирали и водную часть промывали с помощью дополнительного количества EtOAc (20 мл). Объединенные органические вещества промывали водой (2 × 20 мл), солевым раствором (2 × 20 мл), высушивали (MgSO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-10% MeOH в DCM) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,200 г, 41%) в виде бледно-желтой жидкости; ¹H ЯМР (CDCl₃) 1,48 (9H, s), 1,53-1,67 (6H, m), 1,72-1,81 (3H, m), 1,86 (2H, s), 2,13-2,24 (1H, m), 2,31 (1H, dd), 2,73-2,98 (6H, m), 3,06-3,78 (6H, m), 3,94 (3H, s), 3,95-4,02 (2H, m), 4,16-4,29 (3H, m), 4,36 (1H, d), 5,12 (1H, dd), 6,36 (1H, s), 6,48 (1H, s), 6,58 (1H, dd), 6,63 (1H, dd), 7,07 (1H, t), 7,98 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ 708,6.

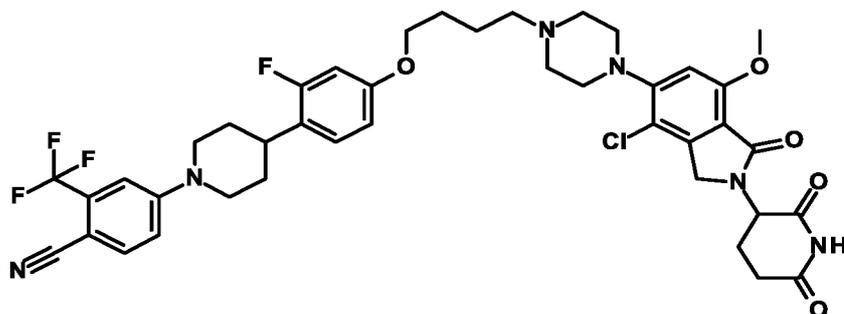
Промежуточные соединения 121c и 121d: 3-(5-(4-(4-(3-фтор-4-(пиперидин-4-ил)фенокси)бутил)пиперазин-1-ил)-7-метокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион и 3-(4-хлор-5-(4-(4-(3-фтор-4-(пиперидин-4-ил)фенокси)бутил)пиперазин-1-ил)-7-метокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



4 M HCl в 1,4-диоксане (706 мкл, 2,83 ммоль) добавляли одной порцией в *трет*-бутил-4-(4-(4-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)бутокс)-2-фторфенил)пиперидин-1-карбоксилат (200 мг, 0,28 ммоль) в DCM (1 мл) при к. т. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 0,5 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении с получением смеси указанных в заголовке

соединений 121с и би-продукта 121d в соотношении 1:2 в виде бледно-коричневого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной обработки.

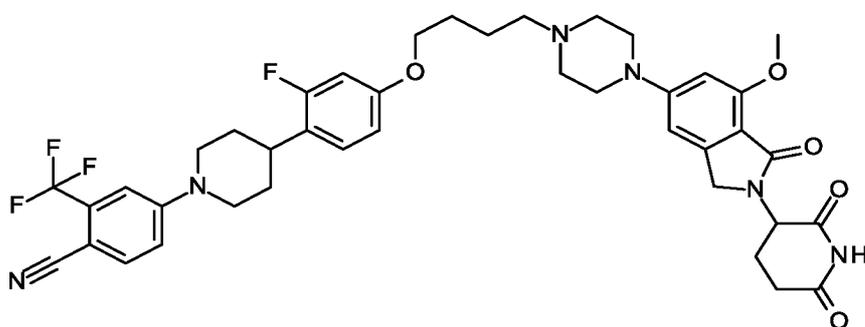
Пример 121: 4-(4-(4-(4-(4-хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)бутоксидифторфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



Смесь (1:2) промежуточных соединений 121с и 121d вводили в реакцию с помощью 4-фтор-2-(трифторметил)бензонитрила

с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 16, с получением указанного в заголовке соединения (в виде формиатной соли) после очистки (колонка А, элюент А); ^1H ЯМР (CDCl_3) 1,79 (6H, ddd), 1,95 (2H, d), 2,14-2,24 (1H, m), 2,27-2,41 (1H, m), 2,76-2,94 (4H, m), 2,96-3,14 (7H, m), 3,31-3,33 (4H, m), 3,89-4,07 (7H, m), 4,21 (1H, d), 4,36 (1H, d), 5,13 (1H, dd), 6,13 (1H, s), 6,54-6,67 (3H, m), 6,98 (1H, dd), 7,07 (1H, t), 7,15 (1H, d), 7,61 (1H, d), 8,33 (1H, s); *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 811,6$.

Пример 122: 4-(4-(4-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)бутоксидифторфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил

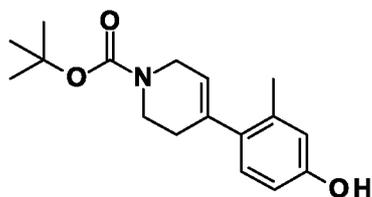


Смесь (1:2) промежуточных соединений 121с и 121d вводили в реакцию с помощью 4-фтор-2-(трифторметил)бензонитрила

с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 16, с получением указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли после очистки (колонка А, элюент А); ^1H ЯМР (CDCl_3) 1,71-1,89 (6H, m), 1,95 (2H, d), 2,1-2,22

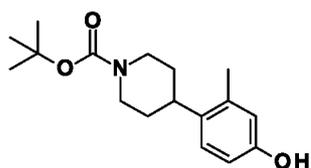
(1H, m), 2,30 (1H, qd), 2,64-2,73 (2H, m), 2,76-2,94 (6H, m), 2,98-3,16 (3H, m), 3,41-3,51 (4H, m), 3,94 (3H, s), 3,95-4,08 (4H, m), 4,20 (1H, d), 4,36 (1H, d), 5,13 (1H, dd), 6,36 (1H, d), 6,47 (1H, s), 6,57-6,69 (2H, m), 6,99 (1H, dd), 7,07 (1H, t), 7,15 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,96 (1H, s), 8,19 (0,5H, s); *масса/заряд*: $ES^+ [M+H]^+ = 777,4$.

Промежуточное соединение 123а: *трет*-бутил-4-(4-гидрокси-2-метилфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилат



Na_2CO_3 (3,11 г, 29,4 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 4-бром-3-метилфенола (1,83 г, 9,78 ммоль) и *трет*-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилата (3,63 г, 11,74 ммоль) в толуоле (20 мл), EtOH (10 мл) и воде (5 мл) и колбу продували с помощью N_2 в течение 20 мин. Затем добавляли $PdCl_2(dppf)-DCM$ (0,799 г, 0,978 ммоль) в атмосфере N_2 при к. т. и затем смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. После охлаждения смесь фильтровали через целит и промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением клейкой массы, которую растворяли в EtOAc (100 мл). Данный раствор промывали водой (30 мл) и солевым раствором (30 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 5-17% EtOAc в гексане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (2,27 г, 72%) в виде бледно-желтого твердого вещества; 1H ЯМР: 1,43 (9H, s), 2,15 (3H, s), 3,33 (2H, s), 3,50 (2H, br t), 3,93 (2H, br s), 5,47 (1H, br s), 6,51-6,56 (1H, m), 6,58 (1H, d), 6,87 (1H, d), 9,21 (1H, s); *масса/заряд*: $ES^+[M-Hoc]^+ 190,4$.

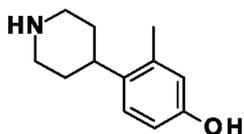
Промежуточное соединение 123b: *трет*-бутил-4-(4-гидрокси-2-метилфенил)пиперидин-1-карбоксилат



Раствор *трет*-бутил-4-(4-гидрокси-2-метилфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилата (2,25 г, 7,78 ммоль) в EtOAc (40 мл) барботировали через N_2 в течение периода 10 мин. Pd на C (10% сухого основания, 0,80 г, 7,52 ммоль) затем добавляли в атмосфере N_2 . Затем смесь перемешивали в атмосфере H_2 при к. т. в течение 24 ч. Затем смесь фильтровали через целит и промывали с помощью EtOAc. Фильтрат

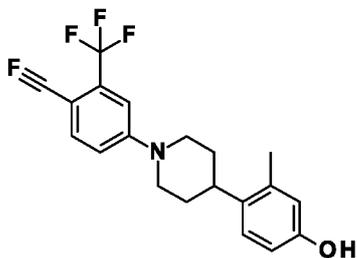
концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,22 г, 95%) в виде грязно-белого твердого вещества; ^1H ЯМР: 1,42 (9H, s), 1,57-1,66 (4H, m), 2,21 (3H, s), 2,74 (1H, br t), 3,57 (4H, br s), 6,54 (2H, s), 6,93-6,96 (1H, m), 8,94-9,16 (1H, m); *масса/заряд*: $\text{ES}^+[\text{M-Вос}]^+$ 192,2.

Промежуточное соединение 123с: 3-метил-4-(пиперидин-4-ил)фенол



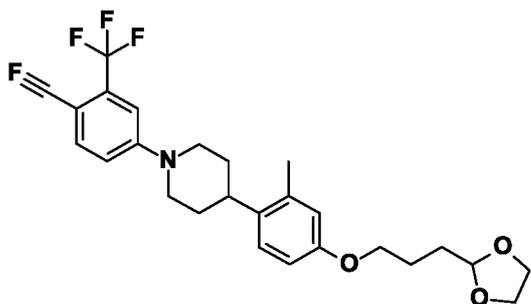
4 М HCl в 1,4-диоксане (10 мл, 40,0 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил-4-(4-гидрокси-2-метилфенил)пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,72 ммоль) в DCM (5 мл) при к. т. в атмосфере N_2 . Затем смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Удаление растворителя при пониженном давлении затем обеспечивало получение указанного в заголовке соединения в виде хлористоводородной соли (390 мг, 96%) в виде грязно-белого твердого вещества; *масса/заряд*: $\text{ES}^+[\text{M+H}]^+$ 192,2.

Промежуточное соединение 123d: 4-(4-(4-гидрокси-2-метилфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



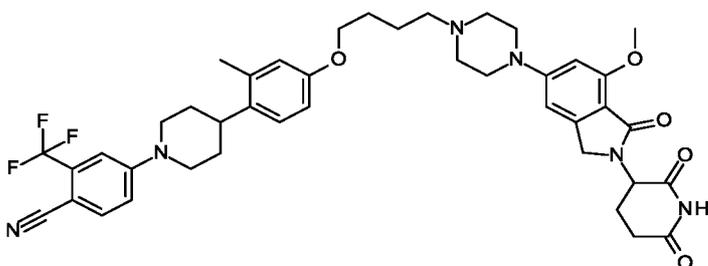
DIPEA (3,95 мл, 22,61 ммоль) добавляли в смесь хлористоводородной соли 3-метил-4-(пиперидин-4-ил)фенола (1,03 г, 4,52 ммоль) и 4-фтор-2-(трифторметил)бензонитрила (1,00 г, 5,29 ммоль) в DMSO (10 мл) при к. т. в атмосфере воздуха в течение 18 ч. Затем смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические растворы высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-50% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,880 г, 54%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР: 1,59 (2H, qd), 1,75 (2H, d), 2,26 (3H, s), 2,91 (1H, ddd), 3-3,14 (2H, m), 4,17 (2H, d), 6,44-6,64 (2H, m), 6,94 (1H, d), 7,22-7,37 (2H, m), 7,81 (1H, d), 9,01 (1H, s); *масса/заряд*: $\text{ES}^+[\text{M+H}]^+$ 361,1.

Промежуточное соединение 123е: 4-(4-(4-(3-(1,3-диоксолан-2-ил)пропокси)-2-метилфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



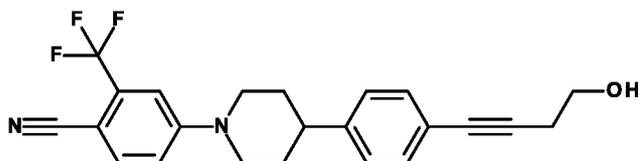
2-(3-Бромпропил)-1,3-диоксолан (0,364 мл, 2,69 ммоль) добавляли одной порцией в 4-(4-(4-гидрокси-2-метилфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (0,88 г, 2,44 ммоль) и K_2CO_3 (1,012 г, 7,33 ммоль) в MeCN (10 мл) при к. т. в атмосфере N_2 . Полученную суспензию перемешивали при $80^\circ C$ в течение 24 ч. Затем смесь фильтровали после охлаждения до к. т. Фильтрат разбавляли водой (50 мл) и полученный желтый осадок собирали путем фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (1,10 г, 95%); 1H ЯМР: 1,55-1,66 (2H, m), 1,67-1,73 (2H, m), 1,73-1,8 (4H, m), 2,31 (3H, s), 2,86-3,01 (1H, m), 3,08 (2H, t), 3,74-3,81 (2H, m), 3,87-3,91 (2H, m), 3,94 (2H, t), 4,18 (2H, d), 4,84 (1H, t), 6,69 (1H, dd), 6,73 (1H, d), 7,06 (1H, d), 7,27 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,81 (1H, d); *масса/заряд*: ES^+ $[M+H]^+$ 475,4.

Пример 123: 4-(4-(4-(4-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)бутокси)-2-метилфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



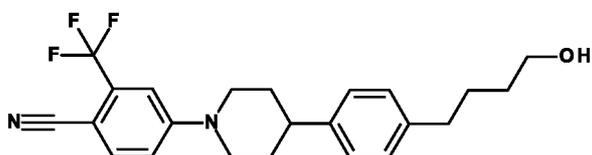
Промежуточное соединение 123e вводили в реакцию с промежуточным соединением 1e с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 1, с получением указанного в заголовке соединения после очистки (колонка А, элюент А, основная обработка А); 1H ЯМР: 0,84-0,93 (4H, m), 0,97-1,05 (4H, dt), 1,12-1,25 (1H, m), 1,35 (3H, d), 1,59 (5H, d), 1,65 (2H, t), 1,84 (1H, d), 2,09-2,28 (2H, m), 2,35 (2H, t), 3,11 (3H, s), 3,22 (2H, t), 3,33-3,58 (4H, m), 4,23 (1H, dd), 5,75 (1H, s), 5,87 (1H, s), 5,92-6,06 (2H, m), 6,33 (1H, d), 6,53 (1H, dd), 6,59 (1H, s), 7,08 (1H, d), 10,15 (1H, s); *масса/заряд*: ES^+ $[M+H]^+$ = 773,3.

Промежуточное соединение 124a: 4-(4-(4-(4-гидроксибут-1-ин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)-бензонитрил



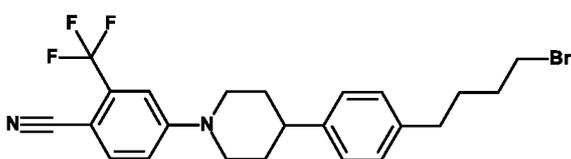
Бут-3-ин-1-ол (154 мг, 2,20 ммоль) и диэтиламин (357 мг, 4,89 ммоль) добавляли в смесь 4-(4-(4-бромфенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (промежуточное соединение 4a) (500 мг, 1,222 ммоль) и DMF (5 мл) при к. т. в атмосфере N_2 . Затем добавляли хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (42,9 мг, 0,061 ммоль), PPh_3 (22,43 мг, 0,086 ммоль) и CuI (11,63 мг, 0,061 ммоль) в атмосфере N_2 . Затем смесь перемешивали при $80^\circ C$ в течение 16 ч. После охлаждения смесь фильтровали через целит и промывали с помощью DCM ($20\text{ мл} \times 3$). Фильтрат затем концентрировали при пониженном давлении, затем разбавляли с помощью DCM (50 мл). Данный раствор промывали водой ($20\text{ мл} \times 2$) и соевым раствором (20 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 5-40% $EtOAc$ в гексане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (220 мг, 29%) в виде желтого твердого вещества; *масса/заряд*: $ES^+ [M+H]^+$ 399,0.

Промежуточное соединение 124b: 4-(4-(4-(4-гидоксибутил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



Раствор 4-(4-(4-(4-гидоксибут-1-ин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (200 мг, 0,502 ммоль) в $EtOH$ (10 мл) барботировали через N_2 в течение периода 10 мин. 10% Pd на C (150 мг, 1,410 ммоль) затем добавляли в атмосфере N_2 . Затем смесь перемешивали в атмосфере H_2 при к. т. в течение 5 ч. Затем смесь фильтровали через целит и промывали с помощью $EtOH$. Концентрирование фильтрата обеспечивало получение указанного в заголовке соединения в виде клейкой массы (160 мг, 46%); *масса/заряд*: $ES^+ [M+H]^+$ 403,4.

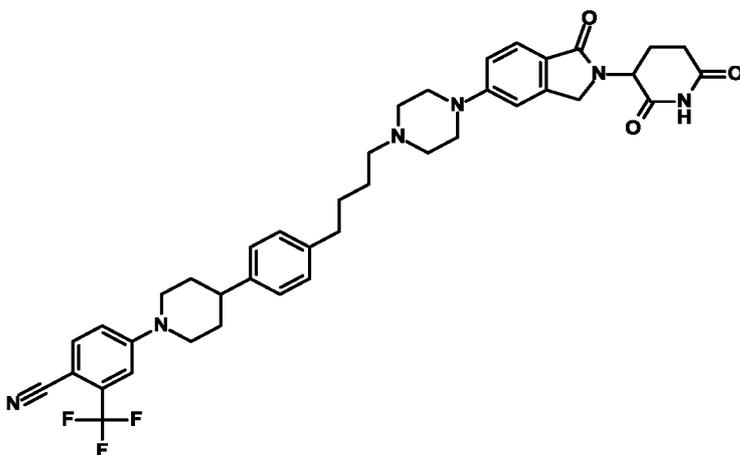
Промежуточное соединение 124b: 4-(4-(4-(4-бромбутил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



PPh_3 (201 мг, 0,765 ммоль) и $СВг_4$ (254 мг, 0,765 ммоль) добавляли в раствор 4-(4-(4-(4-

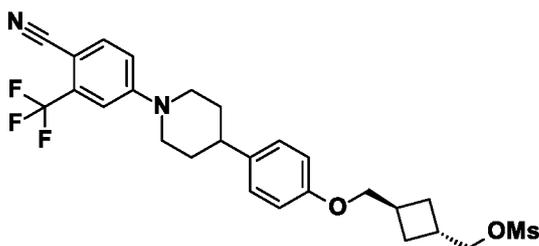
гидрокси-бутил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (154 мг, 0,383 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C, затем смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь затем гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (15 мл × 2) и объединенные органические растворы промывали солевым раствором (10 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (силикагель Snap-ultra, размер 100-200 меш, градиент: 5-15% EtOAc в гексане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (71 мг, выход 32%) в виде коричневой клейкой жидкости; *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ 467.

Пример 124: 4-(4-(4-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)бутил)фенил)-пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 124с вводили в реакцию с промежуточным соединением 2с с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 5, с получением указанного в заголовке соединения после очистки (колонка В, элюент А, основная обработка А); ¹H ЯМР: 1,48-1,68 (6H, m), 1,87 (2H, br d), 1,94-1,99 (1H, m), 2,33-2,40 (3H, m), 2,57 (5H, br s), 2,80-2,95 (2H, m), 3,06 (2H, br t), 3,27 (6H, br s), 4,16-4,23 (3H, m), 4,29-4,36 (1H, m), 5,05 (1H, dd), 7,04-7,07 (2H, m), 7,13-7,19 (4H, m), 7,28 (1H, dd), 7,33 (1H, s), 7,52 (1H, d), 7,82 (1H, d), 10,94-10,96 (1H, m); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 713,0.

Промежуточное соединение 125а: ((1r,3r)-3-((4-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)фенокси)метил)-циклобутил)метилметансульфонат



К

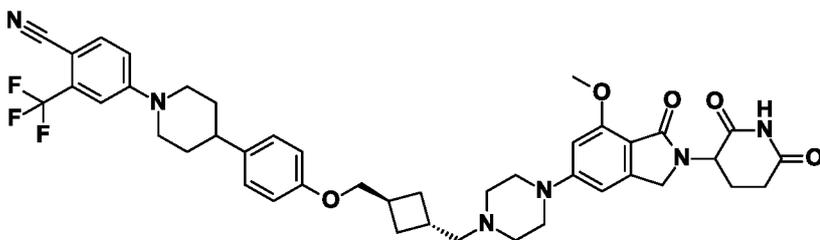
перемешиваемому

раствору

4-(4-(4-(((1r,3r)-3-

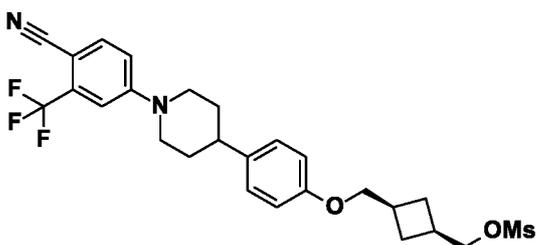
(гидроксиметил)циклобутил)метокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (промежуточное соединение 36b) (90 мг, 0,202 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли Et₃N (41,0 мг, 0,405 ммоль) и метансульфонилхлорид (46,4 мг, 0,405 ммоль) при 0°C. Затем смесь перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Реакционную смесь затем гасили водой (25 мл). Затем смесь экстрагировали с помощью DCM (30 мл × 2) и объединенные органические растворы промывали солевым раствором (20 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 92%), которое применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки; *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 523,0.

Пример 125: 4-[4-(4-((1*r*,3*r*)-3-((4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил)метил)циклобутил)метокси)фенил)пиперидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 125а вводили в реакцию с промежуточным соединением 1f с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 12, с получением указанного в заголовке соединения после очистки (колонка В, элюент А, основная обработка А); ¹H ЯМР: 1,56-1,69 (2H, m), 1,77-1,98 (7H, m), 2,33 (2H, d), 2,41-2,47 (4H, m), 2,61-2,70 (2H, m), 2,77 (1H, t), 2,84-2,95 (1H, m), 3,05 (2H, t), 3,27-3,29 (4H, m), 3,83 (3H, s), 3,98 (2H, d), 4,07-4,30 (4H, m), 4,96 (1H, dd), 6,48 (1H, s), 6,60 (1H, s), 6,87 (2H, d), 7,16 (2H, d), 7,28 (1H, dd), 7,33 (1H, d), 7,82 (1H, d), 10,90 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 785,4.

Промежуточное соединение 126а: ((1*s*,3*s*)-3-((4-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)фенокси)-метил)циклобутил)метилметансульфонат



К

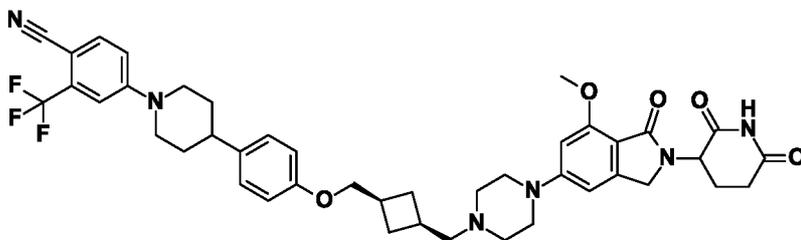
перемешиваемому

раствору

4-(4-(4-(((1*s*,3*s*)-3-

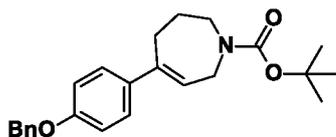
(гидроксиметил)циклобутил)метокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (промежуточное соединение 36с) (100 мг, 0,225 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли Et₃N (0,063 мл, 0,450 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,035 мл, 0,450 ммоль) при 0°C, с последующим перемешиванием в течение 1 ч. при к. т. Реакционную смесь затем гасили водой (25 мл) и экстрагировали с помощью DCM (30 мл × 2). Объединенные органические растворы промывали солевым раствором (20 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 83%), которое применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки; *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 523,0.

Пример 126: 4-[4-(4-{{(1s,3s)-3-({4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}метил)циклобутил]метокси}фенил)пиперидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 126а вводили в реакцию с промежуточным соединением 1f с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 12, с получением указанного в заголовке соединения после очистки (колонка В, элюент А, основная обработка А); ¹H ЯМР: 1,48-1,70 (5H, m), 1,81-1,96 (3H, m), 2,14-2,26 (2H, m), 2,37-2,42 (2H, m), 2,58-2,72 (2H, m), 2,74-2,95 (2H, m), 3,00-3,13 (2H, m), 3,27-3,31 (3H, m), 3,82-3,87 (5H, m), 4,04-4,25 (4H, m), 4,96 (1H, dd), 6,48 (1H, s), 6,60 (1H, s), 6,84 (2H, d), 7,15 (2H, d), 7,27 (1H, dd), 7,33 (1H, d), 7,82 (1H, d), 10,90 (1H, br s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 785,0.

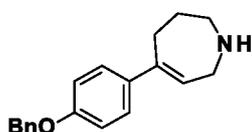
Промежуточное соединение 127а: трет-бутил-5-(4-(бензилокси)фенил)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилат



К перемешиваемому раствору 1-(бензилокси)-4-бромбензола (4,00 г, 15,20 ммоль) в THF (40 мл) добавляли *n*-BuLi (1,6 М в гексане, 14,25 мл, 22,80 ммоль) при -78°C, затем смесь перемешивали в течение 1 ч. при -78°C. Затем добавляли трет-бутил-4-

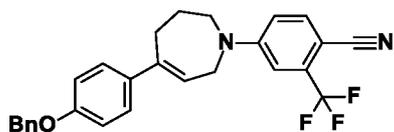
оксоазепан-1-карбоксилат (3,89 г, 18,24 ммоль) при -78°C . Смесь перемешивали в течение 2 ч. при -78°C , затем перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. раствора NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические растворы высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 20-30% EtOAc в гексане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (3,50 г, 55%) в виде бледно-желтой жидкости; ^1H ЯМР: 1,42 (9H, d), 1,63-1,92 (4H, m), 2,01-2,14 (1H, m), 3,10-3,29 (2H, m), 3,39-3,62 (3H, m), 4,89 (1H, s), 5,08 (2H, s), 6,94 (2H, dd), 7,10-7,35 (3H, m), 7,36-7,42 (2H, m), 7,42-7,49 (2H, m).

Промежуточное соединение 127b: 5-(4-(бензилокси)фенил)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин



В раствор *трет*-бутил-5-(4-(бензилокси)фенил)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (3,00 г, 7,91 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли TFA (2,70 г, 23,72 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при медленном нагревании до к. т. Концентрирование при пониженном давлении и промывание с помощью MTBE обеспечивали получение указанного в заголовке соединения в виде соли TFA (2,98 г, выход 100%); ^1H ЯМР: 1,19-1,38 (1H, m), 1,58-1,98 (2H, m), 2,69-2,91 (2H, m), 2,96-3,39 (5H, m), 5,10-5,17 (3H, m), 6,05 (1H, s), 6,98 (2H, d), 7,20-8,26 (7H, m), 8,47-9,08 (2H, m).

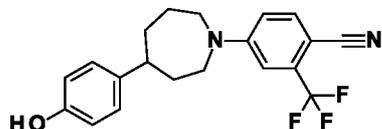
Промежуточное соединение 127c: 4-(5-(4-(бензилокси)фенил)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-ил)-2-(трифторметил)-бензонитрил



К перемешиваемому раствору 5-(4-(бензилокси)фенил)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепина (3,0 г, 7,97 ммоль) в DMSO (30 мл) добавляли DIPEA (5,15 г, 39,9 ммоль) и 4-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил (1,809 г, 9,56 ммоль) при к. т. Затем смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. После охлаждения смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл \times 2). Объединенные органические растворы промывали солевым раствором (100 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 25-35% EtOAc в гексане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (2,30 г, 64%) в виде грязно-белого твердого вещества; ^1H ЯМР: 1,90-2,08 (1H, m), 2,54-2,66 (2H, m), 2,78-2,89 (1H, m), 3,68-3,92 (3H, m), 4,22 (1H,

d), 5,09 (2H, s), 5,85-6,27 (1H, m), 6,94 (2H, d), 7,06-7,18 (2H, m), 7,21-7,53 (7H, m), 7,63-8,02 (1H, m); *масса/заряд*: $ES^+ [M+H]^+ = 449,0$.

Промежуточное соединение 127d и 127e: 4-(4-(4-гидроксифенил)азепан-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (энантиомер 1 и энантиомер 2)

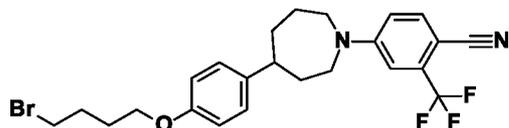


Раствор 4-(5-(4-(бензилокси)фенил)-2,3,4,7-тетрагидро-1*H*-азепин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (2,3 г, 5,13 ммоль) в MeOH (25 мл) барботировали с помощью N_2 в течение 5 мин. В данную смесь добавляли 10% Pd на C (1,092 г, 10,26 ммоль) в атмосфере N_2 . Затем смесь перемешивали в атмосфере H_2 с применением H_2 из баллона при к. т. в течение 3 ч. Затем смесь фильтровали через целит и промывали с помощью MeOH (150 мл). Фильтрат концентрировали с получением бледно-желтой липкой жидкости. Растирание с МТВЕ обеспечивало получение указанного в заголовке соединения в виде рацемической смеси (1,80 г, 92%), которую разделяли посредством хиральной SFC (колонка: LUX A3, (LUXA3_MeOH_3-40_CHIRALHPLC-SFCME), элюент $CO_2/MeOH$) с получением энантиомера 1 (элюируемый первым) (500 мг) и энантиомера 2 (500 мг);

Энантиомер 1 (127d): 1H ЯМР: 1,43-1,64 (1H, m), 1,68-1,85 (3H, m), 1,89-2,03 (2H, m), 2,52-2,70 (2H, m), 3,48-3,61 (2H, m), 3,63-3,83 (2H, m), 6,64 (2H, d), 6,95 (2H, d), 7,03-7,12 (2H, m), 7,07 (2H, s), 7,78 (1H, d), 8,98-9,34 (1H, m); *масса/заряд*: $ES^+ [M+H]^+ = 361,0$.

Энантиомер 2 (127e): 1H ЯМР: 1,46-1,61 (1H, m), 1,63-1,80 (3H, m), 1,88-2,04 (2H, m), 2,54-2,75 (2H, m), 3,40-3,62 (2H, m), 3,65-3,85 (2H, m), 6,64 (2H, d), 6,96 (2H, d), 7,02-7,17 (2H, m), 7,78 (1H, d), 9,12 (1H, s); *масса/заряд*: $ES^+ [M+H]^+ = 361,0$.

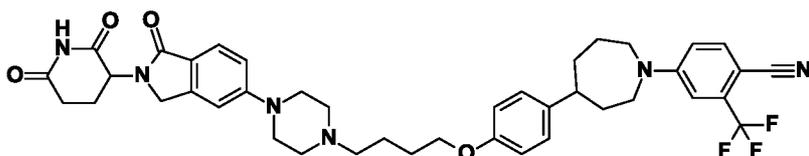
Промежуточное соединение 127f: 4-(4-(4-(4-бромбутоксифенил)азепан-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил, энантиомер 1



К перемешиваемому раствору 4-(4-(4-гидроксифенил)азепан-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (**энантиомер 1, 127d**) (300 мг, 0,832 ммоль) в MeCN (3 мл) добавляли K_2CO_3 (230 мг, 1,67 ммоль) и 1,4-дибромбутан (270 мг, 1,249 ммоль) при к. т. и смесь перемешивали в течение 6 ч. при 70°C. Затем смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 2). Объединенные органические растворы промывали соевым раствором (20 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали.

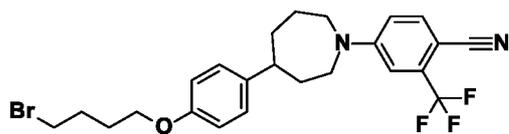
Очистка с помощью FSC (градиент: 0-20% EtOAc в гексане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (255 мг, 60%) в виде бледно-желтого клейкого материала; ^1H ЯМР: 1,53-1,65 (1H, m), 1,73-1,85 (5H, m), 1,90-2,03 (4H, m), 2,57-2,69 (1H, m), 3,46-3,63 (4H, m), 3,64-3,83 (2H, m), 3,95 (2H, t), 6,81 (2H, d), 6,99-7,20 (4H, m), 7,79 (1H, d); *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 496,9$.

Пример 127: 4-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}бутоксифенил)азепан-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил (ИЗОМЕР 1) (абсолютная стереохимия не подтверждена)



Промежуточное соединение 127e вводили в реакцию с промежуточным соединением 2с с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 5, с получением указанного в заголовке соединения после очистки (колонка В, элюент А, основная обработка А); ^1H ЯМР: 1,53-1,65 (3H, m), 1,70-1,81 (5H, m), 1,92-2,05 (3H, m), 2,38 (2H, d), 2,54-2,79 (5H, m), 2,83-2,94 (1H, m), 3,27 (4H, d), 3,46-3,61 (2H, m), 3,65-3,82 (2H, m), 3,95 (2H, t), 4,15-4,27 (1H, m), 4,29-4,40 (1H, m), 5,05 (1H, d), 6,82 (2H, d), 6,99-7,18 (6H, m), 7,52 (1H, d), 7,78 (1H, d), 10,95 (1H, s); *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 743,2$.

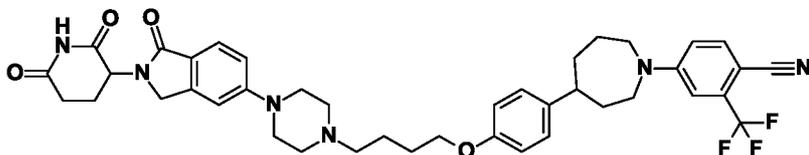
Промежуточное соединение 128а: 4-(4-(4-(4-бромбутоксифенил)азепан-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (энантиомер 2)



K_2CO_3 (345 мг, 2,50 ммоль) и 1,4-дибромбутан (270 мг, 1,249 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 4-(4-(4-гидроксифенил)азепан-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила (энантиомер 2, 127e) (300 мг, 0,832 ммоль) в MeCN (3 мл) при к. т., затем смесь перемешивали в течение 6 ч. при 70°C. Затем смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 2). Объединенные органические растворы промывали солевым раствором (20 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-20% EtOAc в гексане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (250 мг, выход 58%) в виде бледно-желтого клейкого материала; ^1H ЯМР: 1,59 (1H, q), 1,68-1,84 (5H, m), 1,92-2,02 (4H, m), 2,61 (1H, t), 3,50-3,63 (4H, m), 3,64-3,82 (2H, m), 3,95 (3H, t), 6,81 (2H, d), 6,97-7,24 (4H, m), 7,63-7,84 (1H, m); *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 496,8$.

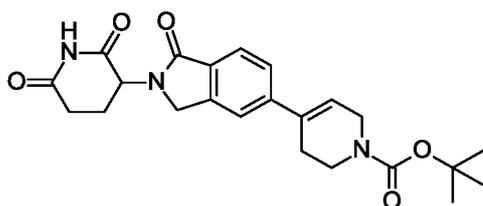
Пример 128: 4-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}бутокси)фенил]азепан-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил

(ИЗОМЕР 2) (абсолютная стереохимия не подтверждена)



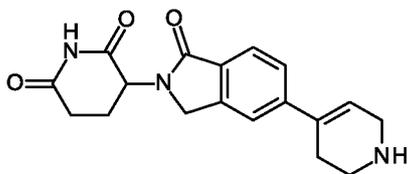
Промежуточное соединение 128а вводили в реакцию с промежуточным соединением 2с с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 5, с получением указанного в заголовке соединения после очистки (колонка В, элюент А, основная обработка А); ^1H ЯМР: 1,53-1,65 (3H, m), 1,70-1,81 (5H, m), 1,92-2,05 (3H, m), 2,38 (2H, d), 2,54-2,79 (5H, m), 2,83-2,94 (1H, m), 3,27 (4H, d), 3,46-3,61 (2H, m), 3,65-3,82 (2H, m), 3,95 (2H, t), 4,15-4,27 (1H, m), 4,29-4,40 (1H, m), 5,05 (1H, d), 6,82 (2H, d), 6,99-7,18 (6H, m), 7,52 (1H, d), 7,78 (1H, d), 10,95 (1H, s); *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 743,2$.

Промежуточное соединение 129а: трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



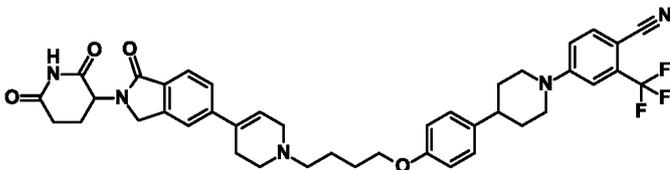
трет-Бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (574 мг, 1,86 ммоль) и Cs_2CO_3 (1008 мг, 3,09 ммоль) добавляли в раствор 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (500 мг, 1,55 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл), который продували с помощью N_2 в течение 15 мин. Затем добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (126 мг, 0,155 ммоль) и смесь перемешивали при 120°C в течение 5 ч. После охлаждения неочищенную смесь разбавляли с помощью DCM и фильтровали через целит. Фильтрат промывали водой. Органический слой разделяли и высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневой липкой жидкости (600 мг, 38%); *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 426,1$.

Промежуточное соединение 129b: 3-(1-оксо-5-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



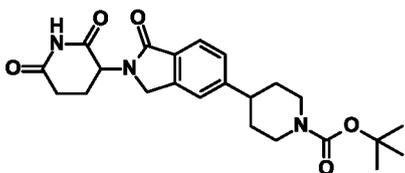
4 М HCl в 1,4-диоксане (2,0 мл, 8,00 ммоль) добавляли в раствор *трет*-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3,6-дигидропиперидин-1(2*H*)-карбоксилата (200 мг, 0,47 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 2 ч. растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде хлористоводородной соли (140 мг, 80%), которую применяли непосредственно на следующей стадии; *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 326,2.

Пример 129: 4-(4-(4-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3,6-дигидропиперидин-1(2*H*)-ил)бутокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 50а вводили в реакцию с промежуточным соединением 129b с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 5, с получением указанного в заголовке соединения после очистки (колонка В, элюент С, основная обработка А); ¹H ЯМР: 1,43-1,69 (5H, m), 1,69-1,90 (4H, m), 1,97-2,06 (1H, m), 2,30-2,41 (1H, m), 2,59-2,67 (3H, m), 2,70-2,84 (1H, m), 2,84-3,15 (5H, m), 3,97 (2H, t), 4,17 (2H, d), 4,27-4,47 (2H, m), 5,04-5,20 (1H, m), 6,32 (1H, s), 6,87 (2H, d), 7,15 (2H, d), 7,24-7,36 (2H, m), 7,59 (1H, d), 7,63-7,71 (2H, m), 7,82 (1H, d), 10,83-11,22 (1H, m); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 726,4.

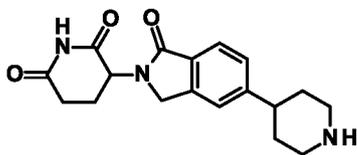
Промежуточное соединение 130а: *трет*-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



10% Pd на С (75 мг, 0,705 ммоль) добавляли в раствор *трет*-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3,6-дигидропиперидин-1(2*H*)-карбоксилата (промежуточное соединение 129а) (150 мг, 0,353 ммоль) в MeOH (5 мл) и смесь перемешивали в атмосфере H₂ в течение 16 ч. Удаление растворителя при пониженном

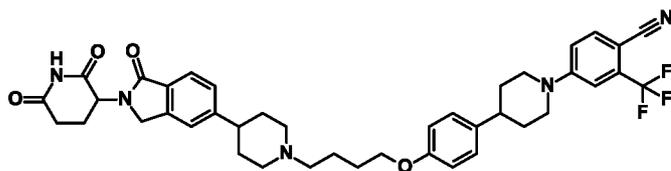
давлении обеспечивало получение указанного в заголовке соединения (140 мг, 93%), которое применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки; *масса/заряд*: $ES^+ [M-Вос]^+ = 328,0$.

Промежуточное соединение 130b: гидрохлорид 3-(1-оксо-5-(пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона



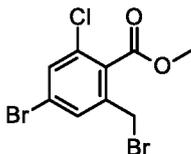
В раствор *трет*-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,351 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (2 мл, 8,00 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Концентрирование при пониженном давлении обеспечивало получение указанного в заголовке соединения (120 мг, 85%), которое применяли непосредственно на следующей стадии.

Пример 130: 4-(4-(4-(4-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)бутоксифенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 50a вводили в реакцию с промежуточным соединением 130b с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 5, с получением указанного в заголовке соединения после очистки посредством хроматографии на колонке C-18 (элюент C, основная обработка A); 1H ЯМР: 1,58-1,87 (11H, m), 1,94-2,04 (3H, m), 2,32-2,42 (3H, m), 2,58-2,92 (4H, m), 2,97-3,11 (4H, m), 3,93-4,01 (2H, m), 4,12-4,21 (2H, m), 4,24-4,47 (2H, m), 5,00-5,14 (1H, m), 6,80-6,93 (2H, m), 7,12-7,18 (2H, m), 7,24-7,30 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,35-7,42 (1H, m), 7,49 (1H, s), 7,58-7,70 (1H, m), 7,82 (1H, d), 10,82 (1H, bs); *масса/заряд*: $ES^+ [M+H]^+ = 728,2$.

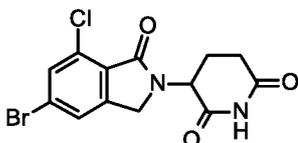
Промежуточное соединение 131a: метил-4-бром-2-(бромметил)-6-хлорбензоат



NBS (3,24 г, 18,22 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору метил-4-бром-2-хлор-6-метилбензоата (3,00 г, 11,38 ммоль) и AIBN (0,374 г, 2,28 ммоль) в $CHCl_3$ (72 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80°C с обратным холодильником. Через 3 ч.

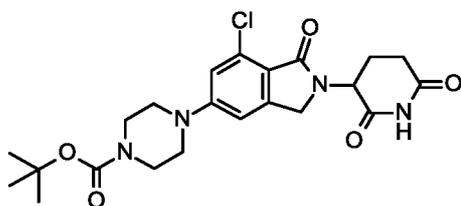
добавляли дополнительное количество NBS (1,62 г, 9,11 ммоль) и AIBN (0,187 мг, 1,14 ммоль) и продолжали нагревание с обратным холодильником в течение еще 0,5 ч. Затем смесь охлаждали до к. т. Добавляли воду (150 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (2 × 150 мл). Объединенные органические растворы высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли без дополнительной очистки; ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) 3,99 (3H, s), 4,44 (2H, s), 7,49 (1H, d), 7,54 (1H, d).

Промежуточное соединение 131b: 3-(5-бром-7-хлор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



DIPEA (6,08 мл, 34,14 ммоль) добавляли одной порцией к перемешиваемому раствору метил-4-бром-2-(бромметил)-6-хлорбензоата (3,90 г, 11,38 ммоль) и гидрохлорида 3-аминопиперидин-2,6-диона (2,060 г, 12,52 ммоль) в MeCN (120 мл) при к. т. в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 20 ч., затем охлаждали до к. т. при перемешивании. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали с помощью MeCN (2 × 10 мл) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (1,49 г, 37%) в виде серого/фиолетового твердого вещества; ¹H ЯМР (500 МГц) 2,02 (1H, ddd), 2,39 (1H, ddd), 2,60 (1H, d), 2,91 (1H, ddd), 4,34 (1H, d), 4,45 (1H, d), 5,09 (1H, dd), 7,83 (1H, d), 7,88 (1H, d), 11,01 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ 356,8.

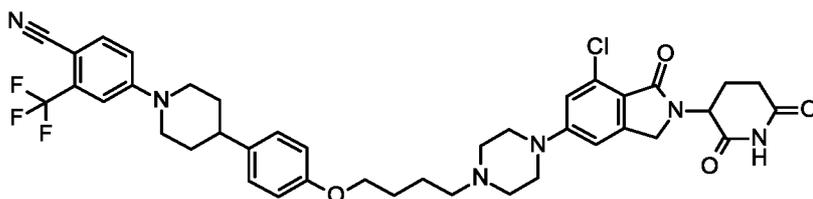
Промежуточное соединение 131c: трет-бутил-4-(7-хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат



трет-Бутилпиперазин-1-карбоксилат (40,1 мг, 0,22 ммоль), 3-(5-бром-7-хлор-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (70 мг, 0,20 ммоль) и высушенный в печи Cs₂CO₃ (191 мг, 0,59 ммоль) помещали в высушенный в печи флакон для микроволновой обработки и пробирку продували с помощью N₂. Добавляли DMF (1,75 мл) и смесь продували с помощью N₂. Добавляли diMeiHept-Cl-Pd(циннамил)Cl (10,45 мг, 9,79 мкмоль) и смесь снова продували с помощью N₂. Пробирку герметизировали и смесь нагревали при 100°C в течение 4 ч., затем охлаждали до к. т. Смесь разбавляли с помощью

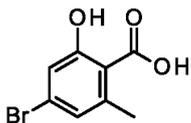
DCM (50 мл), выливали в 5% АсОН в воде (50 мл) и встряхивали. Добавляли насыщ. солевой раствор (5 мл) для разделения слоев. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (30 мл) и экстракты объединяли с органическим слоем. Объединенные органические фракции промывали водой (2 × 50 мл) и фильтровали через бумагу для разделения фаз. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка А, элюент А). Фракции, содержащие требуемое соединение, концентрировали до такого объема, чтобы MeCN был удален. Повышали основность полученной водной суспензии до pH 7 и экстрагировали с помощью DCM (3 × 15 мл). Объединенные экстракты DCM высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,028 г, 27%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (500 МГц) 1,43 (9H, s), 1,93-2,01 (1H, m), 2,31-2,42 (1H, m), 2,59 (1H, d), 2,90 (1H, ddd), 3,33-3,37 (4H, m), 3,42-3,51 (4H, m), 4,20 (1H, d), 4,32 (1H, d), 5,02 (1H, dd), 7,01 (1H, d), 7,04 (1H, s), 10,96 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ 463,0.

Пример 131: 4-{4-[4-(4-{4-[7-хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}бутоксифенил)пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



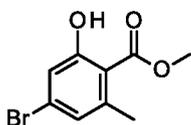
4-(4-(4-(3-(1,3-Диоксолан-2-ил)пропокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (пример 1h) (28,8 мг, 0,06 ммоль) и *трет*-бутил-4-(7-хлор-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат (29 мг, 0,06 ммоль) нагревали при 60°C в муравьиной кислоте (2 мл) в течение 1 ч. Затем смесь концентрировали и затем разбавляли в NMP (2 мл) при к. т. в атмосфере воздуха. NaBH(OAc)₃ (33,2 мг, 0,16 ммоль) добавляли одной порцией через 5 мин. и полученную суспензию перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Очистка с помощью препаративной HPLC (колонка А, элюент А) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде формиатной соли (0,034 г, 67%) в виде бежевого твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,64-1,89 (6H, m), 1,97 (2H, d), 2,09-2,22 (1H, m), 2,31 (1H, qd), 2,66-3 (9H, m), 3,07 (2H, d), 3,26-3,57 (4H, m), 3,93-4,14 (4H, m), 4,20 (1H, d), 4,33 (1H, d), 5,12 (1H, dd), 6,75 (1H, s), 6,78-6,88 (3H, m), 6,95-7,04 (1H, m), 7,06-7,18 (3H, m), 7,60 (1H, d), 8,28 (1H, s), 8,54-8,94 (1H, m); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ 763,2.

Промежуточное соединение 132a: 4-бром-2-гидрокси-6-метилбензойная кислота



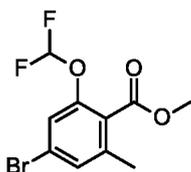
Порошкообразный NaOH (2,06 г, 51,49 ммоль) добавляли в раствор 4-бром-2-фтор-6-метилбензойной кислоты (3,00 г, 12,87 ммоль) в 1,3-диметилимидазолидин-2-оне (33,4 мл, 308,96 ммоль). Смесь нагревали до 120°C в течение 3 ч. Затем смесь охлаждали до к. т. и выливали в воду (400 мл). Смесь подкисляли до pH 3 с помощью 2 М HCl при перемешивании. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (2,13 г, 72%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (500 МГц) 2,29 (3H, s), 6,92-6,94 (2H, m), 11,19 (1H, br.s), 13,00 (1H, br.s.); *масса/заряд*: ES- [M-H]⁻ 229.

Промежуточное соединение 132b: метил-4-бром-2-гидрокси-6-метилбензоат



Серную кислоту (1,04 мл, 19,48 ммоль) добавляли в раствор 4-бром-2-гидрокси-6-метилбензойной кислоты (1,50 г, 6,49 ммоль) в MeOH (40 мл). Смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 5 дней и затем концентрировали до объема 15 мл. Данную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и лед (100 г) добавляли с последующим добавлением насыщ. раствора NaHCO₃ (60 мл). Смесь встряхивали; органический слой разделяли и промывали насыщ. раствором NaHCO₃ (60 мл) и насыщ. соевым раствором (30 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (20% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (1,43 г, 90%) в виде бежевого кристаллического твердого вещества; ¹H ЯМР (500 МГц) 2,19 (3H, s), 3,80 (3H, s), 6,92 (1H, dd), 6,94 (1H, dd), 10,36 (1H, s); *масса/заряд*: ES- [M-H]⁻ 243.

Промежуточное соединение 132c: метил-4-бром-2-(дифторметокси)-6-метилбензоат



8,2 М раствор KOH (7,07 мл, 57,94 ммоль) добавляли по каплям в суспензию метил-4-бром-2-гидрокси-6-метилбензоата (1,42 г, 5,79 ммоль) в MeCN (7 мл) при -35°C в атмосфере N₂. 2-фазную смесь перемешивали при -35°C в течение 10 мин., затем добавляли по каплям диэтил(бромдифторметил)фосфонат (2,06 мл, 11,59 ммоль) с поддержанием температуры при -35°C. Удаляли охлаждающую баню и обеспечивали

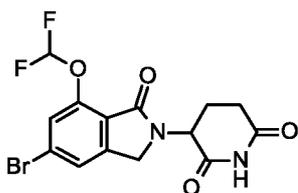
нагревание полученного раствора при перемешивании. При -10°C началось быстрое экзотермическое явление; повторно применяли охлаждающую баню при 5°C , и была достигнута максимальная температура 32°C . Затем смесь перемешивали при к. т. в течение еще 90 мин. TLC показывала почти полное превращение в новый продукт. Реакционную смесь гасили водой (125 мл) и доводили до $\text{pH}=2$ с помощью 2 М HCl . Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×125 мл); объединенные органические растворы промывали насыщ. соевым раствором (75 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-10% EtOAc в гептане) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (1,16 г, 68%) в виде белого кристаллического твердого вещества; ^1H ЯМР (500 МГц) 2,27 (3H, s), 3,86 (3H, s), 7,30 (1H, t), 7,42 (1H, d), 7,49 (1H, dd).

Промежуточное соединение 132d: метил-4-бром-2-(бромметил)-6-(дифторметокси)бензоат



NBS (1,16 г, 6,51 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору метил-4-бром-2-(дифторметокси)-6-метилбензоата (1,20 г, 4,07 ммоль) и AIBN (134 мг, 0,81 ммоль) в *трет*-бутилацетате (45 мл) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 35 мин. Затем смесь охлаждали до к. т. Добавляли воду (50 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические растворы промывали соевым раствором (50 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,52 г, 100%) в виде бежевой камеди, которую применяли без дополнительной очистки; ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) 3,97 (3H, s), 4,51 (2H, s), 6,49 (1H, t), 7,36 (1H, d), 7,48 (1H, d).

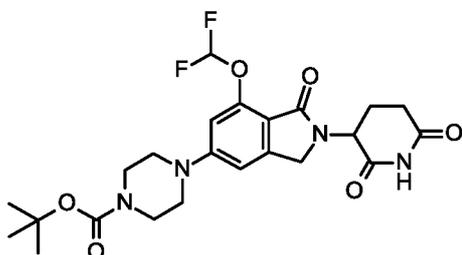
Промежуточное соединение 132e: 3-(5-бром-7-(дифторметокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



DIPEA (2,17 мл, 12,21 ммоль) добавляли одной порцией к перемешиваемому раствору/суспензии метил-4-бром-2-(бромметил)-6-(дифторметокси)бензоата (1,522 г,

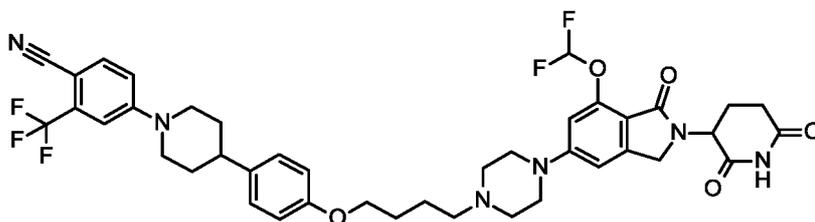
4,07 ммоль) и гидрохлорида 3-аминопиперидин-2,6-диона (0,737 г, 4,48 ммоль) в MeCN (45 мл) при к. т. в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали до к. т. и концентрировали до объема 10 мл. Диэтиловый эфир (30 мл) добавляли с последующим перемешиванием и воздействием ультразвуком, обуславливающим осаждение темного твердого вещества. Твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали с помощью MeCN. Фильтраты концентрировали с получением коричневой камеди. Камедь обрабатывали с помощью DCM (30 мл) и нагревали и подвергали воздействию ультразвука. Из раствора выпадал коричневый осадок. Его собирали путем фильтрации и промывали с помощью DCM с получением продукта в виде коричневого твердого вещества. Очистка фильтрата посредством FSC (градиент: 0-3% MeOH в DCM) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (1,145 г, 72%) в виде коричневого твердого вещества; ^1H ЯМР (500 МГц) 1,98 (1H, qd), 2,38 (1H, ddd), 2,60 (1H, dd), 2,90 (1H, ddd), 4,36 (1H, d), 4,48 (1H, d), 5,07 (1H, dd), 7,45 (1H, t), 7,53 (1H, s), 7,78 (1H, s), 11,01 (1H, s); *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 389.

Промежуточное соединение 132f: трет-бутил-4-(7-(дифторметокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат



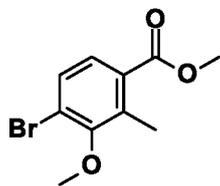
Pd-PEPSSI-IHept.Cl (11,25 мг, 0,01 ммоль) добавляли в продуктую с помощью N_2 смесь 3-(5-бром-7-(дифтор-метокси)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (90 мг, 0,23 ммоль), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (129 мг, 0,69 ммоль) и в 1,4-диоксане (7,5 мл) и нагревали при 90°C в течение 5 ч. Затем смесь разбавляли с помощью DCM (100 мл) и промывали с помощью 5% AcOH в воде (100 мл), воды (100 мл) и затем насыщ. солевого раствора (50 мл). Органический раствор высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (градиент: 0-3% MeOH в DCM) обеспечивала получение (после концентрирования и подвергания азеотропной перегонке с MeCN) указанного в заголовке соединения (0,090 г, 32%) в виде серого твердого вещества; ^1H ЯМР (500 МГц) 1,43 (9H, s), 1,97 (1H, ddd), 2,37 (1H, ddd), 2,59 (1H, d), 2,89 (1H, ddd), 3,33-3,37 (4H, m), 3,43-3,50 (4H, m), 4,24 (1H, d), 4,35 (1H, d), 5,01 (1H, dd), 6,74 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,42 (1H, t), 10,96 (1H, s); *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 495,1.

Пример 132: 4-{4-[4-(4-[7-(дифторметокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил]бутоксифенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



4-(4-(4-(3-(1,3-Диоксолан-2-ил)пропокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (пример 1h) (50 мг, 0,11 ммоль) и *трет*-бутил-4-(7-(дифторметокси)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат (62,2 мг, 0,12 ммоль) нагревали при 60°C в муравьиной кислоте (2 мл) в течение 0,5 ч. Затем смесь концентрировали и неочищенный остаток перемешивали в NMP (2 мл) при к. т. в атмосфере воздуха. Затем через 5 мин. добавляли одной порцией NaBH(OAc)₃ (57,5 мг, 0,27 ммоль) и полученную суспензию перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Очистка с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, 5 мкм диоксид кремния, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением смесей воды (содержащей 0,1% муравьиной кислоты) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (0,073 г, 85%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,55-1,69 (4H, m), 1,69-1,8 (2H, m), 1,85 (2H, d), 1,91-2,03 (1H, m), 2,36-2,46 (2H, m), 2,53-2,64 (2H, m), 2,77 (1H, tt), 2,89 (1H, ddd), 3,05 (2H, td), 3,26-3,37 (8H, m), 3,97 (2H, t), 4,17 (2H, d), 4,23 (1H, d), 4,34 (1H, d), 5,00 (1H, dd), 6,72 (1H, d), 6,83-6,9 (2H, m), 6,93-6,98 (1H, m), 7,12-7,19 (2H, m), 7,27 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,41 (1H, t), 7,81 (1H, d), 10,94 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ 795,3.

Промежуточное соединение 133а: метил-4-бром-3-метокси-2-метилбензоат



К перемешиваемому раствору метил-4-бром-3-гидрокси-2-метилбензоата (1,00 г, 4,08 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли K₂CO₃ (1,69 г, 12,24 ммоль) и MeI (0,38 мл, 6,12 ммоль) при 0°C. Затем смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь затем гасили водой (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические растворы промывали солевым раствором (10 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Очистка с помощью FSC (элюент: EtOAc-

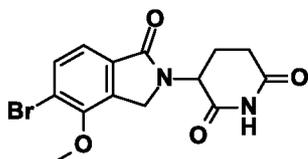
гексан 20% - 35%) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (600 мг, 57%) в виде грязно-белого твердого вещества; ^1H ЯМР (CDCl_3) 2,58 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,91 (3H, s), 7,46 (1H, d), 7,53 (1H, d).

Промежуточное соединение 133b: метил-4-бром-2-(бромметил)-3-метоксибензоат



CHCl_3 (80 мл) добавляли в этил-4-бром-3-метокси-2-метилбензоат (4,10 г, 15,82 ммоль) в атмосфере N_2 . Затем добавляли NBS (3,94 г, 22,15 ммоль) и AIBN (520 мг, 3,16 ммоль) при к. т. и смесь перемешивали при 75°C в течение 3 ч. Затем смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM (100 мл \times 2). Объединенные органические растворы промывали солевым раствором (100 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (5,00 г, 86%) в виде коричневой жидкости, которую применяли непосредственно без дополнительной очистки; ^1H ЯМР: 3,88 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,01 (2H, s), 7,60 (1H, d), 7,80 (1H, d).

Промежуточное соединение 133c: 3-(5-бром-4-метокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



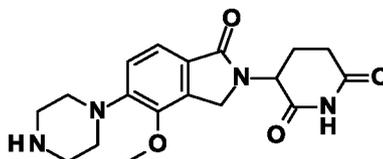
Метил-4-бром-2-(бромметил)-3-метоксибензоат (5,70 г, 16,86 ммоль) растворяли в MeCN (60 мл). Хлористоводородную соль 3-аминопиперидин-2,6-диона (2,78 г, 16,86 ммоль) и DIPEA (11,78 мл, 67,5 ммоль) добавляли при к. т. в атмосфере N_2 . Затем смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. в атмосфере N_2 . Затем смесь медленно охлаждали до к. т., твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали с помощью MeCN (20 мл) и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (4,00 г, 62%) в виде грязно-белого твердого вещества; ^1H ЯМР: 1,96-2,07 (1H, m), 2,40-2,49 (1H, m), 2,58-2,62 (1H, m), 2,85-3,00 (1H, m), 4,00 (3H, s), 4,52-4,61 (1H, m), 4,68-4,74 (1H, m), 5,12 (1H, dd), 7,36 (1H, d), 7,77 (1H, d), 11,02 (1H, s); *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 355$.

Промежуточное соединение 133d: трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метокси-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат



Pd-PEPSI-HeptCl (83 мг, 0,085 ммоль) добавляли в *трет*-бутилпиперазин-1-карбоксилат (949 мг, 5,10 ммоль), Cs₂CO₃ (1661 мг, 5,10 ммоль) и 3-(5-бром-4-метокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (600 мг, 1,699 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) при к. т. в атмосфере N₂. Полученную суспензию перемешивали в течение 2 ч. при 120°C. Затем смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и промывали с помощью 5% AcOH в воде (20 мл), воды (20 мл), насыщ. NaHCO₃ (20 мл) и затем насыщ. солевого раствора (20 мл). Органический раствор высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Растирание с EtOAc (8 мл) и промывание с помощью МТВЕ (25 мл) обеспечивали получение твердого вещества, которое собирали путем фильтрации и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, 77%) в виде темно-коричневого твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,43 (9H, s), 1,88-2,06 (1H, m), 2,40-2,48 (1H, m), 2,58 (1H, br d), 2,76-3,00 (1H, m), 3,00-3,09 (4H, m), 3,41-3,58 (4H, m), 3,89 (3H, s), 4,26-4,34 (1H, m), 4,47 (1H, br d), 5,05 (1H, dd), 7,09 (1H, d), 7,40 (1H, d), 10,98 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 459,2.

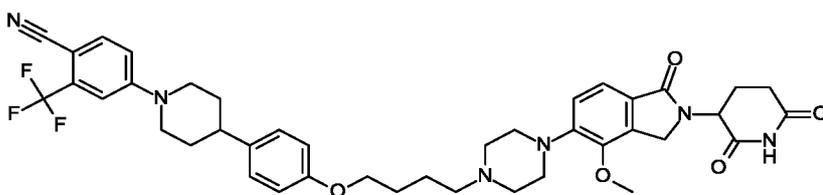
Промежуточное соединение 133e: 3-(4-метокси-1-оксо-5-(пиперазин-1-



ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион

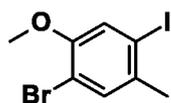
К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метокси-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (700 мг, 1,527 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 4 М HCl (7,63 мл, 30,5 ммоль) в 1,4-диоксане при 0°C. Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. в атмосфере N₂. Затем смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 78%) в виде коричневого твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,94-2,03 (1H, m), 2,43-2,47 (2H, m), 2,58-2,69 (1H, m), 2,85-2,97 (1H, m), 3,22-3,37 (8H, m), 3,90 (3H, s), 4,35-4,38 (1H, m), 4,51 (1H, d), 4,46-4,54 (1H, m), 5,08 (1H, dd), 7,14 (1H, d), 7,43 (1H, d), 9,42 (2H, br s), 10,98 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 359.

Пример 133: 4-(4-(4-(4-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метокси-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)бутоксифенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



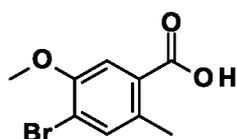
Промежуточное соединение 133e вводили в реакцию с промежуточным соединением 50a с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 5, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью HPLC (колонка: Zorbax-C18, 5 мкм; 50 × 21,2 мм, элюент С, основная обработка А); ^1H ЯМР: 1,55-1,69 (4H, m), 1,74 (2H, d), 1,84 (2H, d), 1,91-2,03 (1H, m), 2,39 (2H, d), 2,54-2,64 (5H, m), 2,71-2,82 (1H, m), 2,84-2,96 (1H, m), 2,98-3,15 (6H, m), 3,85 (3H, s), 3,97 (2H, t), 4,18 (2H, d), 4,27 (1H, d), 4,39-4,51 (1H, m), 5,07 (1H, dd), 6,87 (2H, d), 7,07 (1H, d), 7,16 (2H, d), 7,27 (1H, d), 7,33 (1H, s), 7,39 (1H, d), 7,82 (1H, d), 10,96 (1H, br s); *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 759$.

Промежуточное соединение 134a: 1-бром-4-йод-2-метокси-5-метилбензол



THF (10 мл) добавляли в 4-бром-5-метокси-2-метиланилин (1,00 г, 4,63 ммоль), затем добавляли воду (2,4 мл) и HCl (37%, 2,40 мл) при к. т. Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и затем охлаждали до 0°C. Затем добавляли по каплям раствор нитрита натрия (0,734 г, 10,64 ммоль) в воде (10 мл) с последующим добавлением по каплям раствора KI (1,306 г, 7,87 ммоль) в воде (2 мл). Затем смесь медленно нагревали до к. т. и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь затем гасили с помощью насыщ. раствора Na_2CO_3 и pH регулировали до 7-8. Затем смесь экстрагировали с помощью DCM (20 мл × 3). Объединенные органические растворы промывали солевым раствором (20 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка с помощью FSC с применением гексана (100%) в качестве элюента обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (1,07 г, 62%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР: 2,29 (3H, s), 3,82 (3H, s), 7,45 (1H, s), 7,54 (1H, s); *масса/заряд*: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 328,2$.

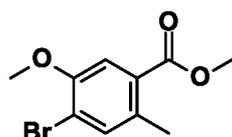
Промежуточное соединение 134b: 4-бром-5-метокси-2-метилбензойная кислота



THF (10 мл) добавляли в 1-бром-4-йод-2-метокси-5-метилбензол (1,05 г, 3,21 ммоль), затем добавляли по каплям $i\text{PrMgCl}$ (4,82 мл, 9,63 ммоль) при -78°C. Смесь

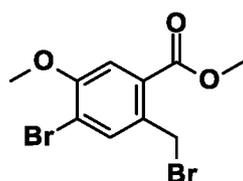
перемешивали при от -50°C до -20°C в течение 40 мин. Добавляли твердый диоксид углерода (избыток) и затем смесь медленно нагревали до к. т. и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь затем гасили с помощью 1,5 М раствора HCl (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические растворы промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл), затем высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,80 г, 74%) в виде коричневого твердого вещества; *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 245,9$.

Промежуточное соединение 134c: метил-4-бром-5-метокси-2-метилбензоат



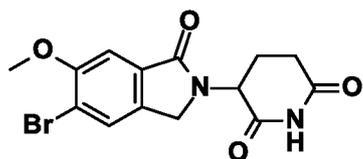
DMF (3 мл) добавляли в 4-бром-5-метокси-2-метилбензойную кислоту (750 мг, 3,06 ммоль). Затем добавляли K_2CO_3 (846 мг, 6,12 ммоль) и MeI (0,287 мл, 4,59 ммоль, по каплям) при к. т. и смесь затем перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Реакционную смесь затем гасили с помощью ледяной воды (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc ($30 \text{ мл} \times 2$). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (730 мг, 92%); ^1H ЯМР (CDCl_3) 2,58 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,91 (3H, s), 7,46 (1H, d), 7,53 (1H, d).

Промежуточное соединение 134d: метил-4-бром-2-(бромметил)-5-метоксибензоат



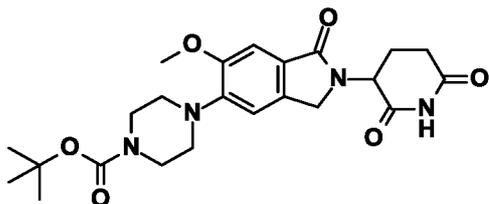
CHCl_3 (10 мл) добавляли в метил-4-бром-5-метокси-2-метилбензоат (720 мг, 2,78 ммоль) в атмосфере N_2 , затем добавляли NBS (692 мг, 3,89 ммоль) и AIBN (91 мг, 0,556 ммоль) при 0°C . Затем смесь перемешивали при 75°C в течение 32 ч., затем гасили с помощью насыщ. раствора бикарбоната (5 мл). pH регулировали до 6-7 и смесь экстрагировали с помощью DCM ($15 \text{ мл} \times 2$). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (15 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневой жидкости; ^1H ЯМР: 3,89 (3H, s), 3,93-4,00 (3H, m), 4,97 (2H, s), 7,48 (1H, s), 7,90 (1H, s).

Промежуточное соединение 134e: 3-(5-бром-4-метокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



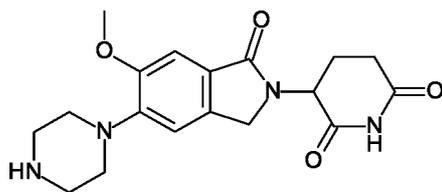
MeCN (10 мл) добавляли в метил-4-бром-2-(бромметил)-5-метоксибензоат (860 мг, 2,54 ммоль) в атмосфере N₂. Затем добавляли гидрохлорид 3-аминопиперидин-2,6-диона (419 мг, 2,54 ммоль) и DIPEA (1,78 мл, 10,18 ммоль) при к. т. и смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. После охлаждения до к. т. осадок собирали путем фильтрации и промывали с помощью 5 мл MeCN, затем высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (430 мг, 31%) в виде серого твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,95-2,09 (2H, m), 2,31-2,45 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,17-4,30 (2H, m), 4,36-4,42 (1H, m), 7,37 (1H, s), 7,90 (1H, s), 11,24-11,31 (1H, m); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 355,0.

Промежуточное соединение 134f: трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метокси-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат



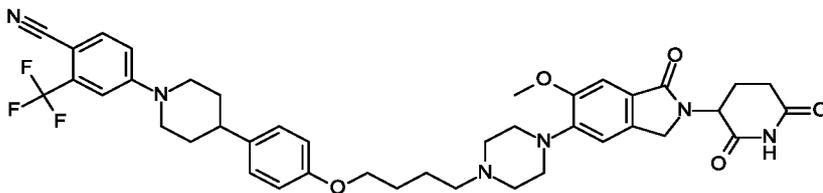
1,4-Диоксан (20 мл) добавляли в 3-(5-бром-6-метокси-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (430 мг, 1,22 ммоль) в атмосфере N₂. В данную смесь добавляли трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (680 мг, 3,65 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,19 г, 3,65 ммоль) в атмосфере N₂ при к. т. В данную смесь загружали Pd-PEPPSI-IHeptCl (71,1 мг, 0,073 ммоль) в атмосфере N₂, затем смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Затем смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и промывали с помощью 5% AcOH в воде (25 мл), воды (25 мл), насыщ. NaHCO₃ (25 мл) и затем насыщ. солевого раствора (20 мл). Органический слой высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Растирание с EtOAc (5 мл) и промывание с помощью MTBE (20 мл) обеспечивали получение твердого вещества, которое собирали путем фильтрации и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (253 мг, выход 36%) в виде зеленого твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,43 (9H, s), 1,90-2,06 (1H, m), 2,35-2,44 (1H, m), 2,56-2,69 (2H, m), 2,85-2,96 (1H, m), 3,01 (3H, br d), 3,48 (4H, br s), 3,83-3,95 (3H, m), 4,12-4,44 (2H, m), 5,07 (1H, dd), 7,10 (1H, s), 7,20-7,25 (1H, m), 10,92-11,02 (1H, m); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 459,0.

Промежуточное соединение 134g: гидрохлорид 3-(6-метокси-1-оксо-5-(пиперазин-

1-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона

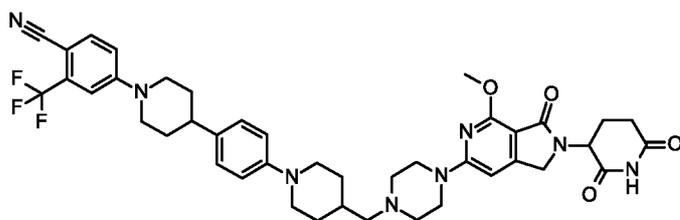
DCM (2 мл) добавляли в *трет*-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-метокси-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат (250 мг, 0,545 ммоль), затем добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (2,73 мл, 10,90 ммоль) при 0°C и смесь затем перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Органический растворитель затем удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 99%) в виде серого твердого вещества; ¹H ЯМР: 1,24 (1H, d), 1,95-2,03 (1H, m), 2,33-2,35 (2H, m), 2,67-2,71 (2H, m), 3,26 (8H, br s), 3,89 (3H, s), 4,18-4,38 (2H, m), 5,05-5,12 (1H, m), 7,17 (1H, s), 7,25 (1H, s), 10,94-11,00 (1H, m); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 359.

Пример 134: 4-(4-(4-(4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-метокси-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперазин-1-ил)бутокси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



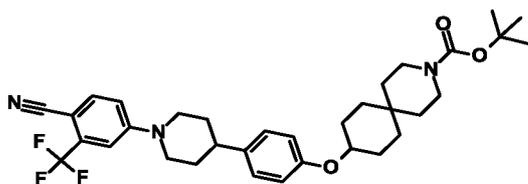
Промежуточное соединение 50a вводили в реакцию с промежуточным соединением 134g с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 5, с получением указанного в заголовке соединения после очистки (колодка: X Select C18 150 × 21,1, элюент C, основная обработка A); ¹H ЯМР: 1,55-1,67 (4H, m), 1,68-1,78 (2H, m), 1,84 (2H, br d), 1,92-2,00 (1H, m), 2,29-2,43 (4H, m), 2,61-2,77 (2H, m), 2,81-2,92 (1H, m), 2,99-3,14 (6H, m), 3,86 (3H, s), 3,97 (2H, t), 4,14-4,24 (3H, m), 4,26-4,36 (1H, m), 5,07 (1H, dd), 6,86 (2H, d), 7,07 (1H, s), 7,13-7,20 (3H, m), 7,22-7,36 (2H, m), 7,82 (1H, d), 10,90-11,00 (1H, m); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 759,3.

Пример 135: 4-(4-(4-(4-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метокси-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



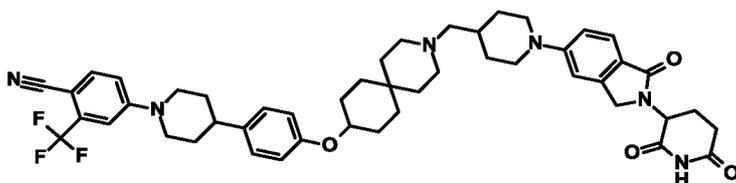
Промежуточное соединение 4b вводили в реакцию с промежуточным соединением 120e с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 1, с получением указанного в заголовке соединения после очистки (колонка А, элюент А); ^1H ЯМР: 1,14-1,34 (3H, m), 1,53-1,75 (4H, m), 1,75-1,95 (6H, m), 2,21 (2H, d), 2,43-2,47 (4H, m), 2,56-2,77 (2H, m), 2,82-2,95 (1H, m), 3,04 (2H, t), 3,61 (6H, s), 3,89 (3H, s), 4,08-4,22 (3H, m), 4,27 (1H, d), 4,95 (1H, dd), 6,48 (1H, s), 6,86 (2H, d), 7,08 (2H, d), 7,26 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,80 (1H, d), 10,88 (1H, s); *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 785,3$.

Промежуточное соединение 136a: *трет*-бутил-9-(4-(1-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)фенокси)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат



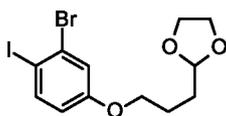
PPh_3 (757 мг, 2,89 ммоль) добавляли в 4-(4-(4-гидроксифенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)-бензонитрил (пример 1g) (500 мг, 1,44 ммоль), *трет*-бутил-9-гидрокси-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат (467 мг, 1,73 ммоль) и DIAD (365 мкл, 1,88 ммоль) в THF (16 мл) при к. т. в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Концентрирование и очистка с помощью FSC (градиент 0-20% EtOAc в петролейном эфире) обеспечивали получение указанного в заголовке соединения (0,560 г, 65%) в виде желтой камеди; ^1H ЯМР: 1,12-1,15 (5H, m), 1,23-1,36 (3H, m), 1,39 (9H, s), 1,47-1,55 (2H, m), 1,55-1,72 (3H, m), 1,76-1,87 (3H, m), 2,76 (1H, t), 2,98-3,09 (2H, m), 3,27-3,29 (6H, m), 4,24-4,33 (1H, m), 6,85 (2H, d), 7,14 (2H, d), 7,27 (1H, dd), 7,33 (1H, d), 7,82 (1H, d); *масса/заряд* $\text{ES}^+ [\text{M}-\text{Hoc}] = 498,3$.

Пример 136: 4-(4-(4-((3-((1-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-4-ил)метил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)окси)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



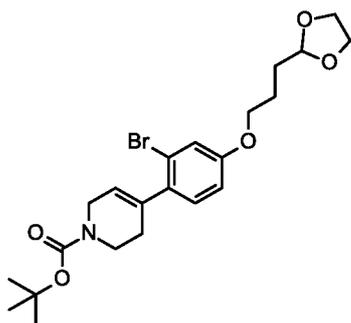
Промежуточное соединение 27f вводили в реакцию с промежуточным соединением 136a с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 1, с получением указанного в заголовке соединения после очистки с помощью препаративной TLC (DCM:MeOH, 15:1); ^1H ЯМР: 1,12-1,29 (4H, m), 1,35-1,65 (10H, m), 1,70-1,88 (7H, m), 1,92-1,99 (1H, m), 2,12-2,16 (2H, m), 2,24-2,40 (5H, m), 2,59 (1H, d), 2,71-2,93 (4H, m), 3,04 (2H, t), 3,86 (2H, d), 4,15-4,24 (3H, m), 4,24-4,36 (2H, m), 5,05 (1H, dd), 6,85 (2H, d), 7,00-7,07 (2H, m), 7,14 (2H, d), 7,27 (1H, dd), 7,33 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,82 (1H, d), 10,96 (1H, s); *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 837,3$.

Промежуточное соединение 137a: 2-[3-(3-бром-4-йодфенокси)пропил]-1,3-диоксолан



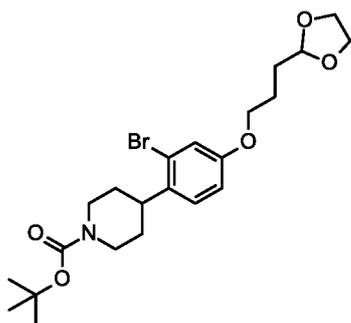
3-Бром-4-йодфенол (5,0 г, 16,73 ммоль) добавляли в 2-(3-бромпропил)-1,3-диоксолан (4,7 г, 24,33 ммоль) и K_2CO_3 (6,3 г, 45,62 ммоль) в MeCN (100 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч., охлаждали до к. т., фильтровали через диоксид кремния и растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 0-20% DCM в MeOH с получением указанного в заголовке соединения (5,0 г, 80%) в виде бесцветного масла; ^1H ЯМР: δ 1,65-1,73 (2H, m), 1,7-1,8 (2H, m), 1,76-1,95 (1H, m), 3,7-3,99 (5H, m), 4,8-4,87 (1H, m), 6,69-6,79 (1H, m), 7,26-7,33 (1H, m), 7,71-7,8 (1H, m); *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 413,0$.

Промежуточное соединение 137b: трет-бутил-4-{2-бром-4-[3-(1,3-диоксолан-2-ил)пропокси]фенил}-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



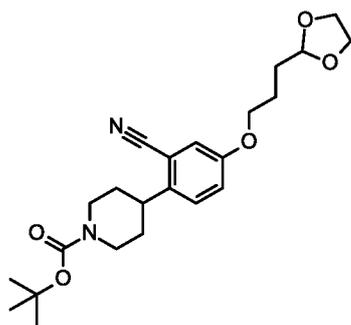
$\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ (0,472 г, 0,65 ммоль) добавляли в K_2CO_3 (2,20 г, 16,14 ммоль), 2-[3-(3-бром-4-йодфенокси)пропил]-1,3-диоксолан (4,00 г, 9,68 ммоль) и *трет*-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилат (1,99 г, 6,46 ммоль) в смеси 1,4-диоксан:вода (4:1, 50 мл) при к. т. в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч., охлаждали до к. т., фильтровали через Celite® и растворитель выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования 0-60% EtOAc в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (2,3 г, 76%) в виде желтого масла; ¹H ЯМР: δ 1,43 (9H, s), 1,65–1,84 (4H, m), 2,31 (2H, s), 3,52 (2H, t), 3,71–3,84 (2H, m), 3,84–3,93 (2H, m), 3,94 (2H, s), 3,96–4,08 (2H, m), 4,85 (1H, t), 5,75 (1H, s), 6,88–6,98 (1H, m), 7,11–7,18 (2H, m); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ = 468,1.

Промежуточное соединение 137c: *трет*-бутил-4-{2-бром-4-[3-(1,3-диоксолан-2-ил)пропокси]фенил}пиперидин-1-карбоксилат



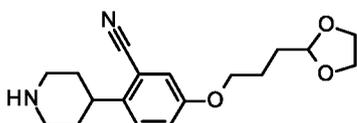
Родий на углероде (5%, 2,1 г, 1,02 ммоль) и *трет*-бутил-4-{2-бром-4-[3-(1,3-диоксолан-2-ил)пропокси]фенил}-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилат (2,1 г, 4,48 ммоль) в EtOAc (10 мл) и MeOH (1 мл) перемешивали в атмосфере водорода при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и растворитель выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, 81%), которое применяли без дополнительной очистки; ¹H ЯМР: δ 1,42 (9H, s), 1,53–1,65 (1H, m), 1,65–1,74 (4H, m), 1,71–1,86 (2H, m), 1,91 (1H, s), 2,60 (1H, s), 2,9–3,02 (1H, m), 3,35–3,47 (1H, m), 3,71–3,8 (2H, m), 3,84–3,9 (2H, m), 3,94–4,01 (2H, m), 4,09 (2H, d), 4,75–4,87 (1H, m), 6,91 (1H, dd), 7,14 (1H, d), 7,23 (1H, d).

Промежуточное соединение 137d: *трет*-бутил-4-{2-циано-4-[3-(1,3-диоксолан-2-ил)пропокси]фенил}пиперидин-1-карбоксилат



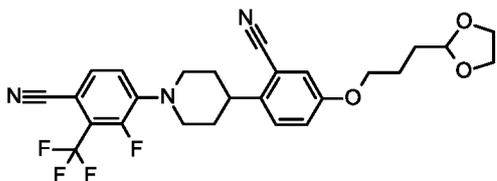
Цианид меди(I) (0,38 г, 4,34 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-4-{2-бром-4-[3-(1,3-диоксолан-2-ил)пропокси]фенил}пиперидин-1-карбоксилат (1,7 г, 3,61 ммоль) в NMP (14 мл) при к. т. Смесь перемешивали при 150°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разбавляли с помощью EtOAc (100 мл), промывали водой (50 мл), насыщенным соевым раствором (50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования 0-30% EtOAc в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (0,500 г, 33,2%) в виде желтой камеди; ¹H ЯМР: δ 1,42 (9H, s), 1,55 (1H, d), 1,70 (6H, d), 1,77 (2H, d), 2,94 (1H, t), 3,73–3,83 (2H, m), 3,83–3,93 (2H, m), 3,99–4,11 (5H, m), 4,84 (1H, t), 7,22 (1H, dd), 7,34 (1H, d), 7,42 (1H, d); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ = 417,2.

Промежуточное соединение 137e: 5-[3-(1,3-диоксолан-2-ил)пропокси]-2-(пиперидин-4-ил)бензонитрил



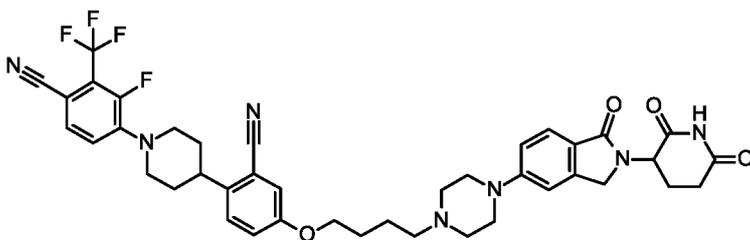
TMS-I (327 мкл, 2,40 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-4-{2-циано-4-[3-(1,3-диоксолан-2-ил)пропокси]фенил}пиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 1,20 ммоль) в MeCN (1 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования 0-20% EtOAc в DCM с получением указанного в заголовке соединения (0,350 г, 92%) в виде желтого твердого вещества; масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ = 317,2.

Промежуточное соединение 137f: 4-(4-{2-циано-4-[3-(1,3-диоксолан-2-ил)пропокси]фенил}пиперидин-1-ил)-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил



Цианид меди(I) (61,3 мг, 0,68 ммоль) добавляли в 1-бром-3,4-дифтор-2-(трифторметил)бензол (170 мг, 0,65 ммоль) в NMP (2 мл) при к. т. и перемешивали при 150°C в течение 3 ч. DIPEA (228 мкл, 1,30 ммоль) и добавляли 5-[3-(1,3-диоксолан-2-ил)пропокси]-2-(пиперидин-4-ил)бензонитрил (206 мг, 0,65 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разбавляли с помощью EtOAc (20 мл), промывали водой (10 мл), насыщенным соевым раствором (10 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования 0-50% EtOAc в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (0,150 г, 45,7%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР: δ 1,67–1,74 (1H, m), 1,76–1,8 (3H, m), 1,84–1,89 (4H, m), 3,05–3,09 (3H, m), 3,71–3,8 (4H, m), 3,8–3,93 (2H, m), 4,04 (2H, t), 4,85 (1H, t), 7,24 (1H, dd), 7,37 (1H, d), 7,44–7,53 (2H, m), 7,83 (1H, d); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ = 504,3.

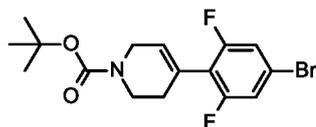
Пример 137: 4-{4-[2-циано-4-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}бутоксифенил]пиперидин-1-ил}-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил



4-(4-{2-Циано-4-[3-(1,3-диоксолан-2-ил)пропокси]фенил}пиперидин-1-ил)-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил (152 мг, 0,30 ммоль) перемешивали в муравьиной кислоте (1 мл) при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и выпаривали до сухого состояния. *трет*-Бутил-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 2b) (160 мг, 0,30 ммоль) перемешивали в муравьиной кислоте (2 мл) при 40°C в течение 1 ч. Растворитель выпаривали до сухого состояния. Два остатка растворяли в NMP (1,5 мл) и раствор перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь очищали посредством флэш-хроматографии на колонке C18 с градиентом элюирования 5-100% MeCN в воде (1% NH₄HCO₃) с получением указанного в заголовке соединения (78 мг, 33%) в виде

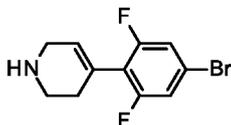
белого твердого вещества; ^1H ЯМР: δ 1,56–1,66 (2H, m), 1,7–1,81 (2H, m), 1,85 (4H, s), 1,92–2 (1H, m), 2,29–2,44 (3H, m), 2,49 (3H, s), 2,53–2,56 (1H, s), 2,59 (1H, d), 2,84–2,97 (1H, m), 2,97–3,13 (3H, m), 3,21–3,3 (4H, m), 3,74 (2H, d), 4,06 (2H, t), 4,21 (1H, d), 4,33 (1H, d), 5,06 (1H, dd), 7,01–7,08 (2H, m), 7,25 (1H, dd), 7,38 (1H, d), 7,43–7,55 (3H, m), 7,82 (1H, d), 10,96 (1H, s); масса/заряд: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 772,3$.

Промежуточное соединение 138a: трет-бутил-4-(4-бром-2,6-дифторфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



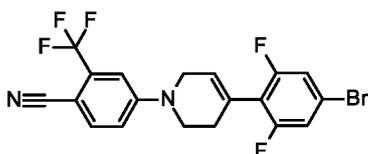
tert-Бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат вводили в реакцию с 5-бром-1,3-дифтор-2-йодбензолом с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью промежуточного соединения 9a, с получением указанного в заголовке соединения; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,49 (9H, s), 2,37 (2H, d), 3,62 (2H, t), 4,03 – 4,12 (2H, m), 5,81 (1H, s), 7,05 – 7,12 (2H, m); масса/заряд: $\text{ES}^+ [\text{M}-t\text{Bu}]^+ = 318,0$

Промежуточное соединение 138b: 4-(4-бром-2,6-дифторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин



tert-Бутил-4-(4-бром-2,6-дифторфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат вводили в реакцию с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью промежуточного соединения 26с, с получением указанного в заголовке соединения в форме соли HCl , которую применяли без дополнительной очистки; ^1H ЯМР: δ 2,76 (2H, s), 3,45 (2H, d), 3,87 – 3,99 (2H, m), 5,87 (1H, s), 7,01 – 7,17 (2H, m), 10,11 (1H, s); масса/заряд: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 274,0$.

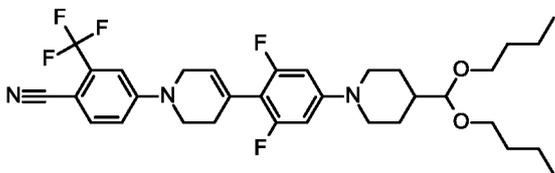
Промежуточное соединение 138с: 4-[4-(4-бром-2,6-дифторфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил



4-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин вводили в реакцию с 4-фтор-2-(трифторметил)бензонитрилом с применением общего способа синтеза,

проиллюстрированного с помощью промежуточного соединения 4а, с получением указанного в заголовке соединения; ^1H ЯМР: δ 2,57 – 2,64 (2H, m), 3,68 (2H, t), 4,04 (2H, q), 6,00 (1H, s), 6,96 (1H, dd), 7,08 – 7,16 (3H, m), 7,62 – 7,68 (1H, m); масса/заряд: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 443,0$.

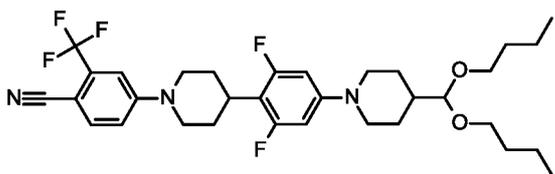
Промежуточное соединение 138d: 4-[4-{4-[4-(дибутоксиметил)пиперидин-1-ил]-2,6-дифторфенил}-3,6-дигидропиперидин-1(2H)-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил



4-[4-(4-Бром-2,6-дифторфенил)-3,6-дигидропиперидин-1(2H)-ил]-2-

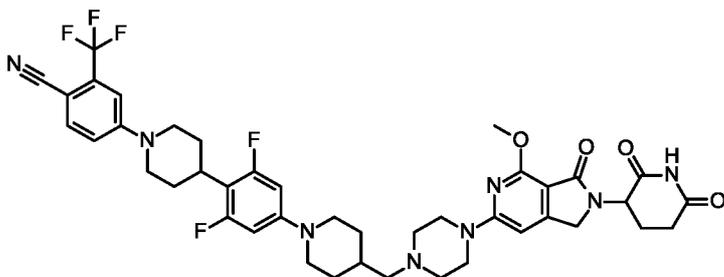
(трифторметил)бензонитрил вводили в реакцию с 4-(дибутоксиметил)пиперидином (промежуточным соединением 27е) с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью промежуточного соединения 27с, с получением указанного в заголовке соединения; ^1H ЯМР: δ 0,93 (6H, t), 1,35 – 1,47 (4H, m), 1,53 – 1,6 (6H, m), 1,72 – 1,89 (3H, m), 2,25 (2H, ddd), 2,65 – 2,77 (2H, m), 3,43 (2H, dt), 3,53 – 3,72 (5H, m), 3,80 (1H, dt), 3,91 (1H, s), 4,17 (1H, d), 5,03 (1H, d), 6,37 (2H, d), 6,67 (1H, dd), 7,03 (1H, dd), 7,19 (1H, d), 7,61 – 7,71 (1H, m); масса/заряд: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 606,3$.

Промежуточное соединение 138e: 4-(4-{4-[4-(дибутоксиметил)пиперидин-1-ил]-2,6-дифторфенил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



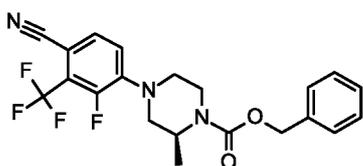
4-[4-{4-[4-(Дибутоксиметил)пиперидин-1-ил]-2,6-дифторфенил}-3,6-дигидропиперидин-1(2H)-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил гидрогенизировали с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью промежуточного соединения 9b, с получением указанного в заголовке соединения; ^1H ЯМР: δ 0,93 (6H, t), 1,36 – 1,44 (6H, m), 1,53 – 1,61 (4H, m), 1,72 – 1,92 (6H, m), 2,07 – 2,19 (2H, m), 2,68 (2H, td), 3,04 (2H, q), 3,43 (2H, dt), 3,64 (4H, ddd), 4,00 (2H, d), 4,17 (1H, d), 6,38 (2H, t), 6,98 (1H, td), 7,15 (1H, dd), 7,61 (1H, d); масса/заряд: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 608,4$.

Пример 138: 4-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метокси-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-6-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]-2,6-дифторфенил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



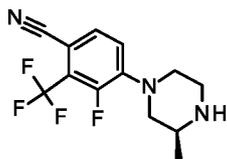
4-(4-{4-[4-(Дибутоксиметил)пиперидин-1-ил]-2,6-дифторфенил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (65 мг, 0,11 ммоль) и трет-бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метокси-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 120e) (54,1 мг, 0,12 ммоль) нагревали в муравьиной кислоте (1 мл, 26,51 ммоль) при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., выпаривали и остаток суспендировали в NMP (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. с последующим добавлением триацетоксигидробората натрия (56,7 мг, 0,27 ммоль). Суспензию перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Очистка с помощью препаративной HPLC (колонка А, элюент А) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в форме формиатной соли (25 мг, 28,5%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР: δ 1,07 – 1,22 (2H, m), 1,7 – 1,82 (5H, m), 1,85 – 2 (3H, m), 2,16 – 2,23 (2H, m), 2,32 – 2,35 (1H, m), 2,42 – 2,47 (4H, m), 2,67 – 2,76 (2H, m), 2,83 – 2,95 (1H, m), 2,99 – 3,1 (2H, m), 3,57 – 3,65 (4H, m), 3,72 (2H, d), 3,89 (3H, s), 4,1 – 4,22 (3H, m), 4,28 (1H, d), 4,96 (1H, dd), 6,49 (1H, s), 6,54 – 6,59 (1H, m), 7,27 (1H, dd), 7,33 (1H, d), 7,79 – 7,89 (1H, m), 8,19 (1H, s), 10,91 (1H, s); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ = 821,5.

Промежуточное соединение 139a: бензил-(2S)-4-[4-циано-2-фтор-3-(трифторметил)фенил]-2-метилпиперазин-1-карбоксилат



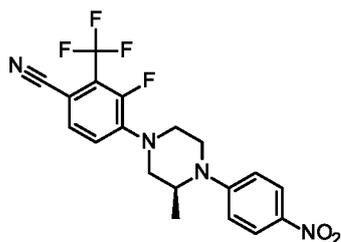
Бензил-(2S)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат вводили в реакцию с 4-фтор-2-(трифторметил)бензонитрилом с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью промежуточного соединения 137f, с получением указанного в заголовке соединения; ¹H ЯМР: δ 1,24 (3H, d), 2,92–3,04 (1H, m), 3,07–3,16 (1H, m), 3,28 (1H, d), 3,48 (1H, d), 3,54 (1H, d), 3,86–3,96 (1H, m), 4,26–4,35 (1H, m), 5,06–5,18 (2H, m), 7,3–7,35 (1H, m), 7,38 (5H, d), 7,42 (1H, d), 7,83 (1H, d); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ = 422,2.

Промежуточное соединение 139b: 3-фтор-4-[(3*S*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил



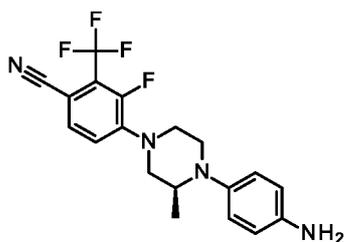
Бензил-(2*S*)-4-[4-циано-2-фтор-3-(трифторметил)фенил]-2-метилпиперазин-1-карбоксилат вводили в реакцию с газообразным водородом с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью промежуточного соединения 123b, с получением указанного в заголовке соединения; ¹H ЯМР: δ 1,03 (3H, d), 2,37–2,51 (2H, m), 2,67–2,84 (2H, m), 2,95 (1H, d), 3,86 (2H, t), 7,22 (1H, d), 7,28 (1H, s), 7,80 (1H, d), один обменный протон; масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ = 288,2.

Промежуточное соединение 139c: 3-фтор-4-[(3*S*)-3-метил-4-(4-нитрофенил)пиперазин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил



3-Фтор-4-[(3*S*)-3-метилпиперазин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил вводили в реакцию с 1-фтор-4-нитробензолом с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью промежуточного соединения 29a, с получением указанного в заголовке соединения; ¹H ЯМР: δ 1,24 (3H, d), 3,17–3,28 (1H, m), 3,3–3,47 (2H, m), 3,62 (1H, dt), 3,74 (1H, d), 3,85–3,95 (1H, m), 4,38–4,45 (1H, m), 6,99–7,07 (2H, m), 7,45 (1H, t), 7,84 (1H, d), 8,05–8,14 (2H, m); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ = 409,2.

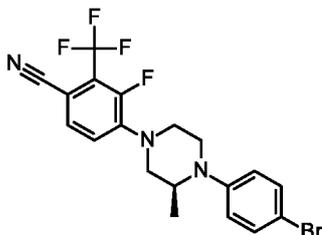
Промежуточное соединение 139d: 4-[(3*S*)-4-(4-аминофенил)-3-метилпиперазин-1-ил]-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил



3-Фтор-4-[(3*S*)-3-метил-4-(4-нитрофенил)пиперазин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил вводили в реакцию с железом и хлоридом аммония с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью

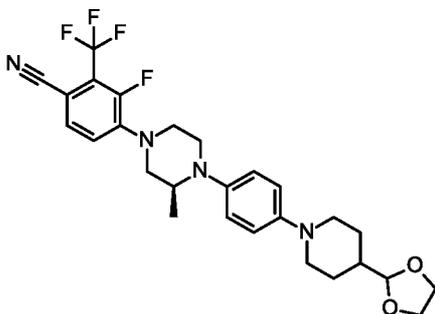
промежуточного соединения 29b, с получением указанного в заголовке соединения; ^1H ЯМР: δ 0,85–0,95 (3H, m), 2,54 (1H, s), 2,98–3,05 (2H, m), 3,08–3,17 (1H, m), 3,33–3,42 (2H, m), 3,45 (1H, d), 4,71–4,78 (2H, m), 6,49–6,6 (2H, m), 6,74–6,85 (2H, m), 6,95 (1H, s), 7,41–7,52 (1H, m), 7,82 (1H, d); масса/заряд: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 379,2$.

Промежуточное соединение 139e: 4-[(3S)-4-(4-бромфенил)-3-метилпиперазин-1-ил]-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил



Бромид меди (682 мг, 4,76 ммоль) добавляли в 4-[(3S)-4-(4-аминофенил)-3-метилпиперазин-1-ил]-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил (600 мг, 1,59 ммоль) и *трет*-бутилнитрит (491 мг, 4,76 ммоль) в MeCN (15 мл) при к. т. и перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования 0-30% EtOAc в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 18,5%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР: δ 1,06 (3H, d), 3,09–3,21 (2H, m), 3,25–3,32 (1H, m), 3,41–3,48 (1H, m), 3,5–3,58 (1H, m), 3,6–3,65 (1H, m), 4,09–4,15 (1H, m), 6,87–6,98 (2H, m), 7,34–7,4 (2H, m), 7,47 (1H, t), 7,84 (1H, d); масса/заряд: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 442,1$.

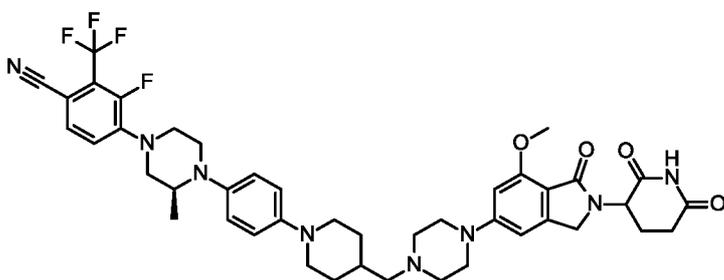
Промежуточное соединение 139f: 4-[(3S)-4-{4-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиперидин-1-ил]фенил}-3-метилпиперазин-1-ил]-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил



$\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$ (0,11 г, 0,02 ммоль) добавляли в 4-[(3S)-4-(4-бромфенил)-3-метилпиперазин-1-ил]-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил (0,1 г, 0,03 ммоль), 4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиперидин (0,039 г, 0,25 ммоль), Cs_2CO_3 (0,147 г, 0,45 ммоль) и тетрафторборат *трет*-бутилфосфония (0,006 г, 0,02 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) в атмосфере азота и перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до к. т. и растворитель

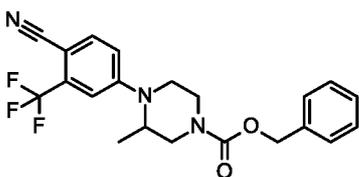
выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования 0-40% EtOAc в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (0,80 г, 68%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР δ 0,94 (3H, d), 1,15 (1H, d), 1,39 (2H, s), 1,4–1,46 (1H, m), 1,58 (2H, s), 1,73 (2H, d), 2,54 (1H, d), 3,06–3,12 (1H, m), 3,15 (1H, s), 3,28–3,39 (2H, m), 3,45–3,52 (1H, m), 3,56 (2H, d), 3,72–3,76 (2H, m), 3,74–3,92 (4H, m), 4,61 (1H, d), 6,87 (4H, s), 7,46 (1H, t), 7,83 (1H, d); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ = 519,3.

Пример 139: 4-[(3S)-4-{4-[4-({4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]фенил}-3-метилпиперазин-1-ил]-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил



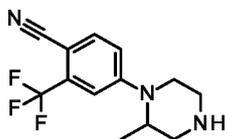
4-[(3S)-4-{4-[4-(1,3-Диоксолан-2-ил)пиперидин-1-ил]фенил}-3-метилпиперазин-1-ил]-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил вводили в реакцию с трет-бутил-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-карбоксилатом (промежуточное соединение 1e) с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 137, и очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования 0-8% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения; ¹H ЯМР: δ 0,95 (3H, d), 1,17 – 1,31 (3H, m), 1,57 – 1,73 (1H, m), 1,81 (2H, d), 1,88 – 1,95 (1H, m), 2,23 (2H, d), 2,27 – 2,38 (1H, m), 2,50 (7H, s), 2,52 – 2,62 (4H, m), 2,82 – 2,96 (1H, m), 3,03 – 3,21 (2H, m), 3,22 – 3,30 (1H, m), 3,31 – 3,43 (1H, m), 3,45 – 3,57 (3H, m), 3,70 – 3,78 (1H, m), 3,83 (3H, s), 4,17 (2H, dd), 4,96 (1H, dd), 6,46 – 6,51 (1H, m), 6,61 (1H, s), 6,88 (4H, s), 7,46 (1H, t), 7,83 (1H, d), 10,89 (1H, s); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ = 817,3.

Промежуточное соединение 140a: бензил-4-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-3-метилпиперазин-1-карбоксилат



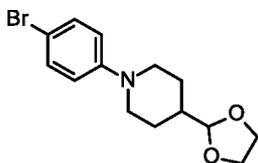
DIPEA (2,09 мл, 12,02 ммоль) добавляли в бензил-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (1,12 г, 4,81 ммоль) и 4-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил (1,0 г, 5,29 ммоль) в NMP (12 мл) и перемешивали при 100°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), промывали водой (50 мл), насыщенным солевым раствором (20 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования 0-40% EtOAc в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 77%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР: δ 1,05 (3H, d), 3,21 (3H, s), 3,77 (1H, s), 3,84 (1H, dt), 4,00 (1H, dd), 4,33 (1H, s), 5,13 (2H, d), 7,19 (1H, dd), 7,25 (1H, d), 7,28 – 7,43 (5H, m), 7,86 (1H, d); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ = 404,2.

Промежуточное соединение 140b: 4-[2-метилпиперазин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил



Бензил-4-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-3-метилпиперазин-1-карбоксилат вводили в реакцию с газообразным водородом с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью промежуточного соединения 123b, с получением указанного в заголовке соединения; ¹H ЯМР: δ 1,08 – 1,19 (3H, m), 2,57 – 2,70 (1H, m), 2,75 – 2,88 (2H, m), 2,90 – 3,03 (2H, m), 3,56 – 3,65 (1H, m), 4,12 – 4,20 (1H, m), 7,12 – 7,19 (1H, m), 7,19 – 7,27 (1H, m), 7,76 – 7,87 (1H, m); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ = 270,1.

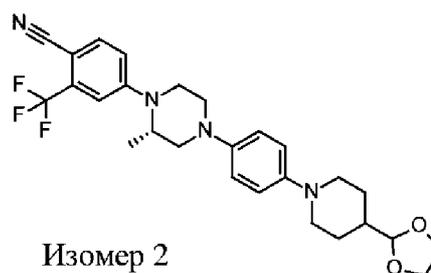
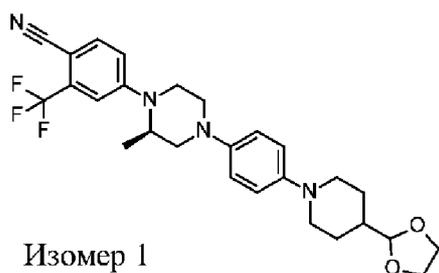
Промежуточное соединение 140c: 1-(4-бромфенил)-4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиперидин



Pd₂(dba)₃ (175 мг, 0,19 ммоль) добавляли в Xantphos (110 мг, 0,19 ммоль), Cs₂CO₃ (3,1 г, 9,54 ммоль), 1-бром-4-йодбензол (1,1 г, 4,20 ммоль) и 4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиперидин (600 мг, 3,82 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. и затем охлаждали до к. т. Растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования 0-55% EtOAc в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (0,30 г, 25,2%) в виде желтого твердого

вещества; ^1H ЯМР δ 1,30 – 1,44 (2H, m), 1,59 – 1,76 (3H, m), 2,58 – 2,69 (2H, m), 3,66 – 3,74 (2H, m), 3,74 – 3,84 (2H, m), 3,81 – 3,93 (2H, m), 4,56 – 4,63 (1H, m), 6,84 – 6,91 (2H, m), 7,27 – 7,36 (2H, m); масса/заряд: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 312,1$.

Промежуточное соединение 140d и промежуточное соединение 141a: 4-[(2R*)-4-{4-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиперидин-1-ил]фенил}-2-метилпиперазин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил и 4-[(2S*)-4-{4-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиперидин-1-ил]фенил}-2-метилпиперазин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил (абсолютная стереохимия еще не подтверждена)

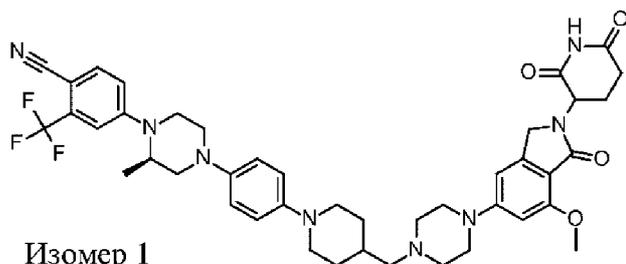


1-(4-Бромфенил)-4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиперидин вводили в реакцию с 4-[2-метилпиперазин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрилом с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью промежуточного соединения 139f, с получением рацемического соединения, которое очищали посредством препаративной хиральной HPLC на колонке: CHIRALPAK IH, 3 * 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO_2 , подвижная фаза В: МЕОН (0,1% 2 М NH_3 -МЕОН); скорость потока: 100 мл/мин.; градиент: изократический режим 40% В; с получением указанных в заголовке соединений.

Промежуточное соединение 140d (изомер 1) элюируется первым: ^1H ЯМР: δ 1,21 (3H, d), 1,37 – 1,48 (2H, m), 1,57 (1H, s), 1,73 (2H, d), 2,67 – 2,74 (1H, m), 2,86 (1H, d), 3,26 – 3,30 (2H, m), 3,43 (1H, d), 3,54 (4H, d), 3,76 – 3,80 (2H, m), 3,83 – 3,90 (3H, m), 4,42 (1H, s), 4,60 (1H, d), 6,87 (4H, s), 7,25 (1H, d), 7,29 (1H, s), 7,85 (1H, d); масса/заряд: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 501,3$, >99% э. и.

Промежуточное соединение 141a (изомер 2): ^1H ЯМР: δ 1,21 (4H, d), 1,41 (2H, q), 1,58 (1H, s), 1,73 (2H, d), 2,55 (1H, s), 2,71 (1H, d), 2,86 (1H, d), 3,43 (1H, d), 3,54 (3H, d), 3,79 (2H, d), 3,87 (3H, s), 4,42 (1H, s), 4,57–4,63 (1H, m), 6,87 (3H, d), 7,24 (1H, d), 7,29 (1H, s), 7,85 (1H, d); масса/заряд: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 501,3$, >99% э. и.

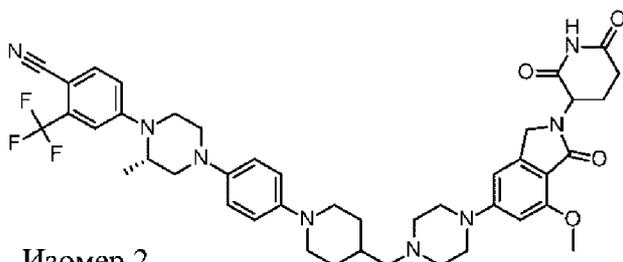
Пример 140: 4-[(2R*)-4-{4-[4-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]фенил}-2-метилпиперазин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил (абсолютная стереохимия еще не подтверждена)



Изомер 1

4-[(2*R**)-4-{4-[4-(1,3-Диоксолан-2-ил)пиперидин-1-ил]фенил}-2-метилпиперазин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил вводили в реакцию с трет-бутил-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-карбоксилатом (промежуточное соединение 1e) с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 137, с получением указанного в заголовке соединения; ¹H ЯМР: δ 1,19–1,32 (5H, m), 1,58–1,73 (1H, m), 1,82 (2H, d), 1,88–1,95 (1H, m), 2,23 (2H, d), 2,26–2,38 (1H, m), 2,46–2,51 (4H, m), 2,53 (1H, d), 2,58 (3H, d), 2,64–2,76 (1H, m), 2,83–2,95 (2H, m), 3,23–3,33 (4H, m), 3,43 (1H, d), 3,48–3,59 (3H, m), 3,81–3,93 (4H, m), 4,11 (1H, d), 4,24 (1H, d), 4,4–4,44 (1H, m), 4,97 (1H, dd), 6,53 (2H, d), 6,88 (4H, s), 7,1–7,37 (2H, m), 7,86 (1H, d), 10,90 (1H, s); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ = 799,4.

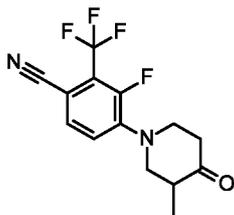
Пример 141: 4-[(2*S**)-4-{4-[4-(1,3-Диоксолан-2-ил)пиперидин-1-ил]фенил}-2-метилпиперазин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил (абсолютная стереохимия еще не подтверждена)



Изомер 2

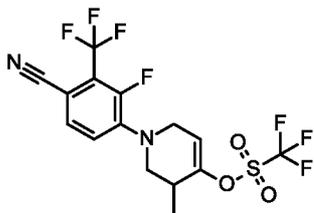
4-[(2*S**)-4-{4-[4-(1,3-Диоксолан-2-ил)пиперидин-1-ил]фенил}-2-метилпиперазин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил вводили в реакцию с трет-бутил-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-карбоксилатом (промежуточное соединение 1e) с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 137, с получением указанного в заголовке соединения; ¹H ЯМР: δ 1,18–1,29 (6H, m), 1,66 (1H, s), 1,81 (2H, d), 1,88–1,95 (1H, m), 2,17–2,28 (2H, m), 2,31 (2H, dd), 2,46–2,5 (4H, m), 2,53–2,76 (2H, m), 2,82–2,95 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3,43 (2H, d), 3,48–3,55 (3H, m), 3,76–3,93 (5H, m), 4,11 (1H, d), 4,23 (1H, d), 4,42 (1H, s), 4,96 (1H, dd), 6,49 (1H, s), 6,61 (1H, s), 6,88 (4H, s), 7,21–7,27 (1H, m), 7,30 (1H, d), 7,85 (1H, d), 10,90 (1H, s); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ = 799,4.

Промежуточное соединение 142a: 3-фтор-4-(3-метил-4-оксопиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



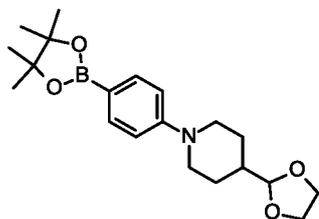
Цианид меди(I) (1,80 г, 20,12 ммоль) добавляли в 1-бром-3,4-дифтор-2-(трифторметил)бензол (5,0 г, 19,16 ммоль) в NMP (2 мл) и перемешивали при 150°C в течение 3 ч., затем охлаждали до 100°C. Добавляли DIPEA (6,69 мл, 38,32 ммоль) и 3-метилпиперидин-4-он (2,16 г, 19,16 ммоль) и перемешивали в течение еще 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разбавляли с помощью EtOAc (200 мл) и воды (200 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования 0-30% EtOAc в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (3,3 г, 57,4%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,12 (3H, d), 2,51 – 2,64 (1H, m), 2,65 – 2,89 (2H, m), 3,04 (1H, t), 3,28 – 3,43 (1H, m), 3,75 – 3,94 (2H, m), 7,14 (1H, t), 7,52 (1H, d).

Промежуточное соединение 142b: 1-[4-циано-2-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-метил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-илтрифторметансульфонат



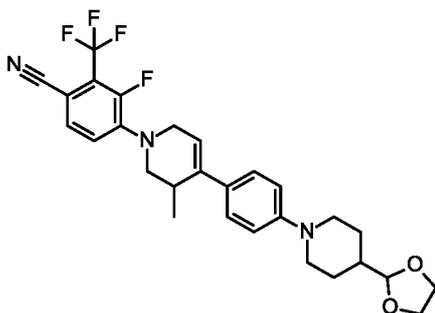
Бис(триметилсилил)амид лития (15,0 мл, 14,99 ммоль) добавляли в 3-фтор-4-(3-метил-4-оксопиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (1,5 г, 5,00 ммоль) в THF (30 мл) в атмосфере азота при -65°C в течение 1 ч. Добавляли N-(5-хлорпиперидин-2-ил)-1,1,1-трифтор-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамид (3,92 г, 9,99 ммоль) и продолжали перемешивание при -65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH и выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования 0-20% EtOAc в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (0,410 г, 18,98%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,30 (3H, t), 2,81 – 2,86 (1H, m), 3,33 (1H, dd), 3,62 (1H, dd), 3,86 – 3,95 (2H, m), 5,76 – 6,08 (1H, m), 7,11 (1H, t), 7,51 – 7,58 (1H, m); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ = 433,1.

Промежуточное соединение 142с: 4-(1,3-диоксолан-2-ил)-1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперидин



4-(1,3-Диоксолан-2-ил)пиперидин вводили в реакцию с 2-(4-бромфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороланом с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью промежуточного соединения 139f, с получением указанного в заголовке соединения; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,35 (12H, s), 1,50 – 1,64 (2H, m), 1,69 – 1,77 (1H, m), 1,83 – 1,90 (2H, m), 2,77 (2H, t), 3,83 – 3,87 (2H, m), 3,87 – 3,92 (2H, m), 3,92 – 4,02 (2H, m), 4,69 (1H, d), 6,92 (2H, d), 7,71 (2H, d); масса/заряд: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 360,2$.

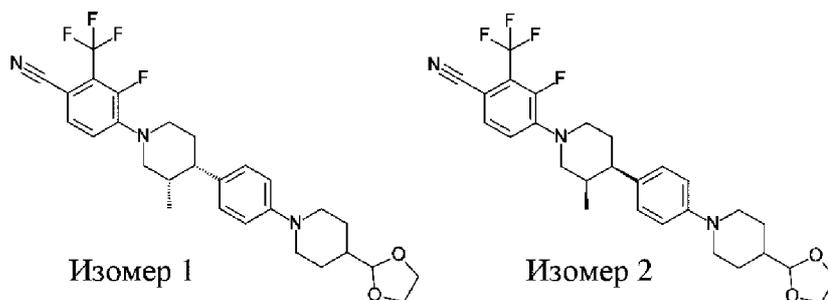
Промежуточное соединение 142d: 4-[4-{4-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиперидин-1-ил]фенил}-3-метил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил]-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил



1-[4-Циано-2-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-илтрифторметансульфонат вводили в реакцию с 4-(1,3-диоксолан-2-ил)-1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиперидином с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью промежуточного соединения 92e, с получением указанного в заголовке соединения; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,18 (3H, d), 1,59 – 1,73 (2H, m), 1,83 – 1,93 (3H, m), 2,70 – 2,80 (3H, m), 2,96 – 3,02 (1H, m), 3,34 – 3,46 (1H, m), 3,62 – 3,81 (4H, m), 3,85 – 3,93 (5H, m), 3,95 – 4,03 (2H, m), 4,69 (1H, d), 5,88 (1H, t), 6,90 – 6,96 (2H, m), 7,08 (1H, t), 7,29 (2H, d), 7,48 (1H, d); масса/заряд: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 516,3$.

Промежуточное соединение 143а и промежуточное соединение 142е: 4-[(3*S,4*S**)-4-{4-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиперидин-1-ил]фенил}-3-метилпиперидин-1-ил]-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил и 4-[(3*R**,4*R**)-4-{4-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиперидин-1-ил]фенил}-3-метилпиперидин-1-ил]-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил**

(абсолютная стереохимия еще не подтверждена)



Изомер 1

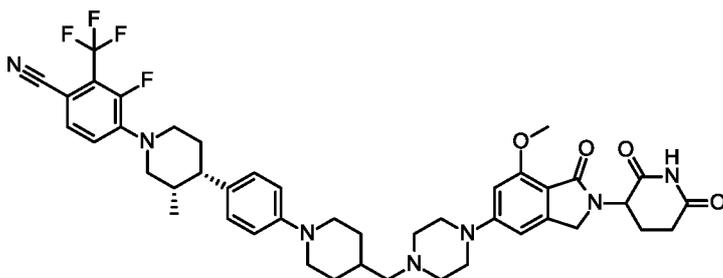
Изомер 2

3-Этенил-4-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил вводили в реакцию с газообразным водородом с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью промежуточного соединения 9b, с получением указанного в заголовке соединения в виде рацемической смеси, которую очищали посредством препаративной хиральной HPLC на колонке: CHIRALPAK IF, 2 * 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (0,5% 2 М NH₃-MeOH), подвижная фаза В: EtOH-HPLC; скорость потока: 15 мл/мин.; градиент: от 50% В до 50% В за 20 мин. с получением указанных в заголовке соединений в виде белых твердых веществ;

Промежуточное соединение 142e (цис-изомер 1) (элюмуруется первым): ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 0,76 (3H, d), 1,15 (1H, s), 1,45 (2H, s), 1,73 (3H, dd), 2,06 (1H, s), 2,12 – 2,28 (1H, m), 2,57 (2H, t), 2,78 – 2,95 (2H, m), 3,00 – 3,10 (1H, m), 3,56 (4H, dd), 3,72 – 3,93 (4H, m), 4,59 (1H, d), 6,82 (2H, d), 6,93 – 7,06 (3H, m), 7,38 (1H, d); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ = 518,2. >99% э. и.

Промежуточное соединение 143a (цис-изомер 2): ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 0,76 (3H, d), 1,15 (1H, s), 1,45 (2H, s), 1,56 (2H, d), 1,78 (2H, d), 2,08 – 2,27 (1H, m), 2,57 (2H, t), 2,77 – 2,95 (2H, m), 3,05 (1H, dd), 3,51 (1H, d), 3,61 (3H, d), 3,71 – 3,93 (4H, m), 4,59 (1H, d), 6,82 (2H, d), 6,93 – 7,06 (3H, m), 7,38 (1H, d); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ = 518,2. >99% э. и.

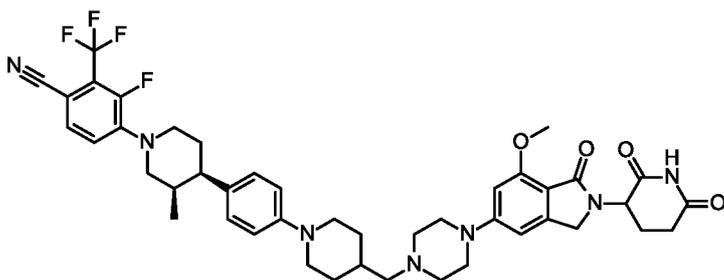
Пример 142: 4-[(3*S**,4*S**)-4-{4-[4-({4-12-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]фенил}-3-метилпиперидин-1-ил]-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил (абсолютная стереохимия еще не подтверждена)



Промежуточное соединение 142e вводили в реакцию с промежуточным соединением 1e с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 137,

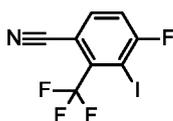
с получением указанного в заголовке соединения; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 0,89 (3H, d), 1,43 (2H, s), 1,93 (2H, s), 2,11 – 2,38 (6H, m), 2,70 (6H, dd), 2,79 – 3,07 (5H, m), 3,18 (1H, d), 3,35 (4H, s), 3,53 – 3,79 (5H, m), 3,96 (3H, s), 4,15 – 4,54 (2H, m), 5,16 (1H, dd), 6,28 – 6,55 (2H, m), 6,95 (2H, d), 7,12 (3H, t), 7,50 (1H, d), 7,96 (1H, s); масса/заряд: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 816,4$.

Пример 143: 4-[(3*R,4*R**)-4-{4-[4-(4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}метил]пиперидин-1-ил]фенил}-3-метилпиперидин-1-ил]-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил** (абсолютная стереохимия еще не подтверждена)

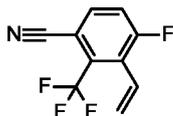


Промежуточное соединение 143а вводили в реакцию с промежуточным соединением 1е с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 137, с получением указанного в заголовке соединения; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 0,89 (3H, d), 1,43 (2H, s), 1,93 (2H, s), 2,09 – 2,46 (6H, m), 2,53 – 2,85 (6H, m), 2,78 – 2,93 (2H, m), 2,87 – 3,10 (3H, m), 3,18 (1H, d), 3,36 (4H, s), 3,59 – 3,75 (5H, m), 3,97 (3H, s), 4,22 (1H, d), 4,39 (1H, d), 5,16 (1H, dd), 6,44 (2H, d), 6,95 (2H, d), 7,12 (3H, t), 7,50 (1H, d), 7,96 (1H, s); масса/заряд: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 816,4$.

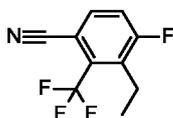
Промежуточное соединение 144а: 4-фтор-3-йод-2-(трифторметил)бензонитрил



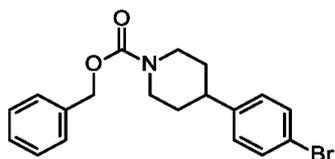
Диизопропиламид лития (2,91 мл, 5,82 ммоль) добавляли в 4-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил (1,0 г, 5,29 ммоль) в THF (20 мл) и охлаждали до -78°C в течение периода 10 мин. в атмосфере азота. Добавляли I_2 (1,47 г, 5,82 ммоль) и полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (25 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 25 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования 0-50% EtOAc в Et_2O с получением указанного в заголовке соединения (1,00 г, 60,0%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,31 – 7,41 (1H, m), 7,81 – 7,95 (1H, m).

Промежуточное соединение 144b: 3-этенил-4-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил

4-Фтор-3-йод-2-(трифторметил)бензонитрил вводили в реакцию с 2-этенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороланом с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью промежуточного соединения 35а, с получением указанного в заголовке соединения; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 5,70 – 5,87 (2H, m), 6,68 (1H, m), 7,40 (1H, t), 7,74 (1H, dd).

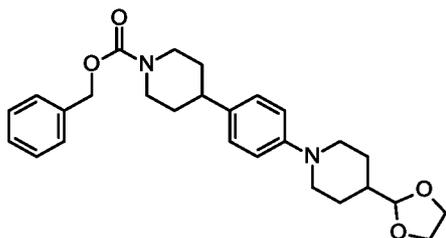
Промежуточное соединение 144c: 3-этил-4-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил

3-Этенил-4-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил вводили в реакцию с газообразным водородом с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью промежуточного соединения 9b, с получением указанного в заголовке соединения; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,23 (3H, t), 2,72 – 2,95 (2H, m), 7,23 – 7,40 (1H, m), 7,71 (1H, dd).

Промежуточное соединение 144d: бензил-4-(4-бромфенил)пиперидин-1-карбоксилат

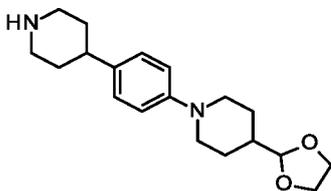
Бензилхлорформиат (14,27 мл, 96,17 ммоль) добавляли по каплям в течение 5 мин. в раствор 4-(4-бромфенил)пиперидина (25,0 г, 100,98 ммоль) и DIPEA (42,0 мл, 240,43 ммоль) в 2-МеТНФ (250 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч. и затем гасили водой (250 мл). Слои разделяли и органический слой промывали водой (250 мл), раствором NaCl (50 мл), высушивали с применением MgSO_4 , фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта в виде бесцветного масла. Масло разбавляли с помощью смеси IPA:вода (1:1, 200 мл) и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали водой (2 x 20 мл) и высушивали под вакуумом при 50°C в течение 16 ч. с получением указанного в заголовке соединения (32,9 г, 91%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР δ 1,50 (2H, qd), 1,75 (2H, d), 2,72 (1H, m), 2,90 (2H, s), 4,14 (2H, d), 5,10 (2H, s), 7,18 – 7,26 (2H, m), 7,29 – 7,44 (5H, m), 7,45 – 7,53 (2H, m).

Промежуточное соединение 144e: бензил-4-{4-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиперидин-1-ил]фенил}пиперидин-1-карбоксилат



В 4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиперидин (15,02 г, 95,52 ммоль), бензил-4-(4-бромфенил)пиперидин-1-карбоксилат (32,5 г, 86,83 ммоль) и Cs_2CO_3 (56,6 г, 173,67 ммоль) в 1,4-диоксане (325 мл) в атмосфере азота добавляли тетрафторборат три-*трет*-бутилфосфония (2,52 г, 8,68 ммоль). Смесь дегазировали азотом с последующим добавлением $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$ (2,21 г, 4,34 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 20 ч., охлаждали до к. т. и твердое вещество фильтровали под вакуумом. Твердое вещество промывали с помощью 1,4-диоксана (3x 65 мл) и фильтрат выпаривали с получением бледно-желтого твердого вещества. Твердое вещество суспендировали в смеси циклопентилметилловый эфир:гептан (1:10, 300 мл), перемешивали при 50°C в течение 30 мин. и затем оставляли охлаждаться до к. т. в течение еще 2 ч. Твердое вещество фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (28,9 г, 73,9%) в виде кремового твердого вещества; ^1H ЯМР δ 1,43 (4H, m), 1,57 – 1,67 (1H, m), 1,73 (4H, m), 2,54 – 2,63 (3H, m), 2,89 (2H, s), 3,65 (2H, m), 3,75 – 3,93 (4H, m), 4,13 (2H, m), 4,61 (1H, d), 5,09 (2H, s), 6,85 (2H, m), 7,06 (2H, m), 7,29 – 7,44 (5H, m); *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 451,5$.

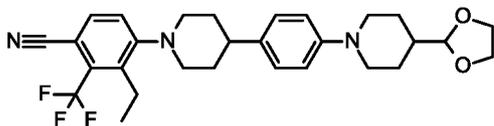
Промежуточное соединение 144f: 4-(1,3-диоксолан-2-ил)-1-[4-(пиперидин-4-ил)фенил]пиперидин



Бензил-4-{4-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиперидин-1-ил]фенил}пиперидин-1-карбоксилат (762 мг, 1,69 ммоль) растворяли в EtOH (20 мл) и добавляли Pd/C (10%, 180 мг, 0,17 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при 4 бар в течение 16 ч. Катализатор затем отфильтровывали через слой Celite®, растворитель удаляли при пониженном давлении и подвергали азеотропной перегонке с помощью избытка MeCN. Продукт высушивали в вакуумной печи в течение 2 ч. с получением указанного в заголовке соединения (449 мг, 84%) в виде воскообразного

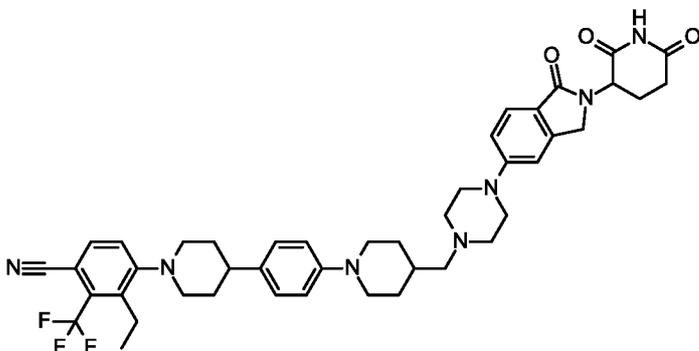
белого твердого вещества; ^1H ЯМР δ 1,33 – 1,51 (4H, m), 1,54 – 1,68 (3H, m), 1,72 (2H, d), 2,4 – 2,46 (1H, m), 2,54 – 2,64 (4H, m), 3,01 (2H, d), 3,64 (2H, d), 3,74 – 3,94 (4H, m), 4,61 (1H, d), 6,85 (2H, d), 7,04 (2H, d); *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 317,7$.

Промежуточное соединение 144g: 4-(4-{4-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиперидин-1-ил]фенил}пиперидин-1-ил)-3-этил-2-(трифторметил)бензонитрил



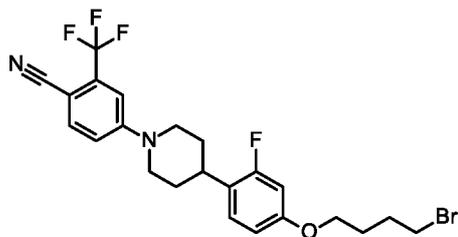
3-Этил-4-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил вводили в реакцию с 4-(1,3-диоксолан-2-ил)-1-[4-(пиперидин-4-ил)фенил]пиперидином с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью промежуточного соединения 140a, с получением указанного в заголовке соединения; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,10 – 1,74 (8H, m), 1,77 – 2,05 (6H, m), 2,63 (1H, dd), 2,77 – 3,00 (4H, m), 3,15 (2H, d), 3,70 (2H, d), 3,83 – 4,05 (4H, m), 4,69 (1H, d), 6,94 (2H, s), 7,17 (2H, d), 7,37 (1H, d), 7,65 (1H, d); *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 514,3$.

Пример 144: 4-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]фенил}пиперидин-1-ил)-3-этил-2-(трифторметил)бензонитрил



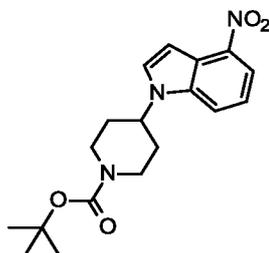
4-(4-{4-[4-(1,3-Диоксолан-2-ил)пиперидин-1-ил]фенил}пиперидин-1-ил)-3-этил-2-(трифторметил)бензонитрил вводили в реакцию с промежуточным соединением 2b с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 137, с получением указанного в заголовке соединения; ^1H ЯМР: δ 1,05 – 1,29 (5H, m), 1,59 – 2,00 (8H, m), 2,20 (2H, d), 2,29 – 2,41 (5H, m), 2,50 – 2,67 (4H, m), 2,79 – 2,92 (5H, m), 3,09 (2H, d), 3,27 (4H, t), 3,61 (2H, d), 4,03 – 4,40 (2H, m), 5,04 (1H, dd), 6,87 (2H, d), 6,99 – 7,15 (4H, m), 7,51 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,92 (1H, d), 10,93 (1H, s); *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 782,0$.

Промежуточное соединение 145a: 4-{4-[4-(4-бромбутокси)-2-фторфенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



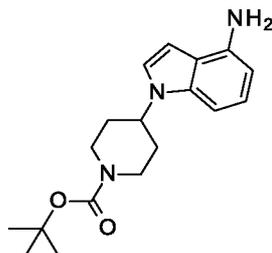
Промежуточное соединение 38d (1,0 г, 2,74 ммоль), K_2CO_3 (0,759 г, 5,49 ммоль) и 1,4-дибромбутан (1,63 мл, 13,72 ммоль) суспендировали в MeCN (20 мл) и перемешивали при 70°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали под вакуумом. Фильтрат выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования 0-30% EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке соединения (1,03 г, 75%) в виде желтого масла, которое затвердевало при отстаивании; 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,79 (2H, qd), 1,89 – 2 (4H, m), 2,06 (2H, dtd), 3 – 3,13 (3H, m), 3,48 (2H, t), 3,96 (2H, t), 4,02 (2H, d), 6,56 – 6,67 (2H, m), 6,99 (1H, dd), 7,07 (1H, t), 7,16 (1H, d), 7,56 – 7,68 (1H, m); масса/заряд: $ES^+ [M+H]^+ = 499,1$.

Промежуточное соединение 145b: трет-бутил-4-(4-нитро-1H-индол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



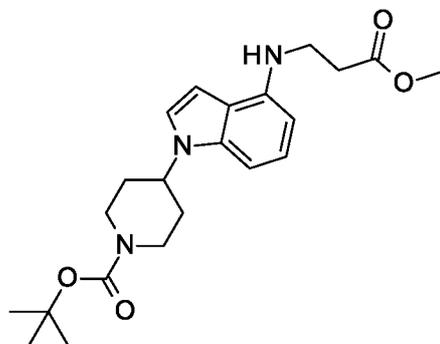
4-Нитро-1H-индол (5x 95,0 г, 585 ммоль), трет-бутил-4-[(метансульфонил)окси]пиперидин-1-карбоксилат (5x 409,0 г, 1,46 моль) и CS_2CO_3 (5x 573,0 г, 1,76 моль) добавляли в DMF (1,5 л). Раствор дегазировали азотом и перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Добавляли воду (10,0 л) в каждую смесь и партии объединяли путем экстрагирования с помощью EtOAc (6,0 л). Органический слой промывали раствором NaCl (10,0 л x3) и высушивали с помощью Na_2SO_4 . Растворитель выпаривали и неочищенный продукт очищали повторной кристаллизацией MTBE:Et₂O (1:4, 500,0 мл) при к. т. в течение 20 мин. Твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (910,0 г) в виде коричневого твердого вещества; 1H ЯМР δ 1,39 (s, 9H), 1,82-1,93 (m, 4H), 2,85 (s, 2H), 4,08-4,11 (m, 2H), 4,69-4,75 (m, 1H), 7,02 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 7,32 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 145c: трет-бутил-4-(4-амино-1H-индол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



tert-Бутил-4-(4-нитро-1*H*-индол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (7x 140,0 г, 405 ммоль) добавляли в 7 отдельных растворов Pd/C (20,0 г, чистота 10%) в смеси MeOH:THF (1:1, 1,0 л). Растворы дегазировали азотом и перемешивали в течение 12 ч. в атмосфере водорода (30 фунтов/кв. дюйм). 7 партий объединяли путем отфильтровывания Pd/C и выпаривания растворителя. Полученное твердое вещество применяли без дополнительной очистки с получением указанного в заголовке соединения (770,0 г, 86%) в виде коричневого твердого вещества; ¹H ЯМР δ 1,43 (s, 9H), 1,86-1,98 (m, 4H), 3,46-3,82 (m, 2H), 4,12 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 4,59 (t, J = 3,6 Гц, 1H), 5,36 (s, 2H), 6,34 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 6,89 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,16 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,56 (t, J = 3,6 Гц, 1H).

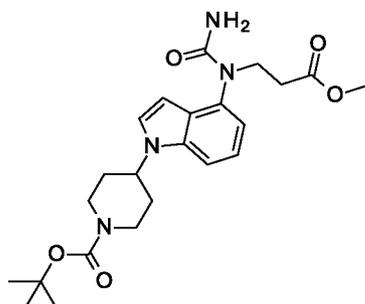
Промежуточное соединение 145d: трет-бутил-4-{4-[(3-метокси-3-оксипропил)амино]-1H-индол-1-ил}пиперидин-1-карбоксилат



tert-Бутил-4-(4-амино-1*H*-индол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (5x 175,0 г, 555 ммоль) добавляли в 5 отдельных частей MeOH (1,2 л). AcOH (5x 499,0 г, 8,32 моль, 476 мл) добавляли в каждую смесь с последующим добавлением метилакрилата (471,0 г, 5,47 моль, 4923 мл) и перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Партии объединяли и растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта, который экстрагировали с помощью EtOAc (10,0 л) и промывали с помощью NaHCO₃ (15,0 л). Водный слой снова экстрагировали с помощью EtOAc (5,0 л x3). Объединенные органические вещества промывали раствором NaCl и высушивали с помощью Na₂SO₄. Растворитель выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (1,08 кг, неочищенное) в виде черного

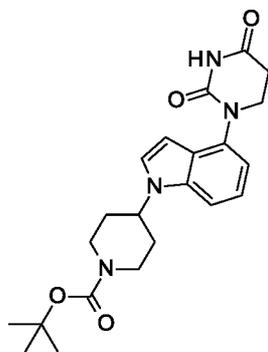
масла и применяли без дополнительной очистки; ^1H ЯМР δ 1,79 (s, 9H), 1,89-1,91 (m, 2H), 1,98 (s, 1H), 2,65 (t, 6,8 Гц, 1H), 2,67 (s, 2H), 3,32-3,42 (m, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 4,02-4,09 (m, 2H), 4,11-4,41 (m, 1H), 6,10 (d, 7,2 Гц, 1H), 6,39-6,54 (m, 1H), 6,78 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,77-6,89 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 11,89 (s, 1H).

Промежуточное соединение 145e: трет-бутил-4-{4-[карбамоил(3-метокси-3-оксопропил)амино]-1H-индол-1-ил}пиперидин-1-карбоксилат



tert-Бутил-4-{4-[(3-метокси-3-оксопропил)амино]-1H-индол-1-ил}пиперидин-1-карбоксилат (6x 200 г, 498 ммоль) добавляли в DCM (6x 1,0 л). AcOH (6x 2,1 кг, 34,97 моль, 2,0 л) в DCM (6x 1,0 л) добавляли в смесь с последующим добавлением цианата калия (6x 40,4 г, 498 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. 6 партий объединяли и в смесь добавляли воду (5,0 л). Добавляли DCM (8 л x2) в экстракт, который промывали раствором NaCl. Органический слой высушивали с помощью Na_2SO_4 и выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с градиентом элюирования $\text{Et}_2\text{O}:\text{EtOAc}$ от 30:1 до 1:1 с получением указанного в заголовке соединения (260,0 г, 19,6%) в виде коричневого твердого вещества; ^1H ЯМР δ 1,82 (s, 9H), 1,93-1,98 (m, 4 H), 2,44-2,50 (m, 2H), 2,98 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 4,66 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 4,66-4,78 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 6,34 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 6,90 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,16 (t, $J = 8,4$ Гц, 1 H), 7,56 (t, $J = 4$ Гц, 2H).

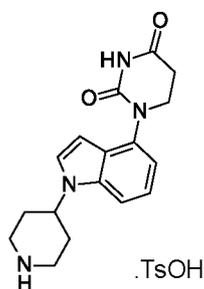
Промежуточное соединение 145f: трет-бутил-4-[4-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)-1H-индол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат



tert-Бутил-4-{4-[карбамоил(3-метокси-3-оксопропил)амино]-1H-индол-1-ил}пиперидин-1-карбоксилат (3x 105,0 г, 236 ммоль) в MeOH (3x 779,0 г, 24,3 моль, 3x

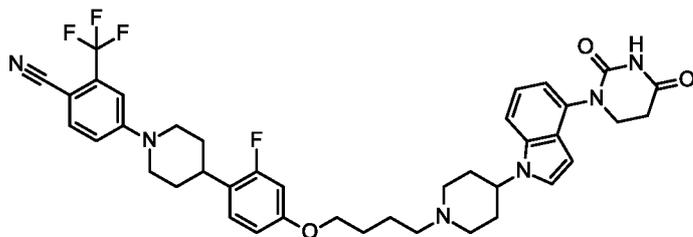
984 мл) добавляли в 3 отдельных сосуда с MeOH (1,0 л) с последующим добавлением MeONa/MeOH (42,5 г, 236 ммоль, чистота 30%). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. и объединенные твердые вещества собирали путем фильтрации. Фильтрат выпаривали и очищали посредством колоночной хроматографии с градиентом элюирования DCM:MeOH 10:1 с получением указанного в заголовке соединения (180 г, 70,7%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР δ 1,43 (s, 9H), 1,92-1,81 (m, 4H), 2,75 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,75 (s, 2H), 3,37-3,77 (m, 2H), 4,12 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 4,59-4,60 (m, 1H), 6,41 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,15 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,52-7,54 (m, 2H), 10,3 (s, 1H).

Промежуточное соединение 145g: 1-[1-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-4-ил]-1,3-дiazинан-2,4-дион-TsOH



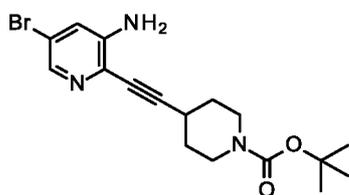
трет-Бутил-4-[4-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)-1H-индол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (140,0 г, 339,41 ммоль) в растворе MeCN (300 мл) добавляли в гидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (82,6 г, 434 ммоль) в MeCN (560 мл) по каплям при к. т. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Дополнительное количество гидрата *n*-толуолсульфоновой кислоты (6,46 г, 33,9 ммоль) добавляли в смесь и перемешивание продолжали при 60°C в течение еще 1 ч. Реакционную смесь затем фильтровали и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (120,0 г, 70,8%) в виде серого твердого вещества; ^1H ЯМР: δ 2,06-2,16 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,76 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,19-3,45 (m, 2H), 3,45-3,48 (m, 3H), 3,77 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 4,42-4,79 (m, 1H), 6,46 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 44,0 Гц, 2H), 7,14 (t, J = 14,0 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 8,41 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 8,68 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 10,3 (s, 1H); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 313,1.

Пример 145: 4-{4-[4-(4-{4-[4-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)-1H-индол-1-ил]пиперидин-1-ил}бутоксид)-2-фторфенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



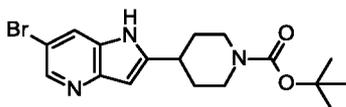
1-[1-(Пиперидин-4-ил)-1*H*-индол-4-ил]-1,3-дизаинан-2,4-дион-TsOH (0,040 г, 0,13 ммоль), 4-{4-[4-(4-бромбутоксид)-2-фторфенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил (0,067 г, 0,13 ммоль), йодид калия (0,043 г, 0,26 ммоль) и DIPEA (0,089 мл, 0,51 ммоль) растворяли в MeCN (2 мл) и перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали под вакуумом и фильтрат выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка А, элюент А) с получением указанного в заголовке соединения (0,03 г, 32,1%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР: δ 1,62 – 1,87 (8H, m), 2,04 – 2,21 (4H, m), 2,61 (1H, s), 2,77 (2H, t), 3,01 – 3,15 (4H, m), 3,33 – 3,47 (4H, m), 3,78 (2H, t), 4,03 (2H, s), 4,19 (2H, d), 4,59 (1H, s), 6,45 (1H, d), 6,7 – 6,89 (2H, m), 6,99 (1H, d), 7,20 (2H, dt), 7,27 (1H, dd), 7,33 (1H, d), 7,43 – 7,56 (2H, m), 7,83 (1H, d), 10,33 (1H, s); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ = 731,4.

Промежуточное соединение 146а: трет-бутил-4-[3-амино-5-бромпиридин-2-ил]этинилпиперидин-1-карбоксилат



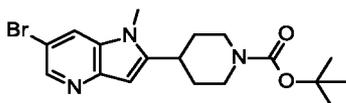
Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (1,39 г, 1,20 ммоль) добавляли в 5-бром-2-йодпиридин-3-амин (3,0 г, 10,04 ммоль), трет-бутил-4-этинилпиперидин-1-карбоксилат (2,1 г, 10,04 ммоль) и йодид меди(I) (0,229 г, 1,20 ммоль) в триэтилаmine (17 мл) при к. т. в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч., охлаждали до к. т. и растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования 0-20% EtOAc в DCM с получением указанного в заголовке соединения (3,0 г, 79%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,46 (9H, s), 1,70 (2H, m), 1,90 (2H, m), 2,86 (1H, tt), 3,19 (2H, m), 3,72–3,85 (2H, m), 4,33 (2H, s), 7,17 (1H, d), 7,98 (1H, d); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ = 380,0.

Промежуточное соединение 146b: трет-бутил-4-(6-бром-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



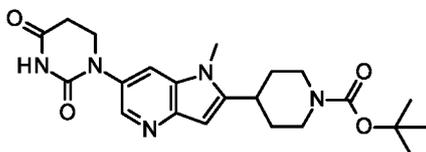
Дихлорбис(MeCN)палладий(II) (0,409 г, 1,58 ммоль) добавляли в *tert*-бутил-4-[(3-амино-5-бромпиридин-2-ил)этинил]пиперидин-1-карбоксилат (3,0 г, 7,89 ммоль) в DMF (30 мл) при к. т. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. и затем охлаждали до к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (75 мл), промывали раствором NaHCO₃ (100 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии с диоксидом алюминия с градиентом элюирования 0-50% EtOAc в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 50,0%) в виде желтого масла; ¹H ЯМР δ 1,42 (9H, s), 1,96 (2H, d), 2,73 (2H, s), 2,89 (2H, s), 4,02–4,1 (3H, m), 6,35 (1H, s), 7,85 (1H, s), 8,30 (1H, s), 11,41 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 380,0.

Промежуточное соединение 146c: *tert*-бутил-4-(6-бром-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



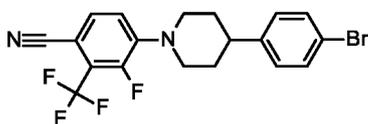
Гидрид натрия (60% в минеральном масле, 0,22 г, 5,52 ммоль) добавляли в *tert*-бутил-4-(6-бром-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (1,4 г, 3,68 ммоль) в DMF (15 мл) при 0°C в атмосфере азота. Йодметан (0,229 мл, 3,68 ммоль) добавляли через 15 мин. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (1 мл) и разбавляли с помощью EtOAc (50 мл). Органический слой промывали водой (150 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования 0-20% EtOAc в DCM с получением указанного в заголовке соединения (0,62 г, 42,7%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,50 (9H, d), 1,64–1,78 (2H, m), 1,99 (2H, d), 2,84–2,94 (3H, m), 3,72 (3H, d), 4,30 (2H, s), 6,46 (1H, s), 7,74 (1H, s), 8,45 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 394,0.

Промежуточное соединение 146d: *tert*-бутил-4-[6-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



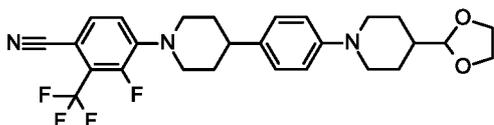
EPhos Pd G4 (280 мг, 0,30 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-4-(6-бром-1-метил-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (600 мг, 1,52 ммоль), Cs₂CO₃ (992 мг, 3,04 ммоль), EPhos (163 мг, 0,30 ммоль) и 1,3-диазинан-2,4-дион (521 мг, 4,56 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч., охлаждали до к. т. и выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования 0-4% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 61,5%) в виде красного твердого вещества; ¹H ЯМР δ 1,43 (9H, s), 1,96 (2H, d), 2,77 (2H, t), 3,33 (5H, s), 3,83 (2H, t), 5,76 (1H, s), 6,40 (1H, s), 8,25 (1H, d), 10,42 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 428,3.

Промежуточное соединение 146e: 4-[4-(4-бромфенил)пиперидин-1-ил]-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил



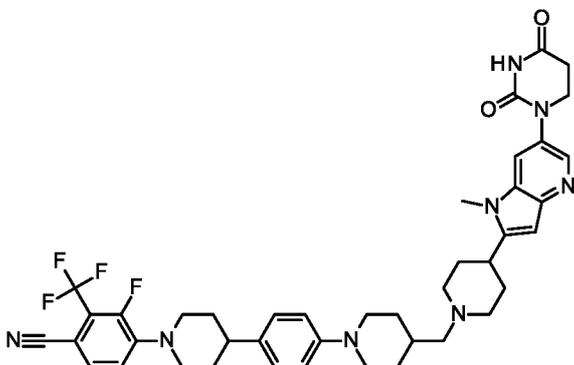
1-Бром-3,4-дифтор-2-(трифторметил)бензол вводили в реакцию с 1-бром-3,4-дифтор-2-(трифторметил)бензолом и цианидом меди с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью промежуточного соединения 137f, с получением указанного в заголовке соединения; ¹H ЯМР: δ 1,76 (2H, qd), 1,84 – 1,92 (2H, m), 2,78 (1H, tt), 2,98 – 3,10 (2H, m), 3,68 – 3,77 (2H, m), 7,22 – 7,30 (2H, m), 7,42 – 7,54 (3H, m), 7,81 (1H, d); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 427,1.

Промежуточное соединение 146f: 4-(4-{4-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиперидин-1-ил]фенил}пиперидин-1-ил)-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил



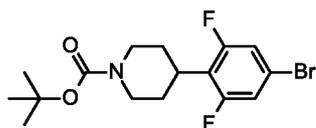
4-[4-(4-Бромфенил)пиперидин-1-ил]-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил вводили в реакцию с 4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиперидином с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью промежуточного соединения 139f, с получением указанного в заголовке соединения; ¹H ЯМР: δ 1,27 – 1,47 (2H, m), 1,52 – 1,68 (1H, m), 1,65 – 1,78 (4H, m), 1,78 – 1,88 (2H, m), 2,49 – 2,71 (3H, m), 2,94 – 3,08 (2H, m), 3,60 – 3,73 (4H, m), 3,74 – 3,89 (4H, m), 4,59 (1H, d), 6,80 – 6,89 (2H, m), 7,04 – 7,13 (2H, m), 7,44 (1H, t), 7,78 (1H, d); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 504,3.

Пример 146: 4-(4-{4-[4-(1,3-Диоксолан-2-ил)пиперидин-1-ил]фенил} пиперидин-1-ил)-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил



4-(4-{4-[4-(1,3-Диоксолан-2-ил)пиперидин-1-ил]фенил} пиперидин-1-ил)-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил (100 мг, 0,20 ммоль) добавляли в *tert*-бутил-4-[6-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)-1-метил-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (85 мг, 0,20 ммоль) в муравьиной кислоте (2 мл) при 60°C в течение периода 1 ч. Растворитель выпаривали с получением остатка. Остаток разбавляли с помощью NMP (2 мл) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (10 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл), насыщенным солевым раствором (10 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования 0-11% MeOH в DCM и затем очищали посредством препаративной TLC (DCM:MeOH, 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,065 г, 42%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (100 °C): δ 1,17 – 1,32 (2H, m), 1,61 – 1,76 (5H, m), 1,76 – 1,96 (6H, m), 2,08 – 2,26 (4H, m), 2,60 – 2,86 (6H, m), 2,90 – 2,99 (4H, m), 3,05 (2H, td), 3,58 (2H, dt), 3,69 (2H, s), 3,73 (1H, t), 3,80 (2H, t), 6,34 (1H, s), 6,80 – 6,88 (2H, m), 7,04 – 7,11 (2H, m), 7,39 (1H, t), 7,65 – 7,74 (2H, m), 8,22 (1H, d), 9,96 (1H, s); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ = 771,3.

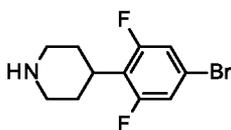
Промежуточное соединение 147a: *tert*-бутил-4-(4-бром-2,6-дифторфенил)пиперидин-1-карбоксилат



Промежуточное соединение 138a вводили в реакцию с газообразным водородом с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью промежуточного соединения 137с, с получением указанного в заголовке соединения; ¹H

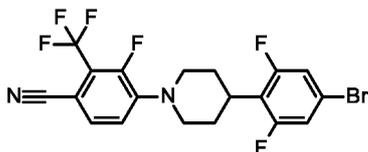
ЯМР (CDCl₃): δ 1,48 (9H, s), 1,65 (2H, d), 1,98 (2H, qd), 2,76 (2H, s), 3,08 (1H, qt), 4,23 (2H, s), 7 – 7,09 (2H, m).

Промежуточное соединение 147b: 4-(4-бром-2,6-дифторфенил)пиперидин



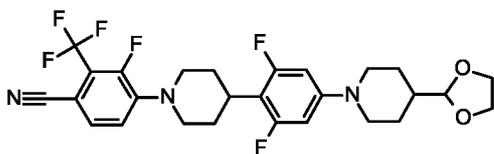
трет-Бутил-4-(4-бром-2,6-дифторфенил)пиперидин-1-карбоксилат вводили в реакцию с HCl с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью промежуточного соединения 24d, с получением указанного в заголовке соединения; ¹H ЯМР: δ 1,83 (2H, d), 2,16 (2H, q), 3,01 (2H, q), 3,25 (1H, td), 3,31 (2H, s), 7,41 – 7,52 (2H, m), 8,86 (1H, s); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ = 276,0.

Промежуточное соединение 147c: 4-[4-(4-бром-2,6-дифторфенил)пиперидин-1-ил]-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил



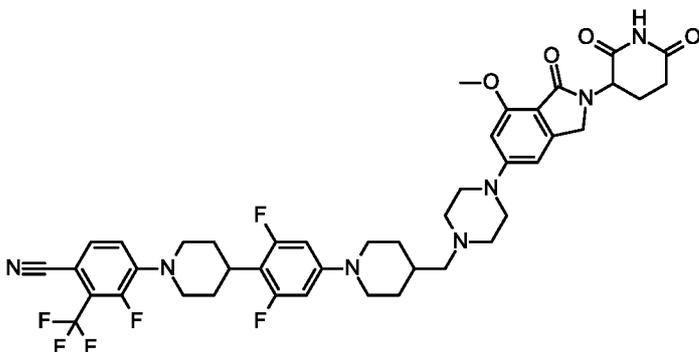
4-(4-Бром-2,6-дифторфенил)пиперидин вводили в реакцию с 4-(4-бромфенил)пиперидином и цианидом меди с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 137d, с получением указанного в заголовке соединения; ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,78 – 1,91 (2H, m), 2,30 (2H, td), 2,98 (2H, t), 3,19 (1H, dtt), 3,69 – 3,83 (2H, m), 7,02 – 7,17 (3H, m), 7,49 (1H, d); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ = 463,0.

Промежуточное соединение 147d: 4-[4-{4-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиперидин-1-ил]-2,6-дифторфенил}пиперидин-1-ил]-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил



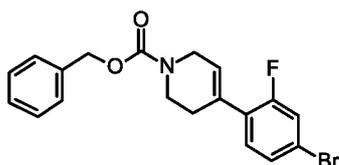
4-[4-(4-Бром-2,6-дифторфенил)пиперидин-1-ил]-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил вводили в реакцию с 4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиперидином с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью промежуточного соединения 139f, с получением указанного в заголовке соединения; ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,50 (2H, qd), 1,67 – 1,88 (5H, m), 2,25 (2H, qd), 2,72 (2H, td), 2,97 (2H, t), 3,07 (1H, tt), 3,6 – 3,79 (4H, m), 3,79 – 4,02 (4H, m), 4,67 (1H, d), 6,26 – 6,5 (2H, m), 7,11 (1H, t), 7,48 (1H, d); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ = 540,2.

Пример 147: 4-(4-{4-[4-(1,3-Диоксолан-2-ил)пиперидин-1-ил]-2,6-дифторфенил} пиперидин-1-ил)-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил



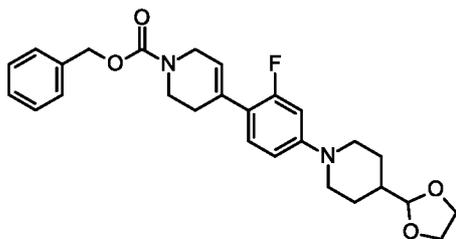
4-(4-{4-[4-(1,3-Диоксолан-2-ил)пиперидин-1-ил]-2,6-дифторфенил} пиперидин-1-ил)-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил вводили в реакцию с промежуточным соединением 1e с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 138, и очищали с помощью препаративной HPLC (колонка А, элюент D) с получением указанного в заголовке соединения; ^1H ЯМР: δ 1,16 (2H, d), 1,71 – 1,82 (5H, m), 1,88 – 1,97 (1H, m), 2,06 (2H, d), 2,21 (2H, d), 2,26 – 2,33 (1H, m), 2,52 – 2,53 (4H, m), 2,57 (1H, d), 2,73 (2H, d), 2,82 – 2,96 (1H, m), 3,04 (3H, t), 3,37 (4H, s), 3,64 – 3,77 (4H, m), 3,84 (3H, s), 4,11 (1H, d), 4,24 (1H, d), 4,97 (1H, dd), 6,49 (1H, s), 6,54 – 6,64 (3H, m), 7,46 (1H, t), 7,81 (1H, d), 10,90 (1H, s); масса/заряд: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 838,4$.

Промежуточное соединение 148a: бензил-4-(4-бром-2-фторфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



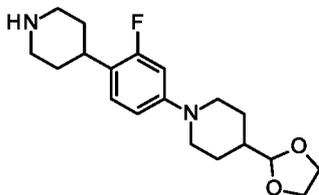
4-Бром-2-фтор-1-йодбензол вводили в реакцию с бензил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилатом с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью промежуточного соединения 35a, с получением указанного в заголовке соединения; ^1H ЯМР: δ 2,11 (2H, dt), 3,42 (2H, s), 3,96 (2H, s), 4,08 (2H, s), 5,10 (4H, d), 5,76 (1H, s), 6,03 (2H, s), 6,40 (1H, s), 7,54 (1H, dd); масса/заряд: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 390,1$.

Промежуточное соединение 148b: бензил-4-{4-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-фторфенил}-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



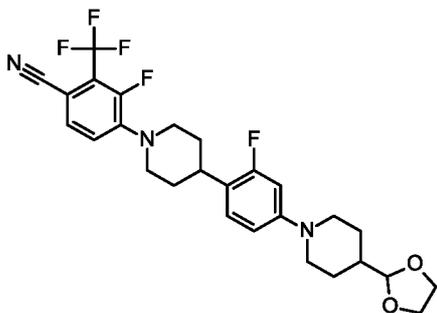
Pd-PEPSI-IHept^{Cl} (0,312 г, 0,32 ммоль) добавляли в бензил-4-(4-бром-2-фторфенил)-3,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилат (2,5 г, 6,41 ммоль), 4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиперидин (1,1 г, 7,05 ммоль) и Cs₂CO₃ (5,2 г, 16,02 ммоль) в диоксане (50 мл) в атмосфере азота и перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и растворитель выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования 0-35% EtOAc в Et₂O, затем 0-10% EtOAc в DCM с получением указанного в заголовке соединения (0,950 г, 31,8%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР: δ 1,28 – 1,42 (2H, m), 1,61 – 1,75 (3H, m), 2,22 – 2,26 (1H, m), 2,35 – 2,43 (1H, m), 2,67 (2H, td), 3,58 (2H, s), 3,70 (1H, t), 3,71 – 3,83 (4H, m), 3,80 – 3,92 (2H, m), 4,59 (1H, d), 5,04 – 5,15 (3H, m), 5,88 (1H, s), 6,64 – 6,75 (2H, m), 7,14 (1H, t), 7,37 – 7,40 (5H, m); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ = 467,3.

Промежуточное соединение 148с: 4-(1,3-диоксолан-2-ил)-1-[3-фтор-4-(пиперидин-4-ил)фенил]пиперидин



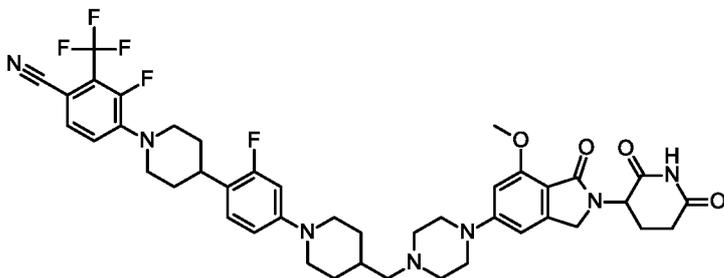
Бензил-4-{4-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-фторфенил}-3,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилат вводили в реакцию с газообразным водородом с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью промежуточного соединения 9b, с получением указанного в заголовке соединения; ¹H ЯМР: δ 1,08 – 1,27 (1H, m), 1,28 – 1,42 (2H, m), 1,42 – 1,67 (4H, m), 1,70 (2H, d), 2,24 (1H, t), 2,52 – 2,66 (3H, m), 2,62 – 2,76 (1H, m), 2,87 – 3,02 (2H, m), 3,20 – 3,56 (2H, m), 3,69 (2H, d), 3,73 – 3,92 (4H, m), 4,60 (1H, d), 6,60 – 6,72 (2H, m), 7,06 (1H, t); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ = 335,3.

Промежуточное соединение 148d: 4-(4-{4-[4-(1,3-диоксолан-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-фторфенил}пиперидин-1-ил)-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил



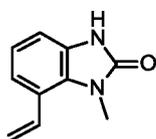
4-(1,3-Диоксолан-2-ил)-1-[3-фтор-4-(пиперидин-4-ил)фенил]пиперидин вводили в реакцию с 1-бром-3,4-дифтор-2-(трифторметил)бензолом и цианидом меди с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 137f, с получением указанного в заголовке соединения; ^1H ЯМР: δ 1,27 – 1,43 (2H, m), 1,61 – 1,75 (3H, m), 1,77 – 1,84 (4H, m), 2,58 – 2,68 (2H, m), 2,88 – 2,96 (1H, m), 3,03 – 3,07 (2H, m), 3,74 (4H, dd), 3,75 – 3,84 (2H, m), 3,84 – 3,91 (2H, m), 4,60 (1H, d), 6,62 – 6,74 (2H, m), 7,13 (1H, t), 7,45 (1H, t), 7,81 (1H, d); масса/заряд: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 522,2$.

Пример 148: 4-(4-{4-[4-(1,3-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]-2-фторфенил}пиперидин-1-ил)-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил



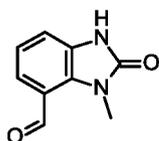
4-(4-{4-[4-(1,3-Диоксолан-2-ил)пиперидин-1-ил]-2-фторфенил}пиперидин-1-ил)-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил вводили в реакцию с промежуточным соединением 1e с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 146, с получением указанного в заголовке соединения; ^1H ЯМР: δ 1,18 – 1,27 (2H, m), 1,72 – 1,82 (8H, m), 1,91 (1H, s), 2,20 (2H, d), 2,25 – 2,36 (1H, m), 2,56 – 2,64 (2H, m), 2,70 (1H, dd), 2,77 – 2,96 (2H, m), 3,00 – 3,06 (2H, m), 3,30 (8H, s), 3,61 – 3,74 (4H, m), 3,82 (3H, s), 4,15 (2H, q), 4,94 (1H, dd), 6,47 (1H, s), 6,59 (1H, s), 6,62 – 6,73 (2H, m), 7,12 (1H, t), 7,44 (1H, t), 7,79 (1H, d), 10,88 (1H, s); масса/заряд: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 820,4$.

Промежуточное соединение 149a: 7-этинил-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он



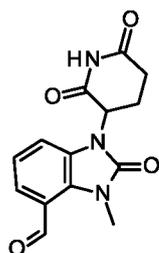
$\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2\text{-DCM}$ (0,575 г, 0,70 ммоль) добавляли в 7-бром-1-метил-1,3-дигидро-2*H*-бензимидазол-2-он (2,0 г, 8,81 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (2,03 г, 13,21 ммоль) и K_2CO_3 (3,04 г, 22,02 ммоль) в смеси 1,4-диоксан:вода (4:1, 48 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования 0-50% EtOAc в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 71,7%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР δ 3,36 (3H, s), 5,24 (1H, dd), 5,57 (1H, dd), 6,74 – 6,94 (2H, m), 7,00 (1H, m), 7,26 (1H, dd), 10,80 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 175,2.

Промежуточное соединение 149b: 3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензимидазол-4-карбальдегид



Дигидрат осмата калия (0,212 г, 0,57 ммоль) добавляли в 7-этилен-1-метил-1,3-дигидро-2*H*-бензимидазол-2-он (1,0 г, 5,74 ммоль), метаперйодат натрия (3,68 г, 17,22 ммоль) и 2,6-лутидин (1,33 мл, 11,48 ммоль) в смеси 1,4-диоксан:вода (3:1, 40 мл) при к. т. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (100 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 100 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования 0-4% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения (0,95 г, 94%) в виде серого твердого вещества; ¹H ЯМР δ 3,58 (3H, s), 7,11 (1H, t), 7,19 – 7,28 (1H, m), 7,51 (1H, dd), 10,34 (1H, s), 11,30 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 177,2.

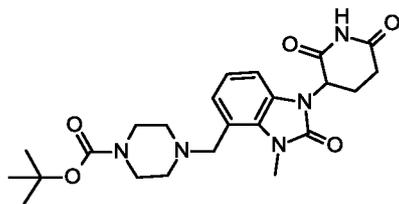
Промежуточное соединение 149c: 1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензимидазол-4-карбальдегид



LHMDS (153 мл, 153,26 ммоль) добавляли в 3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензимидазол-4-карбальдегид (9,0 г, 51,09 ммоль) в THF (80 мл) при 0°C в атмосфере

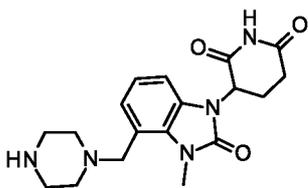
азота. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Данную смесь добавляли по каплям в раствор 3-бромпиперидин-2,6-диона (19,62 г, 102,17 ммоль) в THF (80 мл) при к. т. Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч., затем охлаждали до 10°C и гасили насыщенным раствором NH₄Cl (20 мл), водой (200 мл), и полученное твердое вещество собирали путем фильтрации. Твердое вещество промывали с помощью воды (50 мл) и EtOAc (50 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл) и растворитель выпаривали с получением коричневого твердого вещества. Коричневое твердое вещество растирали с водой с получением твердого вещества, которое собирали путем фильтрации и высушивали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Две твердые партии объединяли, растирали с помощью Et₂O, собирали путем фильтрации и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (10,0 г, 68,1%) в виде серого твердого вещества; ¹H ЯМР δ 2,64 (2H, d), 2,89 (2H, d), 3,54 (3H, s), 5,39 – 5,48 (1H, m), 7,07 (1H, d), 7,13 (1H, t), 7,27 (1H, d), 9,27 (1H, s), 10,41 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 288,2.

Промежуточное соединение 149d: трет-бутил-4-{[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-4-ил]метил}пиперазин-1-карбоксилат



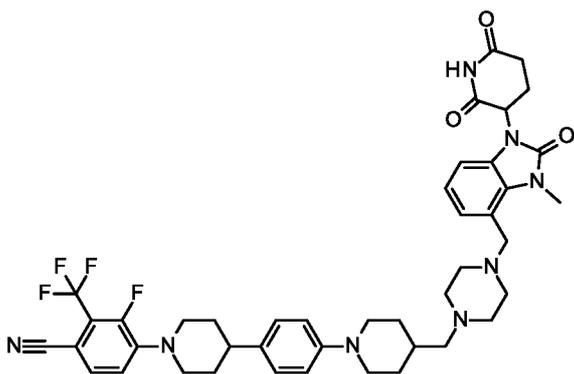
Триацетоксиборгидрид натрия (3,69 г, 17,40 ммоль) добавляли в 1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-4-карбальдегид (2,0 г, 3,48 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (1,94 г, 10,44 ммоль) в DCM:MeOH (1:2, 24 мл) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Растворитель снижали в объеме, выливали в раствор NaCl (25 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл) и слои разделяли. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования 50-100% EtOAc в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (0,800 г, 50,2%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР δ 1,40 (9H, s), 1,95 – 2,08 (1H, m), 2,29 – 2,41 (4H, m), 2,56 – 2,95 (3H, m), 3,24 – 3,32 (4H, m), 3,59 – 3,65 (2H, m), 3,68 (3H, s), 5,30 – 5,44 (1H, m), 6,86 – 6,93 (1H, m), 6,94 – 7,01 (1H, m), 7,06 – 7,12 (1H, m), 11,11 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 458,3.

Промежуточное соединение 149e: 3-{3-метил-2-оксо-4-[(пиперазин-1-ил)метил]-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-1-ил}пиперидин-2,6-дион



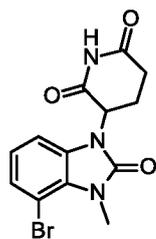
TFA (2,5 мл) добавляли в *трет*-бутил-4-{[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензимидазол-4-ил]метил}пиперазин-1-карбоксилат (750 мг, 1,64 ммоль) в DCM (10 мл) и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Растворитель выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 96%) в виде желтого масла, которое применяли без дополнительной очистки; ^1H ЯМР δ 1,92 – 2,06 (2H, m), 2,62 – 2,94 (9H, m), 3,65 (3H, s), 3,83 – 4,13 (3H, m), 5,36 – 5,45 (1H, m), 6,96 – 7,02 (2H, m), 7,15 (1H, d), 11,11 (1H, s); *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 358,2$.

Пример 149: 4-[4-(4-{4-[4-{1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензимидазол-4-ил]метил}пиперазин-1-ил)метил]пиперидин-1-ил}фенил)пиперидин-1-ил]-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил



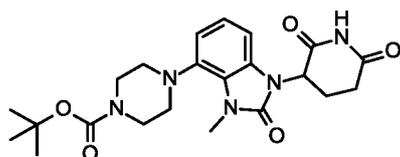
3-{3-Метил-2-оксо-4-[(пиперазин-1-ил)метил]-2,3-дигидро-1*H*-бензимидазол-1-ил}пиперидин-2,6-дион вводили в реакцию с промежуточным соединением 146f с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 138, с получением указанного в заголовке соединения; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,44 (2H, qd), 1,75 – 2,04 (8H, m), 2,13 – 2,28 (1H, m), 2,58 – 3,12 (17H, m), 3,55 – 3,84 (9H, m), 5,22 (1H, dd), 6,79 (1H, d), 6,86 – 6,93 (3H, m), 6,94 – 7 (1H, m), 7,07 – 7,16 (3H, m), 7,48 (1H, d), 8,38 (1H, s); *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 801,5$.

Промежуточное соединение 150а: 3-(4-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион



Бис(триметилсилил)амид лития (1 М в THF, 11,01 мл, 11,01 ммоль) добавляли по каплям в течение 5 мин. в суспензию 7-бром-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-она (1,0 г, 4,40 ммоль) в THF (5,00 мл) при к. т. в атмосфере азота в течение 20 минут при к. т. Данный раствор затем добавляли порциями в течение 5 мин. в отдельную колбу, содержащую раствор 3-бромпиперидин-2,6-диона (1,78 г, 8,81 ммоль) в THF (10 мл) и перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разбавляли с помощью насыщенного раствора NH₄Cl (10 мл), воды (10 мл), насыщенного солевого раствора (5 мл), высушивали с помощью MgSO₄ и выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с ПА:гептан (1:1 20 мл) и нагревали до 50°C в течение 30 мин. Смесь охлаждали до к. т. и фильтровали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (743 мг, 50%) в виде серого твердого вещества; ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 2,23 (1H, m), 2,67 – 3 (3H, m), 3,79 (3H, s), 5,19 (1H, dd), 6,73 (1H, dd), 6,92 (1H, t), 7,24 (1H, dd), 8,08 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 338,0.

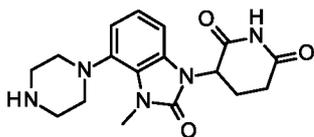
Промежуточное соединение 150b: трет-бутил-4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат



3-(4-Бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (2,21 г, 6,55 ммоль), Pd-PEPSI-IPent (0,550 г, 0,65 ммоль), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (3,05 г, 16,37 ммоль) и трет-бутоксид натрия (1,88 г, 19,64 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (60 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью DCM (100 мл), промывали раствором NH₄Cl (50 мл), водой (50 мл), раствором NaHCO₃ (50 мл) и раствором NaCl (50 мл). Органический слой высушивали с помощью Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с гексан:EtOAc (1:1, 100 мл) и фильтровали под вакуумом. Твердое вещество затем суспендировали в EtOH (50 мл) в течение 20 мин., фильтровали под

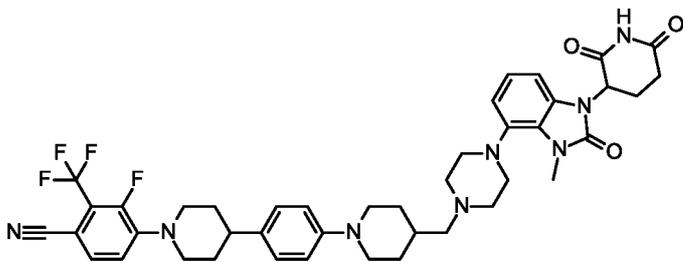
вакуумом и затем суспендировали в MeCN (50 мл). Твердое вещество фильтровали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1,48 г, 51,2%) в виде бежевого твердого вещества; ^1H ЯМР: δ 1,42 (9H, s), 1,98 (1H, br t), 2,56 - 2,76 (4H, m), 2,79 - 2,96 (2H, m), 2,96 - 3,20 (4H, m), 3,62 (3H, s), 3,94 (1H, br s), 5,30 - 5,40 (1H, m), 6,88 - 6,94 (2H, m), 6,94 - 7,00 (1H, m), 11,09 (1H, br s); *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{Na}] = 466,1$.

Промежуточное соединение 150с: 3-[3-метил-2-оксо-4-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион



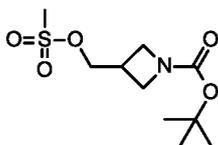
трет-Бутил-4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-4-ил]пиперазин-1-карбоксилат вводили в реакцию с HCl с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью промежуточного соединения 34d, с получением указанного в заголовке соединения, выделенного в виде соли HCl; ^1H ЯМР: δ 1,95 - 2,04 (1H, m), 2,59 - 2,77 (2H, m), 2,84 - 2,96 (1H, m), 2,99 - 3,30 (7H, m), 3,33 - 3,41 (2H, m), 3,63 (3H, s), 5,33 - 5,43 (1H, m), 6,89 - 7,09 (3H, m), 11,11 (1H, s); *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 344,3$.

Пример 150: 4-(4-{4-[4-({4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-4-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]фенил}пиперидин-1-ил)-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил



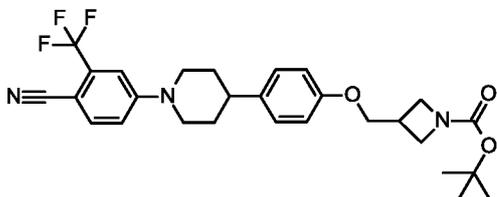
3-[3-Метил-2-оксо-4-(пиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион вводили в реакцию с промежуточным соединением 146f с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 138, и очищали с помощью препаративной HPLC (колонка A, элюент D) с получением указанного в заголовке соединения; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,44 (2H, qd), 1,74 - 2,05 (7H, m), 2,12 - 2,3 (1H, m), 2,47 - 3,3 (18H, m), 3,67 (2H, d), 3,71 - 3,8 (5H, m), 5,21 (1H, dd), 6,61 (1H, dd), 6,88 - 7,04 (4H, m), 7,08 - 7,19 (3H, m), 7,48 (1H, d), 8,32 (1H, s), 8,57 - 8,77 (1H, m); *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 787,5$.

Промежуточное соединение 151a: *трет*-бутил-3-{[(метансульфонил)окси]метил}азетидин-1-карбоксилат



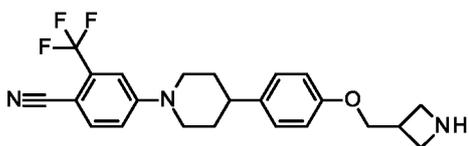
Метансульфонилхлорид (9,1 мл, 117,50 ммоль) растворяли в DCM (40 мл) и добавляли в раствор *трет*-бутил-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилата (20,0 г, 106,82 ммоль), триэтиламина (22,33 мл, 160,22 ммоль) и DMAP (0,652 г, 5,34 ммоль) в DCM (236 мл) при 0°C и перемешивали до к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь затем промывали лимонной кислотой (1 М, 2x 100 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (100 мл), насыщенным солевым раствором (100 мл), высушивали над MgSO₄ и выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (28,0 г, 99%) в виде светло-коричневого масла, которое применяли без дополнительной очистки; ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,44 (9H, s), 2,93 (1H, dddd), 3,05 (3H, s), 3,72 (2H, dd), 3,98 – 4,11 (2H, m), 4,35 (2H, d).

Промежуточное соединение 151b: *трет*-бутил-3-[(4-{1-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-ил}фенокси)метил]азетидин-1-карбоксилат



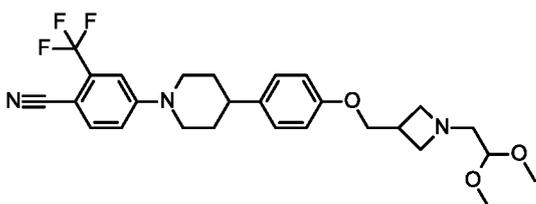
Промежуточное соединение 1g (1,9 г, 4,50 ммоль) перемешивали с K₂CO₃ (1,865 г, 13,49 ммоль) и *трет*-бутил-3-{[(метансульфонил)окси]метил}азетидин-1-карбоксилатом (1,45 г, 5,5 ммоль) в MeCN (45,0 мл) при к. т. в течение 48 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования 0-40% EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г, 95%) в виде бесцветной камеди; ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,45 (9H, s), 1,76 (2H, qd), 1,98 (2H, d), 2,75 (1H, tt), 2,95 (1H, dddd), 3,06 (2H, td), 3,78 (2H, dd), 3,95 – 4,11 (6H, m), 6,84 – 6,89 (2H, m), 6,99 (1H, dd), 7,11 – 7,18 (3H, m), 7,61 (1H, d); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ = 516,3.

Промежуточное соединение 151c: 4-(4-{4-[азетидин-3-ил]метокси}фенил]пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



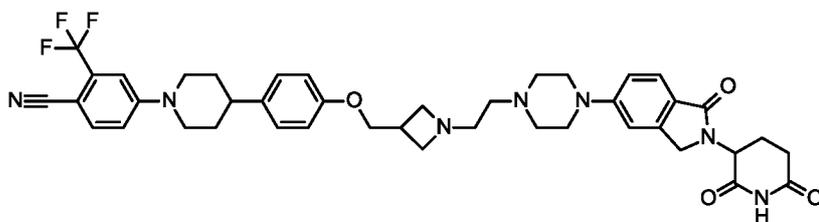
TFA (0,6 мл, 7,79 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-3-[(4-{1-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-ил}феноксиметил)азетидин-1-карбоксилат (230 мг, 0,45 ммоль) в DCM (6 мл) и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворитель выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения в форме соли TFA (0,23 г, 97%) в виде желтого масла и применяли без дополнительной очистки; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,80 (2H, qd), 1,95 – 2,07 (2H, m), 2,71 – 2,87 (1H, m), 3,09 (2H, td), 3,31 – 3,46 (1H, m), 4,02 – 4,10 (2H, m), 4,13 (2H, d), 4,20 – 4,32 (2H, m), 4,34 – 4,52 (2H, m), 6,96 (2H, d), 7,04 (1H, dd), 7,15 – 7,24 (3H, m), 7,66 (1H, d), 8,21 (1H, s); масса/заряд: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 416,0$.

Промежуточное соединение 151d: 4-[4-(4-{1-(2,2-диметоксиэтил)азетидин-3-ил]метокси}фенил)пиперидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил



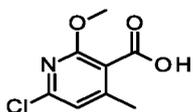
2-Бром-1,1-диметоксиэтан (0,206 мл, 1,74 ммоль), 4-(4-{4-[(азетидин-3-ил)метокси]фенил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил (0,602 г, 1,45 ммоль) и DIPEA (0,631 мл, 3,63 ммоль) перемешивали в NMP (10 мл) в атмосфере азота при к. т. в течение 8 ч. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной HPLC (колонка A, элюент D). Продукт экстрагировали с помощью DCM (300 мл), высушивали над картриджом для разделения фаз и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (0,055 г, 6,37%) в виде сухой пленки; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,76 (2H, qd), 1,98 (2H, d), 2,75 (1H, tt), 3,01 – 3,12 (3H, m), 3,16 – 3,28 (1H, m), 3,43 (6H, s), 3,76 (2H, dd), 3,97 – 4,13 (6H, m), 4,61 (1H, t), 6,84 – 6,9 (2H, m), 6,99 (1H, dd), 7,14 (3H, dd), 7,61 (1H, d), 8,48 (1H, s); масса/заряд: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 504,4$.

Пример 151: 4-[4-(4-{1-(2-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}этил)азетидин-3-ил]метокси}фенил)пиперидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил



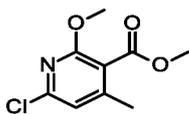
4-[4-(4-{[1-(2,2-Диметоксиэтил)азетидин-3-ил]метокси}фенил)пиперидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил (55 мг, 0,11 ммоль) перемешивали в 2-МеТНФ (1 мл) и НСl (1 М, 1 мл) при 60°C в течение 1 ч., охлаждали до к. т. и выпаривали до сухого состояния. Остаток повторно растворяли в NMP (1 мл) и промежуточное соединение 2с (47,8 мг, 0,13 ммоль) добавляли с последующим добавлением триацетоксиборгидрида натрия (57,9 мг, 0,27 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной HPLC (колонка А, элюент А) с получением указанного в заголовке соединения в форме формиатной соли (0,013 г, 14,59%) в виде бесцветной пленки; ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,76 (2H, qd), 1,98 (2H, d), 2,19 (1H, ddq), 2,32 (1H, qd), 2,63 – 2,7 (4H, m), 2,72 (2H, t), 2,75 – 2,86 (2H, m), 2,90 (1H, ddd), 3,06 (2H, td), 3,24 (2H, t), 3,28 – 3,41 (5H, m), 3,88 – 3,99 (2H, m), 3,99 – 4,07 (4H, m), 4,25 (1H, d), 4,32 (2H, t), 4,40 (1H, d), 5,18 (1H, dd), 6,82 – 6,93 (3H, m), 6,98 (2H, ddd), 7,14 – 7,2 (3H, m), 7,62 (1H, d), 7,72 (1H, d), 8,39 (2H, s); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ = 770,4.

Промежуточное соединение 152a: 6-хлор-2-метокси-4-метилпиридин-3-карбоновая кислота



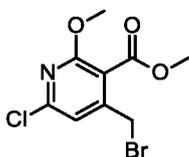
К перемешиваемому раствору метоксида натрия (20,67 мл, 112 ммоль) в THF (50,0 мл) добавляли 2,6-дихлор-4-метилпиридин-3-карбоновую кислоту (10,0 г, 48,5 ммоль) в THF (50,0 мл) при 0°C и затем перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и подкисляли с помощью НСl (2 М, водн.) до рН 3-4, затем экстрагировали с помощью EtOAc (160 мл). Органический слой промывали водой (100 мл), раствором NaCl (100 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (8,0 г, выход 78%), которое применяли без дополнительной очистки; ¹H ЯМР δ 2,27 (3H, s), 3,87 (3H, s), 7,10 (1H, s), 13,42 (1H, s).

Промежуточное соединение 152b: метил-6-хлор-2-метокси-4-метилпиридин-3-карбоксилат



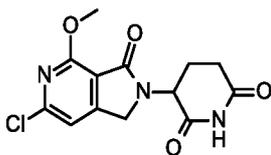
К перемешиваемому раствору 6-хлор-2-метокси-4-метилпиридин-3-карбоновой кислоты (8,0 г, 39,7 ммоль) в DMF (80 мл) добавляли K_2CO_3 (6,58 г, 47,6 ммоль) и метилйодид (8,45 г, 59,5 ммоль), который перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали с помощью МТВЕ (240 мл). Органический слой промывали раствором NaCl (160 мл, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (8,5 г, 37,1 ммоль, выход 93%) в виде бледно-желтого твердого вещества; 1H ЯМР δ 2,26 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,87 (3H, s), 7,13 (1H, s).

Промежуточное соединение 152с: метил-4-(бромметил)-6-хлор-2-метоксипиридин-3-карбоксилат



Метил-6-хлор-2-метокси-4-метилпиридин-3-карбоксилат (8,0 г, 37,1 ммоль) добавляли в *трет*-бутилацетат (150 мл) в атмосфере азота. NBS (9,24 г, 51,9 ммоль) и бензоилпероксид (1,79 г, 7,42 ммоль) добавляли при к. т. и затем перемешивали при 110°C в течение 14 ч. Добавляли дополнительное количество NBS (2,64 г, 14,84 ммоль) и продолжали перемешивание при 110°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разбавляли раствором $NaHCO_3$ (10%, 50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (120 мл). Органический слой промывали раствором NaCl (80 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (11,0 г, 10,01 ммоль, выход 27,0%) в виде коричневой жидкости, которую применяли без дополнительной очистки; *масса/заряд*: $ES^+ [M+H]^+ = 294,0$.

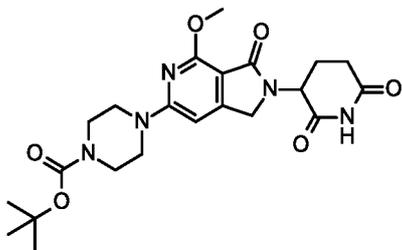
Промежуточное соединение 152d: 3-(6-хлор-4-метокси-3-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил)пиперидин-2,6-дион



Метил-4-(бромметил)-6-хлор-2-метоксипиридин-3-карбоксилат (11,0 г, 10,01 ммоль) растворяли в MeCN (80 мл). Добавляли гидрохлорид 3-аминопиперидин-2,6-диона (1,65 г, 10,01 ммоль) и DIPEA (5,17 г, 40,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 85°C в

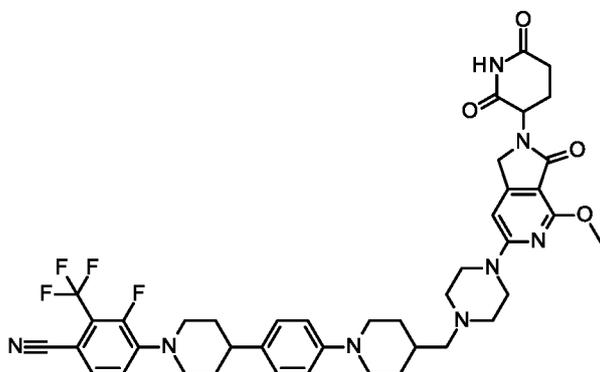
течение 16 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т., разбавляли с помощью DCM (200 мл), промывали с помощью AcOH (5%, водн. 200 мл), водой (200 мл), раствором NaHCO₃ (200 мл), раствором NaCl (200 мл), высушивали с помощью Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с EtOAc (10 мл) и промывали с помощью МТВЕ (30 мл) с получением твердого вещества, которое собирали путем фильтрации и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, 4,35 ммоль, выход 43,5%) в виде коричневого твердого вещества; ¹H ЯМР δ 1,89 - 2,02 (1H, m), 2,30 - 2,35 (1H, m), 2,50 - 2,59 (1H, m), 2,84 - 2,98 (1H, m), 3,99 (3H, s), 4,26 - 4,39 (1H, m), 4,40 - 4,53 (1H, m), 5,05 (1H, dd), 7,40 (1H, s), 10,99 (1H, br s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 310,2.

Промежуточное соединение 152e: трет-бутил-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метокси-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-6-ил]пиперазин-1-карбоксилат



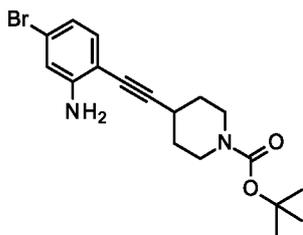
Pd-PEPSI-IPent (47,1 мг, 0,048 ммоль) добавляли в трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (541 мг, 2,91 ммоль), Cs₂CO₃ (947 мг, 2,91 ммоль) и 3-(6-хлор-4-метокси-3-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (300 мг, 0,969 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при к. т. в атмосфере азота. Полученную суспензию перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разбавляли с помощью DCM (20 мл), промывали с помощью AcOH (5%, водн. 20 мл), водой (20 мл), раствором NaHCO₃ (20 мл), раствором NaCl (20 мл), высушивали с помощью Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с EtOAc (4 мл) и промывали с помощью МТВЕ (16 мл) с получением твердого вещества, которое собирали путем фильтрации и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, 0,485 ммоль, выход 50,1%) в виде коричневого твердого вещества; ¹H ЯМР: δ 1,43 (9H, s), 1,88 - 2,00 (1H, m), 2,29 - 2,39 (1H, m), 2,58 - 2,68 (1H, m), 2,86 - 2,96 (1H, m), 3,34 - 3,44 (4H, m), 3,53 - 3,63 (4H, m), 3,90 (3H, s), 4,09 - 4,18 (1H, m), 4,24 - 4,34 (1H, m), 4,97 (1H, br dd), 6,50 (1H, s), 10,92 (1H, br s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 460,2.

Пример 152: 4-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метокси-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-6-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]фенил}пиперидин-1-ил)-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил



трет-Бутил-4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-метокси-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-6-ил]пиперазин-1-карбоксилат вводили в реакцию с промежуточным соединением 146f с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 138, с получением указанного в заголовке соединения; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,38 (2H, qd), 1,63 – 2 (7H, m), 2,12 – 2,34 (4H, m), 2,51 – 2,59 (4H, m), 2,6 – 2,75 (3H, m), 2,76 – 2,93 (2H, m), 2,98 (2H, td), 3,61 – 3,81 (8H, m), 4,02 (3H, s), 4,17 (1H, d), 4,35 (1H, d), 5,14 (1H, dd), 6,15 (1H, s), 6,92 (2H, d), 7,07 – 7,16 (3H, m), 7,49 (1H, d), 7,86 (1H, s); масса/заряд: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 803,4$.

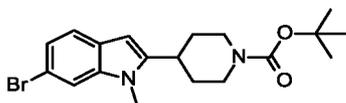
Промежуточное соединение 153a: *трет*-бутил-4-[(2-амино-4-бромфенил)этинил]пиперидин-1-карбоксилат



$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3,36 г, 4,78 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-4-этинилпиперидин-1-карбоксилат (10,01 г, 47,83 ммоль), 5-бром-2-йоданилин (14,25 г, 47,83 ммоль), йодид меди(I) (1,36 г, 7,17 ммоль) и триэтиламин (19,97 мл, 143,49 ммоль) в DMF (145 мл) в атмосфере азота. Темно-коричневый раствор перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали с помощью МТВЕ (150 мл). Органический слой промывали водой (150 мл), раствором NaCl (50 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования 5-20% EtOAc в гептане с получением указанного в

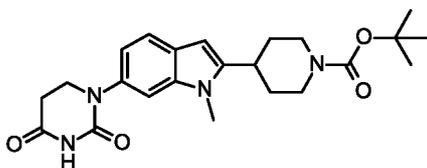
заголовке соединения (24,1 г, 70%) в виде оранжевого масла; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,46 (9H, s), 1,68 (2H, m), 1,88 (2H, m), 2,83 (1H, m), 3,18 – 3,26 (2H, m), 3,76 (2H, m), 4,18 (2H, s), 6,78 (1H, m), 6,84 (1H, m), 7,08 (1H, d); *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 379,1$.

Промежуточное соединение 153b: *трет*-бутил-4-(6-бром-1-метил-1*H*-индол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



трет-Бутоксид калия (13,3 г, 118,48 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-4-[(2-амино-4-бромфенил)этинил]пиперидин-1-карбоксилат (21,4 г, 39,49 ммоль) в NMP (200 мл) при к. т. и перемешивали в течение 3 ч. Йодметан (7,38 мл, 118,48 ммоль) затем добавляли в течение 10 мин. с поддержанием внутренней температуры ниже 35°C в реакционную колбу, которую затем оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с помощью раствора NH_4Cl (100 мл) и воды (100 мл). Продукт экстрагировали с помощью 2-МеТНФ (400 мл), промывали водой (2 x 100 мл), раствором NaCl (100 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали с получением неочищенного вещества. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования 0-50% EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке соединения (13,74 г, 88%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,51 (9H, s), 1,68 (2H, qd), 1,99 (2H, d), 2,79 – 2,96 (3H, m), 3,70 (3H, s), 4,28 (2H, d), 6,24 (1H, s), 7,19 (1H, dd), 7,39 – 7,44 (1H, m), 7,45 (1H, d); *масса/заряд*: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 393,3$.

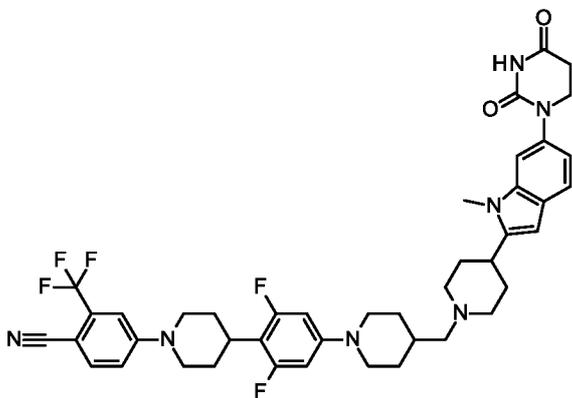
Промежуточное соединение 153с: *трет*-бутил-4-[6-(2,4-дико-1,3-дiazинан-1-ил)-1-метил-1*H*-индол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



трет-Бутил-4-(6-бром-1-метил-1*H*-индол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (10,82 г, 27,51 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (180 мл) и добавляли в колбу, содержащую 1,3-дiazинан-2,4-дион (9,42 г, 82,53 ммоль), K_2CO_3 (11,41 г, 82,53 ммоль) и *трет*-бутил-BrettPhos (1,33 г, 2,75 ммоль). Смесь дегазировали азотом с последующим добавлением *трет*-бутил-BrettPhos Pd G3 (2,35 г, 2,75 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 42 ч. и затем охлаждали до к. т. Добавляли воду (180 мл) и 2-МеТНФ (180 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Слои разделяли и органический слой промывали водой (180 мл), раствором NaCl (50 мл), высушивали с помощью MgSO_4 , фильтровали и

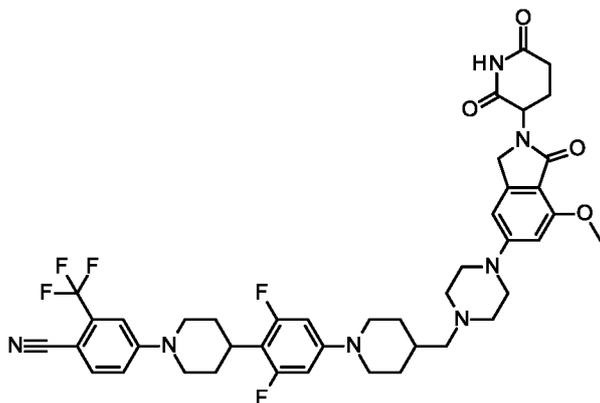
выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт суспендировали в EtOAc (30 мл) и полученную коричневую суспензию фильтровали, твердое вещество промывали с помощью EtOAc (10 мл) с получением указанного в заголовке соединения (6,59 г, 56,2%) в виде бледно-коричневого твердого вещества; ^1H ЯМР: δ 1,43 (1H, s), 1,94 (2H, d), 2,73 (2H, t), 2,82 – 3,07 (3H, m), 3,70 (3H, s), 3,79 (2H, t), 4,06 (2H, dd), 6,24 (1H, s), 6,94 (1H, dd), 7,37 (1H, d), 7,43 (1H, d), 10,26 (1H, s).

Пример 153: 4-(4-{4-[4-({4-[6-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)-1-метил-1H-индол-2-ил]пиперидин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]-2,6-дифторфенил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



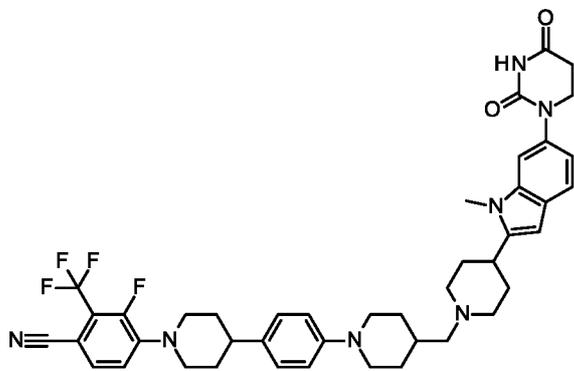
трет-Бутил-4-[6-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)-1-метил-1H-индол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат вводили в реакцию с промежуточным соединением 138e с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 138, с получением указанного в заголовке соединения; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,22 – 1,36 (2H, m), 1,62 – 1,98 (9H, m), 2,03 – 2,19 (4H, m), 2,25 (2H, d), 2,53 – 2,81 (3H, m), 2,86 (2H, t), 2,96 – 3,07 (4H, m), 3,12 (1H, tt), 3,6 – 3,67 (2H, m), 3,69 (3H, s), 3,90 (2H, t), 4,00 (2H, d), 6,28 (1H, s), 6,31 – 6,44 (2H, m), 6,92 – 6,99 (2H, m), 7,14 (1H, d), 7,23 (1H, d), 7,40 (1H, s), 7,55 (1H, d), 7,61 (1H, d); масса/заряд: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 788,5$.

Пример 154: 4-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]-2,6-дифторфенил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



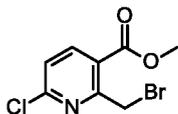
Промежуточное соединение 138e вводили в реакцию с промежуточным соединением 1e с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 138, с получением указанного в заголовке соединения; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,24 – 1,38 (2H, m), 1,68 – 1,79 (1H, m), 1,86 (3H, dd), 2,05 – 2,22 (3H, m), 2,23 – 2,38 (3H, m), 2,62 – 2,67 (4H, m), 2,7 – 2,94 (5H, m), 3,03 (2H, t), 3,13 (1H, tt), 3,3 – 3,43 (4H, m), 3,64 (2H, d), 3,94 (3H, s), 4,00 (2H, d), 4,20 (1H, d), 4,36 (1H, d), 5,14 (1H, dd), 6,32 – 6,41 (3H, m), 6,47 (1H, s), 6,97 (1H, dd), 7,14 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,99 (1H, s); масса/заряд: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 820,5$.

Пример 155: 4-(4-{4-[4-(4-[6-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)-1-метил-1H-индол-2-ил]пиперидин-1-ил}метил]пиперидин-1-ил}фенил}пиперидин-1-ил)-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил



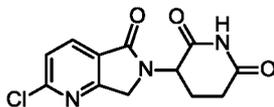
Промежуточное соединение 146f вводили в реакцию с промежуточным соединением 153c с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью примера 138, и очищали с помощью препаративной HPLC (колонка A, элюент D) с получением указанного в заголовке соединения; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,36 (2H, qd), 1,62 – 1,71 (1H, m), 1,74 – 2,02 (10H, m), 2,04 – 2,14 (2H, m), 2,27 (2H, d), 2,58 – 2,76 (4H, m), 2,86 (2H, t), 2,94 – 3,07 (4H, m), 3,61 – 3,79 (7H, m), 3,90 (2H, t), 6,28 (1H, s), 6,89 – 6,97 (3H, m), 7,07 – 7,16 (3H, m), 7,23 (1H, d), 7,44 (1H, s), 7,48 (1H, d), 7,55 (1H, d); масса/заряд: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 770,5$.

Промежуточное соединение 156a: метил-2-(бромметил)-6-хлорпиридин-3-карбоксилат



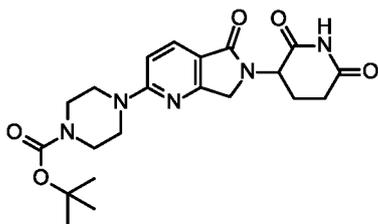
AIBN (88 мг, 0,54 ммоль) добавляли в метил-6-хлор-2-метилпиридин-3-карбоксилат (1,0 г, 5,39 ммоль) и NBS (1,05 г, 5,93 ммоль) в хлороформе (12 мл) и перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали через Celite® и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-8% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,350 г, 24,5%); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ = 264,0.

Промежуточное соединение 156b: 3-(2-хлор-5-оксо-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)пиперидин-2,6-дион



DIPEA (475 мкл, 2,72 ммоль) добавляли в метил-2-(бромметил)-6-хлорпиридин-3-карбоксилат (240 мг, 0,91 ммоль) и 3-аминопиперидин-2,6-дион-HCl (119 мг, 0,73 ммоль) в DMF (2 мл). Смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч., затем при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH:DCM) с последующей кристаллизацией из EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (0,140 г, 55,2%) в виде фиолетового твердого вещества; ¹H ЯМР: δ 2,02 - 2,08 (1H, m), 2,43 (1H, br dd), 2,62 (1H, br d), 2,91 - 2,97 (1H, m), 4,36 - 4,46 (1H, m), 4,56 (1H, br d), 5,18 (1H, br dd), 7,69 (1H, d), 8,21 (1H, dd), 11,03 (1H, br s); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ = 280,0.

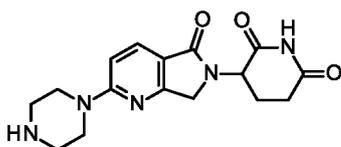
Промежуточное соединение 156c: трет-бутил-4-[6-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат



DIPEA (1,27 мл, 7,15 ммоль) добавляли в 3-(2-хлор-5-оксо-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)пиперидин-2,6-дион (1,0 г, 3,58 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (0,66 г, 3,58 ммоль) в DMSO (8 мл). Смесь перемешивали при 120°C в

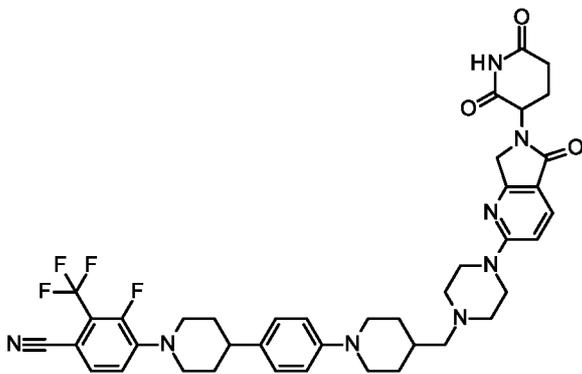
течение 5 ч. и затем выливали в ледяную воду. Осадок собирали путем фильтрации, высушивали под вакуумом в течение 48 ч. с получением указанного в заголовке соединения (1,06 г, 69,5%) в виде бежевого твердого вещества; ^1H ЯМР: δ 1,43 (9H, s), 1,91 – 2,04 (1H, m), 2,3 – 2,44 (1H, m), 2,55 – 2,65 (1H, m), 2,91 (1H, ddd), 3,39 – 3,54 (4H, m), 3,62 – 3,74 (4H, m), 4,12 (1H, d), 4,29 (1H, d), 5,08 (1H, dd), 6,91 (1H, d), 7,80 (1H, d), 10,93 (1H, s); масса/заряд: $\text{ES}^- [\text{M-H}]^- = 428,4$.

Промежуточное соединение 156d: 3-[5-оксо-2-(пиперазин-1-ил)-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил]пиперидин-2,6-дион



HCl (4 М в диоксане, 2 мл, 8,00 ммоль) добавляли в *tert*-бутил-4-[6-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат (92 мг, 0,21 ммоль) при к. т. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения в виде соли HCl , которую применяли без дополнительной очистки.

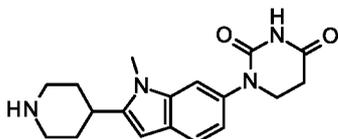
Пример 156: 4-(4-{4-[4-{4-[6-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил]пиперазин-1-ил}метил]пиперидин-1-ил}фенил]пиперидин-1-ил)-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 146f (0,075 г, 0,13 ммоль) перемешивали в муравьиной кислоте (2 мл) при 60°C в течение 2 ч. Смесь выпаривали и остаток повторно растворяли в NMP (2 мл) с 3-[5-оксо-2-(пиперазин-1-ил)-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил]пиперидин-2,6-дионом (0,060 г, 0,17 ммоль) при к. т. Триацетоксиборгидрид натрия (0,067 г, 0,32 ммоль) добавляли через 5 мин. и суспензию перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной HPLC (колонка А, элюент А) с получением указанного в заголовке соединения в форме формиатной соли (0,054 г, 51,9%) в виде бледного твердого вещества; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,29 – 1,5 (2H, m),

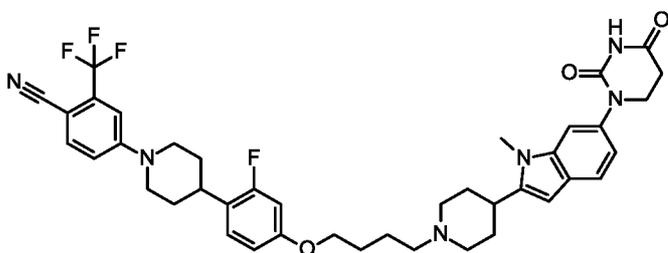
1,81 – 2,02 (6H, m), 2,16 – 2,25 (2H, m), 2,26 – 2,4 (3H, m), 2,55 – 2,75 (7H, m), 2,76 – 3,03 (4H, m), 3,6 – 3,84 (8H, m), 4,18 (1H, d), 4,32 (1H, d), 5,20 (1H, dd), 6,66 (1H, d), 6,87 – 6,96 (2H, m), 7,08 – 7,16 (3H, m), 7,49 (1H, d), 7,86 (1H, d), 7,92 (1H, s), 8,09 (1H, s); масса/заряд: $ES^+ [M+H]^+ = 773,4$.

Промежуточное соединение 157а: 1-[1-метил-2-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-6-ил]-1,3-дiazинан-2,4-дион



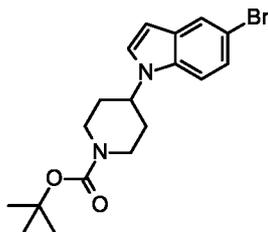
Промежуточное соединение 153с вводили в реакцию с TFA с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью промежуточного соединения 149е, с получением указанного в заголовке соединения в форме соли TFA и применяли без дополнительной очистки; 1H ЯМР: δ 1,71 – 1,87 (2H, m), 2,07 – 2,15 (2H, m), 2,69 – 2,77 (2H, m), 3,02 – 3,23 (3H, m), 3,41 (2H, d), 3,71 (3H, s), 3,75 – 3,83 (2H, m), 6,25 (1H, s), 6,92 – 6,99 (1H, m), 7,38 (1H, s), 7,46 (1H, d), 10,28 (1H, s); масса/заряд: $ES^+ [M+H]^+ = 327,1$.

Пример 157: 4-{4-[4-(4-{4-[6-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)-1-метил-1H-индол-2-ил]пиперидин-1-ил}бутоксид)-2-фторфенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



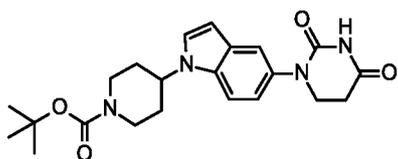
1-[1-Метил-2-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-6-ил]-1,3-дiazинан-2,4-дион вводили в реакцию с промежуточным соединением 145а в общем способе синтеза, проиллюстрированном с помощью примера 12, с получением указанного в заголовке соединения; 1H ЯМР: δ 1,62 – 1,88 (10H, m), 2,04 (2H, d), 2,74 (3H, t), 2,9 – 3 (1H, m), 3,01 – 3,15 (3H, m), 3,31 (5H, s), 3,70 (3H, s), 3,79 (2H, t), 4,02 (2H, t), 4,18 (2H, d), 6,24 (1H, s), 6,75 (1H, dd), 6,80 (1H, dd), 6,95 (1H, dd), 7,22 (1H, t), 7,27 (1H, dd), 7,35 (2H, dd), 7,44 (1H, d), 7,82 (1H, d), 10,28 (1H, s); масса/заряд: $ES^+ [M+H]^+ = 745,4$.

Промежуточное соединение 158а. трет-бутил-4-(5-бром-1H-индол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



tert-Бутил-4-[(метансульфонил)окси]пиперидин-1-карбоксилат (534 г, 1912,81 ммоль) и *tert*-бутоксид калия (258 г, 2295,37 ммоль) добавляли частями в 5-бром-1*H*-индол (150 г, 765,12 ммоль) в гептане (2400 мл) и перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разбавляли с помощью МТВЕ. Твердое вещество фильтровали и фильтрат выпаривали до сухого состояния. Остаток повторно растворяли в EtOAc, промывали водой, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования 0-30% EtOAc в Et₂O с получением бесцветной пены, которую кристаллизовали из МТВЕ:Et₂O (1:5) с получением указанного в заголовке соединения (85 г, 29,3%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,36 – 1,42 (9H, s), 1,69 – 1,89 (2H, m), 1,92 – 2,02 (2H, d), 2,73 – 2,89 (2H, m), 4,14 – 4,29 (3H, m), 6,33 – 6,40 (1H, m), 7,04 – 7,12 (1H, d), 7,09 – 7,23 (2H, m), 7,60 – 7,69 (1H, m); *масса/заряд*: ES⁺ [M-tBu]⁺ = 323,0.

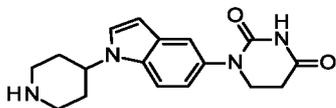
Промежуточное соединение 158b: *tert*-бутил-4-[5-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)-1*H*-индол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат



[Pd(циннамил)Cl]₂ (0,913 г, 1,65 ммоль) добавляли в *tert*-бутил-4-(5-бром-1*H*-индол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (25 г, 65,91 ммоль), 1,3-дiazинан-2,4-дион (15,04 г, 131,82 ммоль), *tert*-бутил-BrettPhos (1,59 г, 3,30 ммоль) и Cs₂CO₃ (43 г, 131,82 ммоль) в 1,4-диоксане (750 мл) при к. т. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разбавляли с помощью EtOAc (2 л) и воды (2 л). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали путем кристаллизации из МТВЕ с получением указанного в заголовке соединения (44,0 г, 57,1%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,49 – 1,54 (9H, s), 1,85 – 2,00 (2H, qd), 2,04 – 2,13 (2H, m), 2,84 – 3,00 (4H, m), 3,88 – 3,95 (2H, m), 4,32 – 4,44 (3H, m),

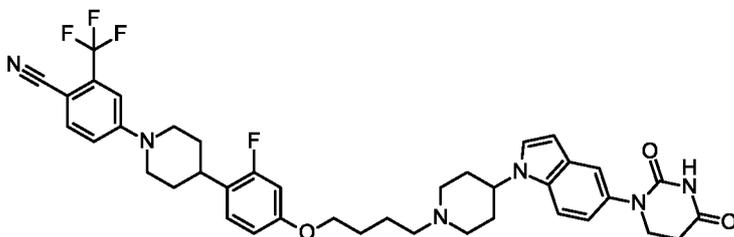
6,52 – 6,58 (1H, m), 7,12 – 7,19 (1H, m), 7,22 – 7,27 (1H, d), 7,38 – 7,46 (2H, m), 7,52 – 7,57 (1H, d); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 413,0.

Промежуточное соединение 158с: 1-[1-(пиперидин-4-ил)-1*H*-индол-5-ил]-1,3-дiazинан-2,4-дион



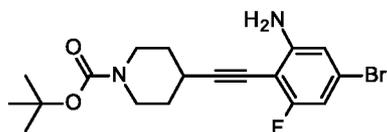
Указанное в заголовке соединение получали с применением методики, описанной для промежуточного соединения 145g, с применением *трет*-бутил-4-[5-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)-1*H*-индол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата с получением указанного в заголовке соединения в виде тозилатной соли (73 г, 82%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР δ 2,05 – 2,20 (4H, m), 2,27 – 2,32 (3H, d), 2,69 – 2,77 (2H, m), 3,15 – 3,20 (2H, s), 3,44 – 3,51 (2H, d), 3,73 – 3,81 (2H, m), 4,71 – 4,75 (1H, s), 6,48 – 6,54 (1H, m), 7,08 – 7,16 (3H, m), 7,39 – 7,47 (1H, m), 7,47 – 7,53 (3H, m), 7,53 – 7,63 (1H, m), 8,37 – 8,42 (1H, s), 8,61 – 8,65 (1H, s), 10,24 – 10,29 (1H, d); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 313,0.

Пример 158: 4-{4-[4-(4-{4-[5-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)-1*H*-индол-1-ил]пиперидин-1-ил}бутокс)-2-фторфенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



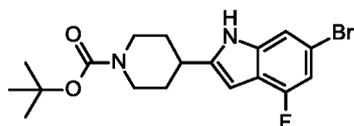
1-[1-(Пиперидин-4-ил)-1*H*-индол-5-ил]-1,3-дiazинан-2,4-дион вводили в реакцию с промежуточным соединением 145а в общем способе синтеза, проиллюстрированном с помощью примера 12, с получением указанного в заголовке соединения; ¹H ЯМР: δ 1,62 – 1,86 (8H, m), 2 – 2,16 (5H, m), 2,73 (3H, t), 2,78 – 3,14 (5H, m), 3,31 (3H, s), 3,77 (2H, t), 4,02 (2H, t), 4,18 (2H, d), 4,44 – 4,61 (1H, m), 6,49 (1H, d), 6,75 (1H, dd), 6,80 (1H, dd), 7,10 (1H, dd), 7,22 (1H, t), 7,26 – 7,3 (1H, m), 7,33 (1H, d), 7,46 – 7,52 (2H, m), 7,56 (1H, s), 7,82 (1H, d), 8,14 (0H, s), 10,26 (1H, s); *масса/заряд*: ES⁺ [M+H]⁺ = 731,4.

Промежуточное соединение 159а: трет-бутил-4-[(2-амино-4-бром-6-фторфенил)этинил]пиперидин-1-карбоксилат



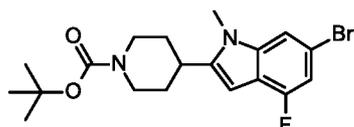
Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (1,46 г, 1,27 ммоль) добавляли в 5-бром-3-фтор-2-йоданилин (4,0 г, 12,66 ммоль), *трет*-бутил-4-этинилпиперидин-1-карбоксилат (2,91 г, 13,93 ммоль) и йодид меди(I) (0,241 г, 1,27 ммоль) в триэтилаmine (60 мл) при к. т. в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч., охлаждали до к. т. и затем выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования 0-35% EtOAc в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (4,0 г, 80%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР: δ 1,40 (9H, s), 1,49 – 1,62 (2H, m), 1,77 – 1,88 (2H, m), 2,84 – 2,95 (1H, m), 3,10 (2H, t), 3,60 – 3,70 (2H, m), 5,85 (2H, s), 6,58 (1H, dd), 6,69 – 6,74 (1H, m); масса/заряд: ES⁺ [M-*t*Bu]⁺ = 341,1.

Промежуточное соединение 159b: *трет*-бутил-4-(6-бром-4-фтор-1H-индол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Хлорид бис(MeCN)палладия(II) (0,496 г, 1,91 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-4-[(2-амино-4-бром-6-фторфенил)этинил]пиперидин-1-карбоксилат (3,8 г, 9,56 ммоль) в DMF (40 мл) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 120°C в течение 3 ч. и затем охлаждали до к. т. Смесь разбавляли с помощью воды (125 мл) и EtOAc (300 мл), промывали насыщенным соевым раствором (100 мл, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования 0-35% EtOAc в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (1,35 г, 35,5%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР: δ 1,42 (9H, d), 1,48 – 1,62 (2H, m), 1,92 – 2,02 (2H, m), 2,85 – 2,96 (3H, m), 4,01 – 4,09 (2H, m), 6,26 (1H, s), 6,96 (1H, d), 7,32 (1H, s), 11,47 (1H, s); масса/заряд: ES⁺ [M-*t*Bu+H]⁺ = 343,1.

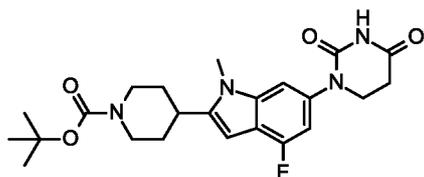
Промежуточное соединение 159c: *трет*-бутил-4-(6-бром-4-фтор-1-метил-1H-индол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



NaH (60% в минеральном масле, 0,196 г, 4,91 ммоль) добавляли в *трет*-бутил-4-(6-бром-4-фтор-1H-индол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (1,3 г, 3,27 ммоль) в THF (20 мл) при 0°C в атмосфере азота. Йодметан (0,204 мл, 3,27 ммоль) добавляли через 15 мин. и перемешивали до к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (1 мл), разбавляли с

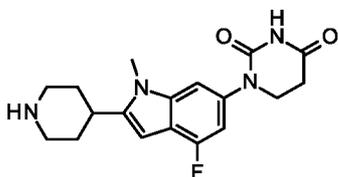
помощью EtOAc (50 мл), промывали водой (3x 50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования 0-100% EtOAc в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (1,15 г, 85%) в виде красного твердого вещества; ¹H ЯМР: δ 1,42 (9H, s), 1,44 – 1,55 (2H, m), 1,92 (2H, d), 2,89 – 3,00 (3H, m), 3,73 (3H, s), 4,03 – 4,13 (2H, m), 6,32 (1H, s), 7,01 (1H, dd), 7,57 (1H, s); масса/заряд: ES⁺ [M-tBu]⁺ = 355,0.

Промежуточное соединение 159d: трет-бутил-4-[6-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)-4-фтор-1-метил-1H-индол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



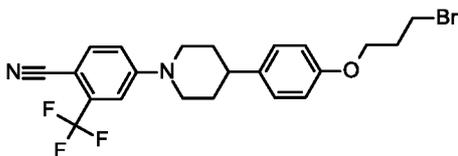
трет-Бутил-4-(6-бром-4-фтор-1-метил-1H-индол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат вводили в реакцию с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью промежуточного соединения 146d, с получением указанного в заголовке соединения; масса/заряд: ES⁺ [M-tBu+H]⁺ = 389,3.

Промежуточное соединение 159e: 1-[4-фтор-1-метил-2-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-6-ил]-1,3-дiazинан-2,4-дион



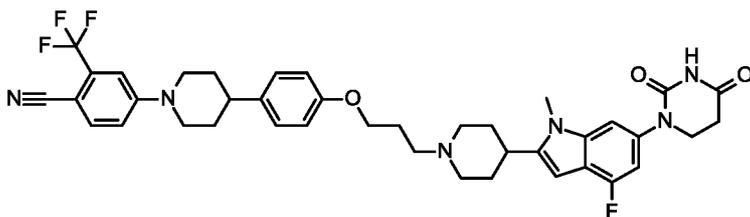
трет-Бутил-4-[6-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)-4-фтор-1-метил-1H-индол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 1,12 ммоль) добавляли в муравьиную кислоту (1 мл) и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали ионно-обменной хроматографией с применением колонки SCX. Требуемый продукт элюировали из колонки с применением 7 М NH₃/MeOH с получением указанного в заголовке соединения (0,300 г, 77%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР: δ 1,44 – 1,52 (1H, m), 1,50 – 1,58 (1H, m), 1,86 (2H, d), 2,61 – 2,77 (4H, m), 2,86 – 2,91 (1H, m), 3,00 – 3,07 (2H, m), 3,70 (3H, s), 3,80 (2H, t), 6,24 (1H, s), 6,82 (1H, dd), 7,26 (1H, t), 10,33 (1H, s); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ = 345,3.

Промежуточное соединение 159f: 4-{4-[4-(3-бромпропокси)фенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



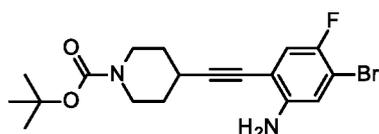
Промежуточное соединение 1g (2,0 г, 5,77 ммоль) добавляли в 1,3-дибромпропан (3,5 г, 17,32 ммоль) и K_2CO_3 (1,59 г, 11,55 ммоль) в MeCN (30 мл) при к. т. Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. и затем охлаждали до к. т. и выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования 0-25% EtOAc в Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (1,9 г, 70,4%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР: δ 1,52 – 1,72 (2H, m), 1,79 – 1,90 (2H, m), 2,23 (2H, p), 2,70 – 2,83 (1H, m), 2,96 – 3,12 (2H, m), 3,66 (2H, t), 4,05 (2H, t), 4,18 (2H, d), 6,82 – 6,93 (2H, m), 7,11 – 7,22 (2H, m), 7,22 – 7,36 (2H, m), 7,81 (1H, d); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ = 467,2.

Пример 159: 4-{4-[4-(3-{4-[6-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)-4-фтор-1-метил-1H-индол-2-ил]пиперидин-1-ил}пропокси)фенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



4-{4-[4-(3-Бромпропокси)фенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил вводили в реакцию с 1-[4-фтор-1-метил-2-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-6-ил]-1,3-дiazинан-2,4-дионом в общем способе синтеза, проиллюстрированном с помощью примера 12, с получением указанного в заголовке соединения; ¹H ЯМР: δ 1,55 – 1,69 (4H, m), 1,78 – 1,97 (6H, m), 2,07 (4H, s), 2,74 (4H, q), 2,95 – 3,09 (4H, m), 3,70 (3H, s), 3,79 (2H, t), 3,99 (2H, t), 4,17 (2H, d), 6,28 (1H, s), 6,84 (3H, dd), 7,16 (2H, d), 7,26 (2H, s), 7,32 (1H, d), 7,81 (1H, d), 10,34 (1H, s); масса/заряд: ES⁺ [M+H]⁺ = 731,4.

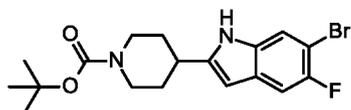
Промежуточное соединение 160а: трет-бутил-4-[(2-амино-4-бром-5-фторфенил)этинил]пиперидин-1-карбоксилат



5-Бром-4-фтор-2-йоданилин и трет-бутил-4-этинилпиперидин-1-карбоксилат вводили в реакцию с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью промежуточного соединения 159а, с получением указанного в заголовке соединения; ¹H

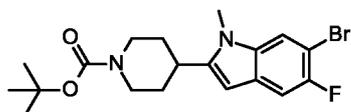
ЯМР: δ 1,40 (9H, s), 1,46 – 1,64 (2H, m), 1,75 – 1,90 (2H, m), 2,80 – 2,94 (1H, m), 3,01 – 3,20 (2H, m), 3,60 – 3,73 (2H, m), 5,36 (2H, s), 6,95 (1H, d), 7,11 (1H, d); масса/заряд: ES^+ $[M-tBu]^+ = 341,1$.

Промежуточное соединение 160b: трет-бутил-4-(6-бром-5-фтор-1H-индол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



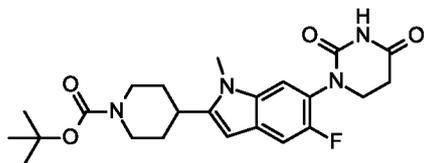
tert-Бутил-4-[(2-амино-4-бром-5-фторфенил)этинил]пиперидин-1-карбоксилат вводили в реакцию с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью промежуточного соединения 159b, с получением указанного в заголовке соединения; 1H ЯМР: δ 1,42 (9H, s), 1,46 – 1,61 (2H, m), 1,90 – 2,02 (2H, m), 2,71 – 3,00 (3H, m), 3,99 – 4,09 (2H, m), 6,20 (1H, d), 7,38 (1H, d), 7,52 (1H, d), 11,20 (1H, s); масса/заряд: ES^+ $[M-tBu]^+ = 341,1$.

Промежуточное соединение 160c: трет-бутил-4-(6-бром-5-фтор-1-метил-1H-индол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



tert-Бутил-4-(6-бром-5-фтор-1H-индол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат вводили в реакцию с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью промежуточного соединения 159c, с получением указанного в заголовке соединения; 1H ЯМР: δ 1,42 (9H, s), 1,42 – 1,53 (2H, m), 1,91 (2H, d), 2,92 – 3,04 (1H, m), 3,17 (1H, d), 3,31 (1H, s), 3,71 (3H, s), 4,00 – 4,12 (2H, m), 6,25 (1H, s), 7,39 (1H, d), 7,77 (1H, d); масса/заряд: ES^+ $[M-tBu]^+ = 355,1$.

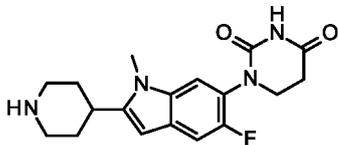
Промежуточное соединение 160d: трет-бутил-4-[6-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)-5-фтор-1-метил-1H-индол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат



tert-Бутил-4-(6-бром-5-фтор-1-метил-1H-индол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат вводили в реакцию с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью промежуточного соединения 146d, с получением указанного в заголовке соединения; 1H ЯМР: δ 1,44 (9H, s), 1,73 – 1,84 (3H, m), 1,84 – 1,91 (1H, m), 2,87 (3H, s),

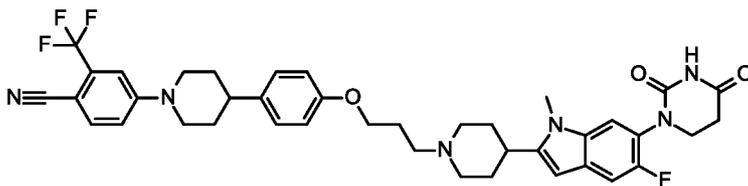
3,16 – 3,28 (4H, m), 3,33 (1H, s), 4,04 – 4,12 (2H, m), 4,54 – 4,60 (2H, m), 7,07 – 7,17 (1H, m), 7,46 – 7,57 (1H, m), 7,67 (1H, s); масса/заряд: $ES^+ [M-tBu]^+ = 389,2$.

Промежуточное соединение 160e: 1-[5-фтор-1-метил-2-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-6-ил]-1,3-дiazинан-2,4-дион



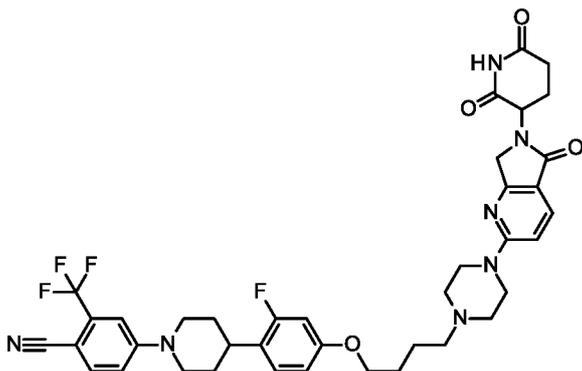
трет-Бутил-4-[6-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)-5-фтор-1-метил-1H-индол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат вводили в реакцию с применением общего способа синтеза, проиллюстрированного с помощью промежуточного соединения 80g, с получением указанного в заголовке соединения; 1H ЯМР: δ 1,69 – 1,77 (2H, m), 2,03 (2H, d), 2,76 (2H, d), 2,95 (2H, t), 3,07 – 3,12 (1H, m), 3,29 (2H, d), 3,63 – 3,80 (5H, m), 6,25 (1H, s), 7,34 (1H, d), 7,48 – 7,54 (1H, m), 8,35 (1H, s), 10,44 (1H, s); масса/заряд: $ES^+ [M+H]^+ = 345,2$.

Пример 160: 4-{4-[4-(3-{4-[6-(2,4-диоксо-1,3-дiazинан-1-ил)-5-фтор-1-метил-1H-индол-2-ил]пиперидин-1-ил}пропокси)фенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



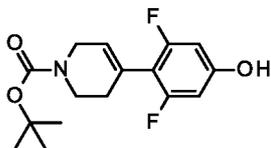
Промежуточное соединение 159f вводили в реакцию с 1-[5-фтор-1-метил-2-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-6-ил]-1,3-дiazинан-2,4-дионом в общем способе синтеза, проиллюстрированном с помощью примера 12, с получением указанного в заголовке соединения; 1H ЯМР: δ 1,58 – 1,65 (4H, m), 1,84 – 1,92 (6H, m), 2,03 – 2,13 (2H, m), 2,69 – 2,85 (5H, m), 2,90 – 3,15 (5H, m), 3,66 – 3,75 (5H, m), 3,98 (2H, t), 4,17 (2H, d), 6,24 (1H, s), 6,82 – 6,89 (2H, m), 7,12 – 7,19 (2H, m), 7,22 – 7,34 (3H, m), 7,45 – 7,51 (1H, m), 7,81 (1H, d), 10,41 (1H, s); масса/заряд: $ES^+ [M+H]^+ = 731,3$.

Пример 161: 4-{4-[4-(4-{4-[6-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил]пиперазин-1-ил}бутоксид)-2-фторфенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



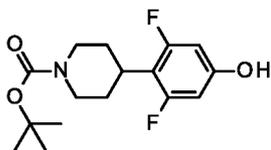
Промежуточное соединение 156d вводили в реакцию с промежуточным соединением 38e в общем способе синтеза, проиллюстрированном с помощью примера 138, с получением указанного в заголовке соединения в форме формиатной соли; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,7 – 1,88 (6H, m), 1,95 (2H, d), 2,21 (1H, ddq), 2,33 (1H, qd), 2,74 – 2,97 (8H, m), 3 – 3,13 (3H, m), 3,79 – 3,98 (6H, m), 4,02 (2H, d), 4,19 (1H, d), 4,32 (1H, d), 5,20 (1H, dd), 6,60 (1H, dd), 6,64 (1H, dd), 6,69 (1H, s), 6,99 (1H, dd), 7,07 (1H, t), 7,16 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,89 (1H, d), 8,19 – 8,44 (2H, m); масса/заряд: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 748,4$.

Промежуточное соединение 162a: трет-бутил-4-(2,6-дифтор-4-гидроксифенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



tert-Бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат вводили в реакцию с 4-бром-3,5-дифторфенолом в общем способе синтеза, проиллюстрированном с помощью промежуточного соединения 9a, с получением указанного в заголовке соединения; ^1H ЯМР: δ 1,43 (9H, s), 2,26 (2H, brs), 3,50 (2H, t), 3,96 (2H, br s), 5,75 (1H, brs), 6,4 – 6,5 (2H, m), 10,33 (1H, s); масса/заряд: $\text{ES}^+ [\text{M}-t\text{Bu}]^+ = 256,1$.

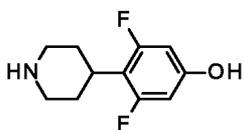
Промежуточное соединение 162b: трет-бутил-4-(2,6-дифтор-4-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат



tert-Бутил-4-(2,6-дифтор-4-гидроксифенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат вводили в реакцию с газообразным водородом в общем способе синтеза, проиллюстрированном с помощью промежуточного соединения 9b, с получением указанного в заголовке соединения; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 0,96 (1H, d), 1,15 (2H, d), 1,26 (2H, d), 1,48 (9H, s), 1,57 – 1,69 (2H, m), 1,69 – 1,86 (2H, m), 1,86 – 2,03 (3H, m), 2,32 – 2,46 (1H,

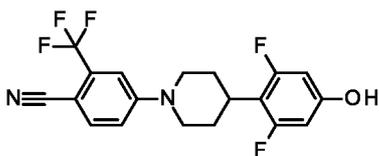
m), 2,69 – 2,8 (2H, m), 3,00 (1H, tt), 4,21 (2H, d), 6,32 (2H, d); масса/заряд: $ES^+ [M-tBu]^+ = 258,1$.

Промежуточное соединение 162с: 3,5-дифтор-4-(пиперидин-4-ил)фенол



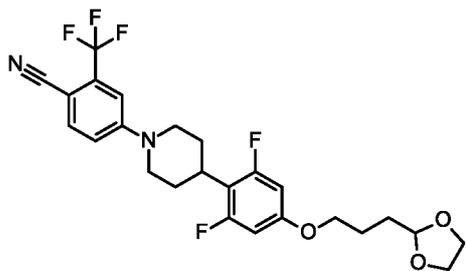
tert-Бутил-4-(2,6-дифтор-4-гидроксифенил)пиперидин-1-карбоксилат (130 мг, 0,41 ммоль) суспендировали в DCM (2 мл) и TFA (317 мкл, 4,15 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Раствор выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством ионообменной хроматографии с применением колонки для SCX. Требуемый продукт элюировали из колонки с применением 1 М $NH_3/MeOH$ с получением указанного в заголовке соединения (0,083 г, 94%) в виде белого твердого вещества; масса/заряд: $ES^+ [M+H]^+ = 214,1$.

Промежуточное соединение 162d: 4-[4-(2,6-дифтор-4-гидроксифенил)пиперидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил



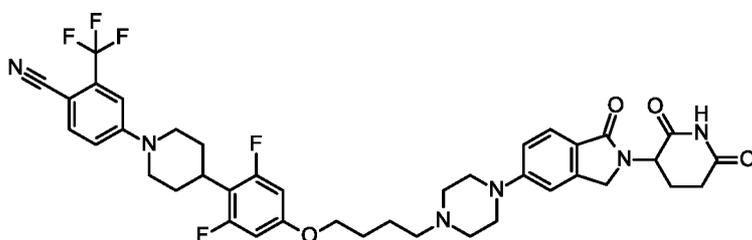
3,5-Дифтор-4-(пиперидин-4-ил)фенол (83 мг, 0,39 ммоль), 4-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил (77 мг, 0,41 ммоль) и DIPEA (74,6 мкл, 0,43 ммоль) в NMP (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разбавляли с помощью EtOAc (10 мл) и воды (10 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), высушивали с помощью $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования 0-40% EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке соединения (0,143 г, 96%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР: δ 1,78 – 1,89 (2H, m), 1,99 – 2,07 (2H, m), 2,07 – 2,21 (2H, m), 2,40 (2H, t), 2,86 (3H, t), 2,96 – 3,08 (2H, m), 3,14 (1H, ddd), 3,36 – 3,45 (2H, m), 3,93 – 4,04 (2H, m), 6,35 – 6,44 (2H, m), 6,97 (1H, dd), 7,05 (1H, s), 7,15 (1H, d), 7,57 – 7,64 (1H, m); масса/заряд: $ES^- [M-H]^- = 381,2$.

Промежуточное соединение 162е: 4-(4-{4-[3-(1,3-диоксолан-2-ил)пропокси]-2,6-дифторфенил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



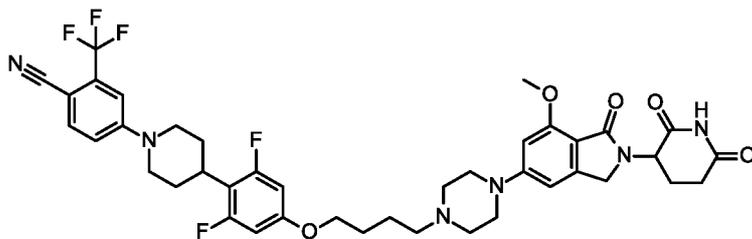
В 4-[4-(2,6-дифтор-4-гидроксифенил)пиперидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил (140 мг, 0,37 ммоль) в MeCN (5 мл) добавляли K_2CO_3 (253 мг, 1,83 ммоль) и 2-(3-бромпропил)-1,3-диоксолан (99 мкл, 0,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при $80^\circ C$ в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к. т., фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования 0-40% EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке соединения (0,127 г, 69,9%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР: δ 1,61 – 1,82 (6H, m), 1,85 – 2,01 (2H, m), 3,06 (2H, t), 3,12 – 3,22 (1H, m), 3,73 – 3,8 (2H, m), 3,85 – 3,92 (2H, m), 3,99 (2H, t), 4,11 – 4,24 (2H, m), 4,84 (1H, t), 6,67 (2H, d), 7,27 (1H, dd), 7,33 (1H, d), 7,81 (1H, d); масса/заряд: $ES^+ [M+H]^+ = 497,4$.

Пример 162: 4-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}бутоксид)-2,6-дифторфенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



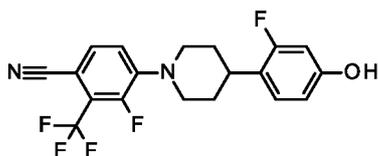
4-(4-{4-[3-(1,3-Диоксолан-2-ил)пропокси]-2,6-дифторфенил}пиперидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил вводили в реакцию с промежуточным соединением 2b в общем способе синтеза, проиллюстрированном с помощью примера 138, с получением указанного в заголовке соединения в форме формиатной соли; 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,77 – 1,92 (6H, m), 2,07 – 2,26 (3H, m), 2,35 (1H, qd), 2,69 – 2,99 (8H, m), 3,06 (2H, t), 3,18 (1H, ddd), 3,43 – 3,56 (4H, m), 3,9 – 3,99 (2H, m), 3,99 – 4,07 (2H, m), 4,29 (1H, d), 4,44 (1H, d), 5,22 (1H, dd), 5,29 – 5,98 (1H, m), 6,43 (2H, d), 6,87 – 6,95 (1H, m), 6,96 – 7,06 (2H, m), 7,17 (1H, d), 7,64 (1H, d), 7,78 (1H, d), 8,11 (1H, s), 8,24 (1H, s); масса/заряд: $ES^+ [M+H]^+ = 765,4$.

Пример 163: 4-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}бутоксид)-2,6-дифторфенил]пиперидин-1-ил}-2-(трифторметил)бензонитрил



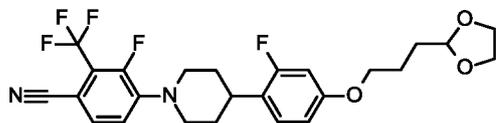
Промежуточное соединение 162e вводили в реакцию с промежуточным соединением 1e в общем способе синтеза, проиллюстрированном с помощью примера 138, с получением указанного в заголовке соединения в форме формиатной соли; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,75 – 1,9 (6H, m), 2,05 – 2,21 (3H, m), 2,29 (1H, qd), 2,68 – 2,78 (2H, m), 2,78 – 2,88 (2H, m), 2,88 – 2,97 (4H, m), 3,03 (2H, t), 3,09 – 3,22 (1H, m), 3,39 – 3,52 (4H, m), 3,88 – 3,98 (5H, m), 4,01 (2H, d), 4,20 (1H, d), 4,35 (1H, d), 5,12 (1H, dd), 5,9 – 6,28 (1H, m), 6,41 (4H, dd), 6,97 (1H, dd), 7,14 (1H, d), 7,61 (1H, d), 8,13 – 8,34 (2H, m); масса/заряд: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 795,3$.

Промежуточное соединение 164a: 3-фтор-4-[4-(2-фтор-4-гидроксифенил)-1-пиперидил]-2-(трифторметил)бензонитрил



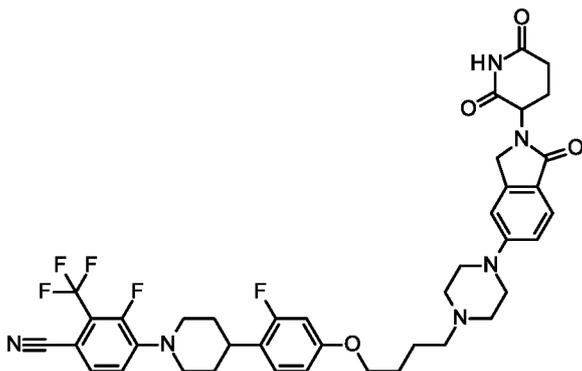
Промежуточное соединение 38c вводили в реакцию с 1-бром-3,4-дифтор-2-(трифторметил)бензолом в общем способе синтеза, проиллюстрированном с помощью промежуточного соединения 137f, с получением указанного в заголовке соединения; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,85 – 1,97 (4H, m), 2,92 – 3,11 (3H, m), 3,68 – 3,8 (2H, m), 6,54 – 6,65 (2H, m), 7,09 (2H, dt), 7,46 – 7,53 (1H, m); масса/заряд: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 383,2$.

Промежуточное соединение 164b: 4-(4-[4-[3-(1,3-диоксолан-2-ил)пропокси]-2-фторфенил]пиперидин-1-ил)-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил



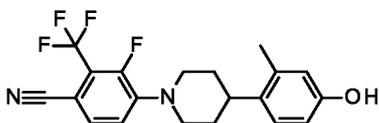
3-Фтор-4-[4-(2-фтор-4-гидроксифенил)-1-пиперидил]-2-(трифторметил)бензонитрил вводили в реакцию с 2-(3-бромпропил)-1,3-диоксоланом в общем способе синтеза, проиллюстрированном с помощью промежуточного соединения 38e, с получением указанного в заголовке соединения; масса/заряд: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 497,3$.

Пример 164: 4-[4-[4-(4-[4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил]бутокси)-2-фторфенил]пиперидин-1-ил]-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил



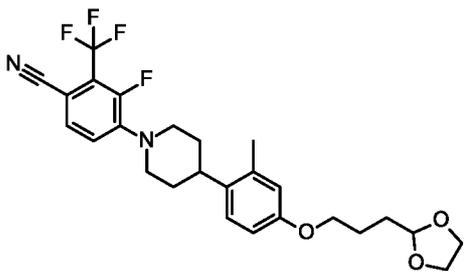
4-(4-{4-[3-(1,3-Диоксолан-2-ил)пропокси]-2-фторфенил}пиперидин-1-ил)-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил вводили в реакцию с промежуточным соединением 2b в общем способе синтеза, проиллюстрированном с помощью примера 138, с получением указанного в заголовке соединения в форме формиатной соли; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,68 – 1,79 (2H, m), 1,8 – 1,98 (6H, m), 2,19 (1H, dtd), 2,32 (1H, qd), 2,49 – 2,57 (2H, m), 2,65 – 2,72 (4H, m), 2,75 – 3,1 (5H, m), 3,29 – 3,47 (4H, m), 3,73 (2H, d), 3,97 (2H, t), 4,25 (1H, d), 4,41 (1H, d), 5,19 (1H, dd), 6,61 (1H, dd), 6,67 (1H, dd), 6,88 (1H, d), 6,99 (1H, dd), 7,11 (2H, td), 7,49 (1H, d), 7,73 (1H, d), 7,99 – 8,11 (1H, m); масса/заряд: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 765,4$.

Промежуточное соединение 165a: 3-фтор-4-[4-(4-гидрокси-2-метилфенил)пиперидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил



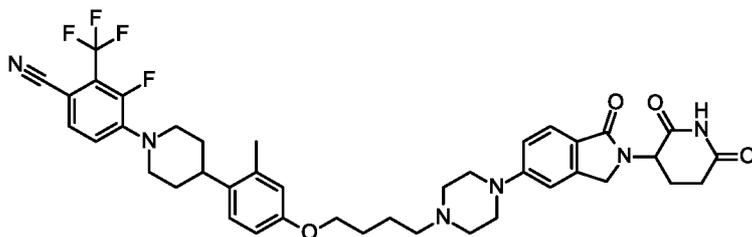
Промежуточное соединение 123с вводили в реакцию с 1-бром-3,4-дифтор-2-(трифторметил)бензолом в общем способе синтеза, проиллюстрированном с помощью промежуточного соединения 137f, с получением указанного в заголовке соединения; ^1H ЯМР: δ 1,64 – 1,8 (4H, m), 2,25 (3H, s), 2,78 – 2,91 (1H, m), 3 – 3,13 (2H, m), 3,72 (2H, d), 6,53 – 6,58 (2H, m), 7,01 (1H, d), 7,46 (1H, t), 7,80 (1H, d), 9,02 (1H, s); масса/заряд: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 379,2$.

Промежуточное соединение 165b: 4-(4-{4-[3-(1,3-диоксолан-2-ил)пропокси]-2-метилфенил}пиперидин-1-ил)-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил



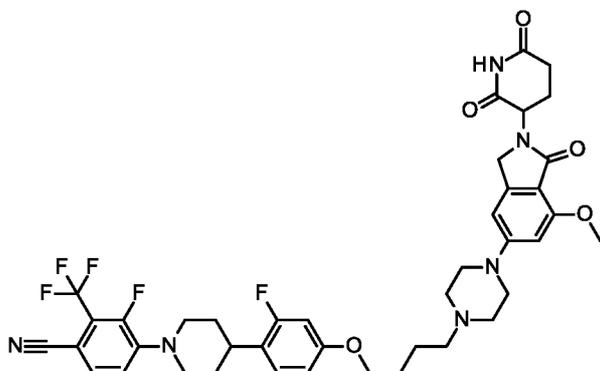
3-Фтор-4-[4-(4-гидрокси-2-метилфенил)пиперидин-1-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил вводили в реакцию с 2-(3-бромпропил)-1,3-диоксоланом в общем способе синтеза, проиллюстрированном с помощью промежуточного соединения 38e, с получением указанного в заголовке соединения; ^1H ЯМР: δ 1,63 – 1,83 (8H, m), 2,30 (3H, s), 2,79 – 2,94 (1H, m), 3,01 – 3,13 (2H, m), 3,66 – 3,8 (4H, m), 3,85 – 3,98 (4H, m), 4,84 (1H, t), 6,67 – 6,75 (2H, m), 7,11 (1H, d), 7,45 (1H, t), 7,80 (1H, d); масса/заряд: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 493,3$.

Пример 165: 4-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}бутокси)-2-метилфенил]пиперидин-1-ил}-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил



4-(4-{4-[3-(1,3-Диоксолан-2-ил)пропокси]-2-метилфенил}пиперидин-1-ил)-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил вводили в реакцию с промежуточным соединением 2b в общем способе синтеза, проиллюстрированном с помощью примера 138, с получением указанного в заголовке соединения в форме формиатной соли; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,8 – 1,97 (8H, m), 2,15 – 2,27 (1H, m), 2,27 – 2,43 (4H, m), 2,75 – 2,97 (5H, m), 2,97 – 3,08 (6H, m), 3,45 – 3,56 (4H, m), 3,72 – 3,83 (2H, m), 4,00 (2H, t), 4,29 (1H, d), 4,44 (1H, d), 5,22 (1H, dd), 6,75 (2H, d), 6,92 (1H, d), 7,02 (1H, dd), 7,14 (2H, t), 7,52 (1H, d), 7,77 (1H, d), 8,21 (1H, s), 8,27 (1H, s); масса/заряд: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 761,5$.

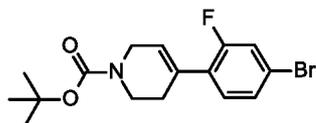
Пример 166: 4-{4-[4-(4-{4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}бутокси)-2-фторфенил]пиперидин-1-ил}-3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрил



Промежуточное соединение 164b вводили в реакцию с промежуточным соединением 1e в общем способе синтеза, проиллюстрированном с помощью примера 138, с

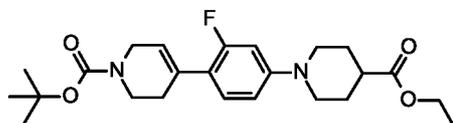
получением указанного в заголовке соединения в форме формиатной соли; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,66 – 2,01 (8H, m), 2,1 – 2,22 (1H, m), 2,30 (1H, qd), 2,48 – 2,6 (2H, m), 2,64 – 2,7 (4H, m), 2,75 – 3,1 (5H, m), 3,27 – 3,42 (4H, m), 3,74 (2H, d), 3,94 (3H, s), 3,97 (2H, t), 4,20 (1H, d), 4,36 (1H, d), 5,13 (1H, dd), 6,36 (1H, d), 6,45 – 6,49 (1H, m), 6,61 (1H, dd), 6,66 (1H, dd), 7,12 (2H, td), 7,49 (1H, d), 7,84 (1H, s), 8,09 (1H, s); масса/заряд: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 795,3$.

Промежуточное соединение 167a: *трет*-бутил-4-(4-бром-2-фторфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



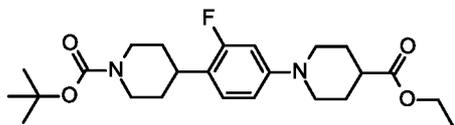
4-Бром-2-фтор-1-йодбензол вводили в реакцию с *трет*-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилатом в общем способе синтеза, проиллюстрированном с помощью промежуточного соединения 8a, с получением указанного в заголовке соединения; ^1H ЯМР: δ 1,43 (9H, s), 2,41 (2H, br s), 3,52 (2H, t), 3,99 (2H, br s), 6,02 (1H, br s), 7,30 - 7,35 (1H, m), 7,39 - 7,43 (1H, m), 7,54 (1H, dd).

Промежуточное соединение 167b: *трет*-бутил-4-{4-[4-(этоксикарбонил)пиперидин-1-ил]-2-фторфенил}-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



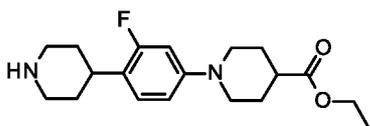
В *трет*-бутил-4-(4-бром-2-фторфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (1,0 г, 2,81 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли этилпиперидин-4-карбоксилат (0,883 г, 5,61 ммоль) и *трет*-бутоксид натрия (0,540 г, 5,61 ммоль) при к. т. и дегазировали в течение 5 мин. с последующим добавлением $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,129 г, 0,140 ммоль) и BINAP (0,175 г, 0,281 ммоль). Смесь перемешивали в течение 6 ч. при 120°C и затем охлаждали до к. т. и гасили водой. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл), промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с применением EtOAc :гексан (0-20%) с получением указанного в заголовке соединения (0,5 г, 37%) в виде желтого твердого вещества; масса/заряд: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 433,2$.

Промежуточное соединение 167c: *трет*-бутил-4-{4-[4-(этоксикарбонил)пиперидин-1-ил]-2-фторфенил}пиперидин-1-карбоксилат



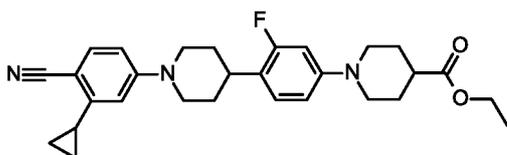
tert-Бутил-4- $\{4-[4-(\text{этоксикарбонил})\text{пиперидин-1-ил}]-2\text{-фторфенил}\}$ -3,6-дигидропиперидин-1(2*H*)-карбоксилат вводили в реакцию с газообразным водородом в общем способе синтеза, проиллюстрированном с помощью промежуточного соединения 123b, с получением указанного в заголовке соединения; масса/заряд: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 435,0$.

Промежуточное соединение 167d: этил-1-[3-фтор-4-(пиперидин-4-ил)фенил]пиперидин-4-карбоксилат



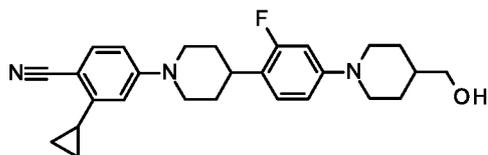
В *tert*-бутил-4- $\{4-[4-(\text{этоксикарбонил})\text{пиперидин-1-ил}]-2\text{-фторфенил}\}$ пиперидин-1-карбоксилат (0,4 г, 0,920 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли HCl (4 М в диоксане, 10 мл, 40,0 ммоль) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. и затем выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали в МТБЕ (30 мл) и фильтровали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в форме соли HCl и применяли без дополнительной очистки; масса/заряд: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 335,5$.

Промежуточное соединение 167e: этил-1-{4-[1-(4-циано-3-циклопропилфенил)пиперидин-4-ил]-3-фторфенил}пиперидин-4-карбоксилат



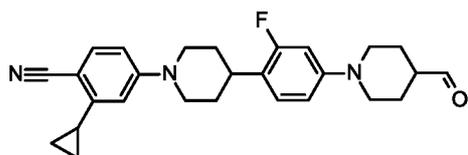
В гидроклорид этил-1-[3-фтор-4-(пиперидин-4-ил)фенил]пиперидин-4-карбоксилата (0,518 г, 1,396 ммоль) в DMSO (7 мл) добавляли K_2CO_3 (0,386 г, 2,79 ммоль) и 2-циклопропил-4-фторбензонитрил (0,15 г, 0,931 ммоль) и перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и гасили водой. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл), промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с применением EtOAc:гексан (0-20%) с получением указанного в заголовке соединения (0,3 г, 66,4%) в виде желтого твердого вещества; масса/заряд: $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 476,0$.

Промежуточное соединение 167f: 2-циклопропил-4-(4-{2-фтор-4-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]фенил}пиперидин-1-ил)бензонитрил



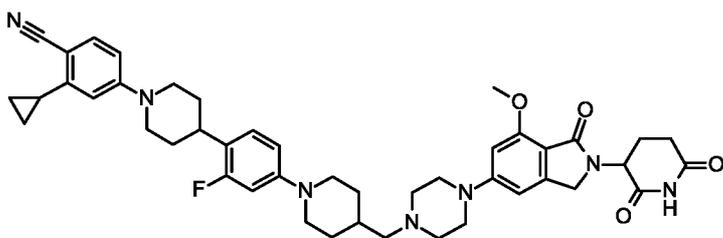
В этил-1-{4-[1-(4-циано-3-циклопропилфенил)пиперидин-4-ил]-3-фторфенил}пиперидин-4-карбоксилат (0,3 г, 0,631 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли NaBH_4 (0,239 г, 6,31 ммоль) при 0°C и перемешивали до к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали с помощью DCM (10 мл). Органический слой промывали с помощью насыщенного солевого раствора (50 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с применением EtOAc:гексан (0-50%) с получением указанного в заголовке соединения (0,1 г, 35,8%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР: δ 0,76 - 0,92 (2H, m), 0,97 - 1,11 (2H, m), 1,11 - 1,28 (2H, m), 1,45 - 1,56 (1H, m), 1,61 - 1,83 (6H, m), 2,08 (1H, tt), 2,55 - 2,72 (2H, m), 2,81 - 3,00 (3H, m), 3,19 - 3,41 (2H, m), 3,68 (2H, d), 4,03 (2H, d), 4,46 (1H, t), 6,46 (1H, d), 6,62 - 6,72 (2H, m), 6,85 (1H, dd), 6,98 - 7,16 (1H, m), 7,48 (1H, d); масса/заряд: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 434,0$.

Промежуточное соединение 167g: 2-циклопропил-4-{4-[2-фтор-4-(4-формилпиперидин-1-ил)фенил]пиперидин-1-ил}бензонитрил



2-Циклопропил-4-(4-{2-фтор-4-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]фенил}пиперидин-1-ил)бензонитрил вводили в реакцию с периодианом Десса-Мартина в общем способе синтеза, проиллюстрированном с помощью промежуточного соединения 53b, с получением указанного в заголовке соединения, которое выделяли неочищенным и применяли без дополнительной очистки.

Пример 167: 2-циклопропил-4-(4-{4-[4-({4-[2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-метокси-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]пиперазин-1-ил}метил)пиперидин-1-ил]-2-фторфенил}пиперидин-1-ил)бензонитрил



В промежуточное соединение 1f (0,16 г, 0,405 ммоль) и 2-циклопропил-4-{4-[2-фтор-4-(4-формилпиперидин-1-ил)фенил]пиперидин-1-ил}бензонитрил (0,175 г, 0,405 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли ацетат натрия (0,066 г, 0,810 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 3 ч. с последующим добавлением триацетоксиборгидрида натрия (0,172 г, 0,810 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. и экстрагировали с помощью DCM (80 мл). Раствор промывали водой (100 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Проводили очистку с помощью препаративной HPLC (колонка А, элюент А) и фракции, содержащие продукт, выпаривали с последующей нейтрализацией насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали с помощью DCM (2x 50 мл). Органический слой высушивали с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (0,025 г, 7,81%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР: δ 0,80 - 0,90 (2H, m), 0,98 - 1,09 (2H, m), 1,15 - 1,25 (2H, m), 1,65 - 1,83 (7H, m), 2,06 - 2,12 (1H, m), 2,22 (1H, d), 2,30 - 2,36 (3H, m), 2,59 - 2,71 (7H, m), 2,90 (4H, t), 3,43 (4H, br s), 3,68 (2H, d), 3,84 (3H, s), 3,98 - 4,09 (3H, m), 4,19 - 4,27 (1H, m), 4,97 (1H, dd), 6,44 - 6,52 (2H, m), 6,61 (1H, s), 6,65 - 6,73 (2H, m), 6,85 (1H, dd), 7,01 - 7,13 (1H, m), 7,48 (1H, d), 10,91 (1H, s); масса/заряд: ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 774,5$.

Анализ визуализации андрогеновых рецепторов LNCaP

В этом клеточном анализе визуализации используется иммунофлуоресценция для определения как количества клеток, так и эндогенного ядерного окрашивания AR в линии клеток рака простаты LNCaP (экспрессирующей полноразмерный AR). Целью анализа является идентификация соединений, которые регулируют уровень белка AR, в соответствии с протоколом, изложенным в стадиях ниже.

Все работы проводили в стерильном вытяжном шкафу с ламинарным потоком воздуха до момента фиксации клеток. Клетки LNCaP культивировали в количестве $6-8 \times 10^6$ на колбу T175 и разделяли каждые 3-4 дня. Среда: RPMI 1640 (VWR Sigma), содержащая 10% FCS и 1% глутамина. Клетки высевали в готовые планшеты для анализа с плотностью 12000 клеток (счетчик клеток CedexTM, Beckmann & Coulter), 40 мкл на лунку, используя Multidrop (ThermoFisher).

В клетки вводили тестируемое соединение, разведенное в DMSO, с использованием Echo 555™ (Labcyte), и конечная концентрация DMSO в лунке составляла 0,3%. Были включены нейтральный контроль (DMSO) и положительный контроль биодеструктора AR в концентрации 3 мкМ (известный в уровне техники AR PROTAC). В Echo применяется акустическая технология для осуществления прямого переноса по типу "из микропланшета в микропланшет" растворов соединений в DMSO в аналитические планшеты. Систему можно запрограммировать для многоэтапного переноса малых объемов, вплоть до 2,5 нл, между микропланшетами и получения таким образом серийного разведения соединения в аналитическом планшете, который затем снова заполняют, чтобы нормализовать концентрацию DMSO во всем диапазоне разбавления. Соединения распределяли по клеточным планшетам с помощью планшета с источником соединения, полученного, как указано выше, с получением 12-точечной кривой доза-ответ с 3-кратными разведениями и одним конечным 10-кратным разведением и максимальной концентрацией 3 или 30 мкМ с использованием рабочей ячейки Integrated Echo. Планшеты инкубировали при 37°C/5% CO₂ в течение 24 ч., а затем фиксировали и окрашивали, как показано ниже.

40 мкл 8% раствора параформальдегида (об./об.) в фосфатно-солевом буфере (PBS) добавляли поверх среды, уже находящейся в лунке, с помощью Multidrop для фиксации планшетов с получением конечной концентрации 4% PFA (об./об.) в течение 20-30 минут (хранение в вытяжном шкафу, чтобы свести к минимуму воздействие PFA). Через 20-30 минут планшеты промывали 3 раза с помощью PBS с использованием устройства для промывки BioTek.

Клетки инкубировали с мышинными моноклональными антителами к AR AR441 (DAKO M3562) (1:1000), разведенными в модифицированном блокирующем буфере (PBS+1% BSA+0,1% TritonX); 15 мкл/лунка в течение 2 часов при к. т. Затем планшеты промывали 3 раза с помощью PBS с использованием устройства для промывки BioTek. Затем клетки инкубировали с вторичным антителом козы к антителу мыши 488 (Invitrogen A11001) (1:500) и ядерным красителем DRAQ5 (Abcam Ab108410) (1:2000), разведенным в модифицированном блокирующем буфере, в течение 45 минут при комнатной температуре 15 мкл/лунка. Затем планшеты промывают 3 раза с помощью PBS с использованием устройства для промывки BioTek и герметизируют черными крышками для планшетов.

Планшеты считывают с помощью Cellomics Cellinsight для измерения уровня андрогеновых рецепторов в каждой лунке. Данные экспортируются в Genedata для выполнения анализа аппроксимации кривой. Все данные нормализуются как % от

положительного контроля, и любые точки данных, попадающие на крюк кривой, маскируются перед аппроксимацией. Понижающая регуляция AR выражается как значение DC_{50} и определяется путем расчета концентрации соединения, которая необходима для обеспечения 50% максимального расщепления AR в соответствии с кривой, соответствующей этому соединению. Максимальное расщепление, наблюдаемое для каждого соединения, выражается как D_{max} . Данные о расщеплении AR для соединений показаны в таблице ниже и могут быть результатом одного эксперимента или среднего значения двух или более экспериментов.

№ примера	Расщепление LNCaP AR DC_{50} (нМ)	Расщепление LNCaP AR D_{max} (%)
1	11,8	94
2	8,6	95
3	61,2	85
4	24,7	91
5	42,8	90
6	23,6	97
7	17,3	92
8	15,7	84
9	17,5	72
10	20,2	83
11	22,2	75
12	58,0	82
13	22,2	79
14	133,8	92
15	72,9	84
16	17,8	97
17	13,2	68
18	30,9	64
19	26,2	95
20	27,9	97
21	14,9	92
22	17,5	79
23	60,6	100

№ примера	Расщепление LNCaP AR DC_{50} (нМ)	Расщепление LNCaP AR D_{max} (%)
24	20,4	92
25	22,1	95
26	11,0	89
27	107,3	73
28	48,6	78
29	6,6	92
30	24,5	99
31	154,1	88
32	21,6	93
33	12,9	96
34	10,3	93
35	22,2	90
36	13,1	94
37	57,2	82
38	9,0	99
39	25,2	93
40	19,1	89
41	10,4	98
42	58,4	87
43	20,1	93
44	19,3	92
45	23,0	87
46	31,7	93

№ примера	Расщепление LNCaP AR DC ₅₀ (нМ)	Расщепление LNCaP AR D _{max} (%)
47	40,2	98
48	6,4	87
49	27,0	81
50	32,0	86
51	30,1	93
52	21,6	79
53	12,5	88
54	13,2	97
55	47,8	70
56	37,7	74
57	18,5	80
58	11,4	84
59	28,3	99
60	14,0	94
61	22,0	95
62	21,1	97
63	106,9	82
64	62,7	69
65	368,7	62
66	17,1	63
67	45,4	85
68	19,5	88
69	81,9	59
70	555,1	78
71	89,4	64
72	80,6	95
73	34,9	90
74	23,2	83
75	26,7	84
76	11,4	92
77	30,4	52

№ примера	Расщепление LNCaP AR DC ₅₀ (нМ)	Расщепление LNCaP AR D _{max} (%)
78	911,2	67
79	61,7	63
80	91,5	100
81	88,1	88
82	46,4	67
83	38,6	80
84	56,3	82
85	91,6	99
86	4,9	83
87	113,1	68
88	101,4	88
89	63,0	87
90	54,9	68
91	13,6	90
92	53,8	85
93	30,1	79
94	48,3	86
95	29,0	79
96	26,0	78
97	91,5	67
98	119,0	83
99	137,8	75
100	69,5	79
101	40,8	96
102	15,1	95
103	10,8	81
104	68,4	86
105	28,6	99
106	80,7	98
107	53,1	45
108	25,2	66

№ пример а	Расщепление LNCaP AR DC₅₀ (нМ)	Расщепление LNCaP AR D_{max} (%)
109	26,3	95
110	34,9	74
111	23,9	55
112	18,1	82
113	28,7	89
114	24,3	88
115	17,7	81
116	7,0	68
117	12,7	90
118	21,0	88
119	22,0	94
120	15,7	90
121	11,7	97
122	4,1	98
123	13,5	97
124	23,4	79
125	15,1	98
126	10,9	99
127	16,6	89
128	14,2	88
129	25,2	93
130	6,3	91
131	20,0	90
132	42,8	93
133	12,8	91
134	8,6	95
135	14,7	96
136	35,5	88

Анализ визуализации L702H андрогенового рецептора LNCaP

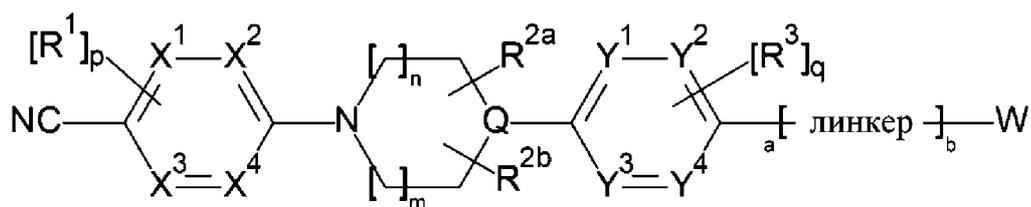
Хотя было показано, что лечение антагонистами AR приносит пользу пациентам, большинство видов рака в конечном итоге прогрессируют до кастрационно-резистентного рака предстательной железы (CRPC). На этой стадии антиандрогенная терапия в значительной степени не эффективна из-за амплификации, сверхэкспрессии или точечной мутации AR. Одной из точечных мутаций, наблюдаемых в популяциях пациентов, является L702H в лиганд-связывающем домене AR. Клетки LNCaP были сконструированы для введения мутации L702H в ген AR с использованием CRISPR/Cas9. Описанный выше анализ AR на основе визуализации позволит отслеживать уровни ядерного AR (L702H) в этих клетках для идентификации соединений, которые регулируют AR (L702H). Понижающая регуляция AR (L702H) выражается как значение DC_{50} и определяется путем расчета концентрации соединения, которая необходима для обеспечения 50% максимального расщепления AR (L702H), в соответствии с кривой, соответствующей этому соединению. Максимальное расщепление, наблюдаемое для каждого соединения, выражается как D_{max} . Данные о расщеплении соединений AR и AR (L702H) показаны в таблице ниже и могут быть результатом одного эксперимента или среднего значения двух или более экспериментов.

№ примера	Расщепление LNCaP AR		Расщепление LNCaP AR		РАсщепление LNCaP AR (L702H) DC ₅₀ (нМ)		РАсщепление LNCaP AR (L702H) D _{max} (%)	
	DC ₅₀ (нМ)	D _{max} (%)	DC ₅₀ (нМ)	D _{max} (%)	(нМ)	DC ₅₀ (нМ)	(%)	D _{max} (%)
6	24	97			92		74	
24	20	92			152		65	
25	22	95			482		72	
46	32	93			265		66	
54	13	97			107		78	
126	11	99			683		84	
133	13	91			462		76	
137	15	99			542		83	
138	6	100			81		76	
139	54	86			330		100	
140	30	77			49		79	
141	больше 3000				больше 3000			
142	32	96			92		91	

№ примера	Расщепление		РАсщепление		РАсщепление	
	LNCaP DC ₅₀ (нМ)	AR D _{max} (%)	LNCaP DC ₅₀ (нМ)	AR D _{max} (%)	LNCaP (L702H) DC ₅₀ (нМ)	AR (L702H) D _{max} (%)
143	больше 3000				больше 3000	
144	87	92			103	89
145	5	101			1000	100
146	13	98			13	73
147	18	104			633	80
148	74	101			469	100
149	62	90			73	94
150	25	88			169	80
151	5	99			больше 3000	
152	24	100			172	93
153	20	104			923	94
154	7	101			больше 3000	
155	47	99			511	92
156	30	94			103	75
157	6	102			1400	100
158	4	101			2800	100
159	39	97			больше 3000	
160	22	95			-	-
161	5	94			2200	100
162	5	104			132	84
163	4	104			82	74
164	15	95			433	88
165	35	102			больше 3000	
166	7	104			266	74
167	27	101			573	60

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



(I),

или его фармацевтически приемлемая соль,

где

X^1 представляет собой С, и 0, 1 или 2 из X^2 , X^3 и X^4 представляют собой N, а остальные представляют собой С;

или

X^3 и X^4

одновременно представляют собой С и замещены $-X^5=X^6-X^7=X^8-$, при этом X^5 присоединен к X^3 , и X^8 присоединен к X^5 , где 1 или 2 из X^1 , X^2 , X^5 , X^6 , X^7 и X^8 представляют собой N, а остальные представляют собой С;

p

равняется 1 или 2, и X^1 представляет собой С, присоединенный к R^1 , если X^3 и X^4 не замещены $-X^5=X^6-X^7=X^8-$; и в ином случае p равняется 0, 1 или 2;

где

каждый R^1

представляет собой заместитель при любом атоме С при X^1 , X^2 , X^3 и X^4 (или в X^1 , X^2 , X^5 , X^6 , X^7 и X^8 , если X^3 и X^4 замещены $-X^5=X^6-X^7=X^8-$) и независимо выбран из F, Cl, C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкокси, где указанные C_{1-3} -алкил и C_{1-3} -алкокси могут быть независимо необязательно замещены одним или несколькими F;

n

равняется 0, 1 или 2;

m

равняется 0 или 1;

Q

представляет собой СН или N, если n и m одновременно отличны от 0, и в ином случае Q представляет собой СН;

R^{2a} и R^{2b}

представляют собой заместители при одном и том же или разных атомах С, отличных от Q,

0, 1 или 2 из Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4	каждый из которых независимо выбран из H, F и C_{1-3} -алкила, или R^{2a} и R^{2b} вместе образуют группу $-(CH_2)_r-$, где r равняется 1, 2 или 3;
каждый R^3	представляют собой N, а остальные представляют собой C; представляет собой заместитель при любом атоме C при Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4 и независимо выбран из F, Cl, CN, C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкокси, где указанные C_{1-3} -алкил и C_{1-3} -алкокси могут быть независимо необязательно замещены одним или несколькими F;
q линкер	равняется 0, 1 или 2; представляет собой насыщенную или частично или полностью ненасыщенную структуру, содержащую атомы C и H и по меньшей мере один гетероатом, где указанная структура содержит концевые точки присоединения 'a' и 'b' и характеризуется минимальной длиной от 'a' до 'b', составляющей 6-26 атомов; где указанная структура может включать одно или несколько из прямых и/или разветвленных цепей и/или колец и необязательно замещена по любому(-ым) доступному(-ым) атому(-ам) C одним или несколькими F; и
W	представляет собой звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон.

2. Соединение **формулы (I)** или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с пунктом 1, где **линкер** представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную структуру.

3. Соединение **формулы (I)** или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с пунктом 1 или пунктом 2, где **линкер** содержит атомы C и H и по меньшей мере два гетероатома.

4. Соединение **формулы (I)** или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с пунктом 1 или пунктом 2, где **линкер** содержит атомы C и H и по меньшей

мере один гетероатом, представляющий собой атом азота, в форме вторичного или третичного амина.

5. Соединение **формулы (I)** или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с пунктом 1 или пунктом 2, где **линкер** включает по меньшей мере одну азотсодержащую насыщенную или частично ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую 4-12 атомов кольца, или звено $A^1-CH_2-CH_2-A^2$, где каждый из A^1 и A^2 независимо выбран из N и O.

6. Соединение **формулы (I)** или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пунктов 1-5, где **линкер** характеризуется **формулой**



где

'a' и 'b' представляют собой концевые точки присоединения;

Q^A представляет собой $-G-Q^H$ - или $-G-(C_{1-5}\text{алкилен})$ -;

Q^B представляет собой прямую связь, $-Q^{B1}-Q^{B2}-Q^{B3}$ - или C_{1-3} -алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими F (например, 1 или 2), где

каждый из Q^{B1} и Q^{B3} независимо представляет собой прямую связь или C_{1-2} -алкилен;

Q^{B2} представляет собой Q^H , $-O-CH_2CH_2-O-$, $-O-$ или $-N(R^J)-$, где R^J представляет собой H или C_{1-3} -алкил;

Q^C представляет собой $-Q^H-G-$ или $-(C_{1-5}\text{алкилен})-G-$;

каждый G независимо представляет собой прямую связь, $-CH_2-$, $-O-$ или $-N(R^G)-$, где R^G представляет собой H или C_{1-3} -алкил;

каждый Q^H независимо представляет собой 4-12-членную азотсодержащую насыщенную или частично ненасыщенную гетероциклическую группу;

где значения Q^A , Q^B и Q^C выбраны так, что **линкер** не содержит ни одной из N-N- или N-O-связей.

7. Соединение **формулы (I)** или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с пунктом 6, где Q^{B2} представляет собой Q^H , $-O-CH_2CH_2-O-$ или $-N(R^J)-$, где R^J представляет собой C_{1-3} -алкил.

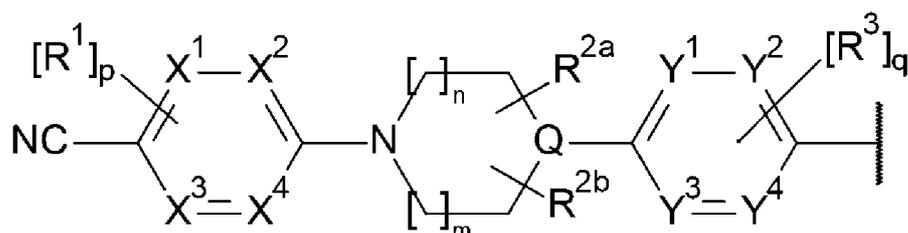
8. Соединение **формулы (I)** или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с пунктом 6 или пунктом 7, где Q^C представляет собой $-Q^H-G-$ или $-(C_{1-2}\text{алкилен})-G-$.

9. Соединение **формулы (I)** или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пунктов 6-8, где каждый Q^H независимо выбран из пиперазин-1,4-диила, азетидин-1,3-диила, пиперидин-1,4-диила, 1,4-дiazепан-1,4-диила, 12-окса-3,9-дiazаспиро[5.6]додекан-3,9-диила, пирролидин-1,3-диила, 3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3,9-

диила, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2,5-диила, 1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2,5-диила, 3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1,4-диила и 9-азаспиро[5.5]ундекан-3,9-диила.

10. Соединение **формулы (I)** или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пунктов 1-9, где **линкер** выбран из любого из **линкеров 1-46** или 1-48, как показано в описании.

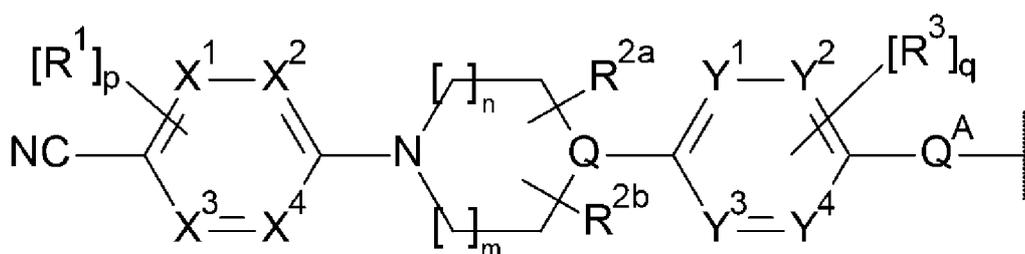
11. Соединение PROTAC или его фармацевтически приемлемая соль, содержащие звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**,



(Ia),

где R^1 , p , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , n , m , R^{2a} , R^{2b} , Q , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , R^3 и q являются такими, как определено в пункте 1.

12. Соединение PROTAC или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с пунктом 11, содержащие звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**, **формулы (Ib)**



(Ib),

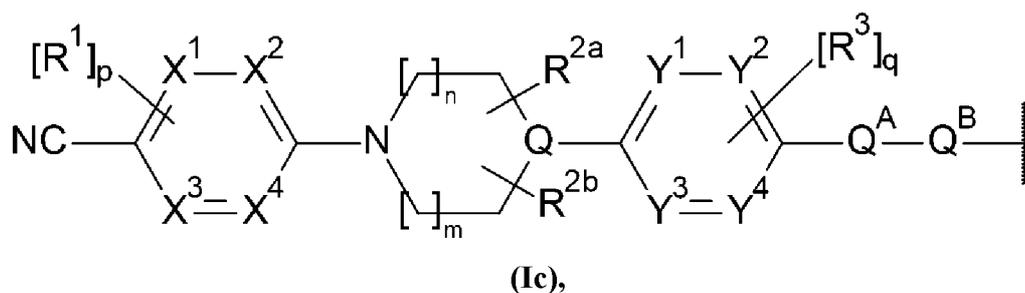
где

Q^A представляет собой $-G-Q^H-$ или $-G-(C_{1-5}алкилен)-$;

G представляет собой прямую связь, $-CH_2-$, $-O-$ или $-N(R^G)-$, где R^G представляет собой H или $C_{1-3}алкил$; и

Q^H представляет собой 4-12-членную азотсодержащую насыщенную или частично ненасыщенную гетероциклическую группу.

13. Соединение PROTAC или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с пунктом 12, содержащие звено, связывающее убиквитинлигазу E3 цереблон, и звено, связывающее AR, **формулы (Ia)**, **формулы (Ic)**,



где

Q^B представляет собой прямую связь, $-Q^{B1}-Q^{B2}-Q^{B3}-$ или C_{1-3} алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими F (например, 1 или 2), где

каждый из Q^{B1} и Q^{B3} независимо представляет собой прямую связь или C_{1-2} алкилен;

Q^{B2} представляет собой Q^H , $-O-CH_2CH_2-O-$, $-O-$ или $-N(R^J)-$, где R^J представляет собой H или C_{1-3} алкил;

и каждый Q^H независимо представляет собой 4-12-членную азотсодержащую насыщенную или частично ненасыщенную гетероциклическую группу;

где значения Q^A и Q^B выбраны так, что **формула (Ic)** не содержит ни одной из N-N- или N-O-связей.

14. Соединение PROTAC или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с пунктом 12 или пунктом 13, где

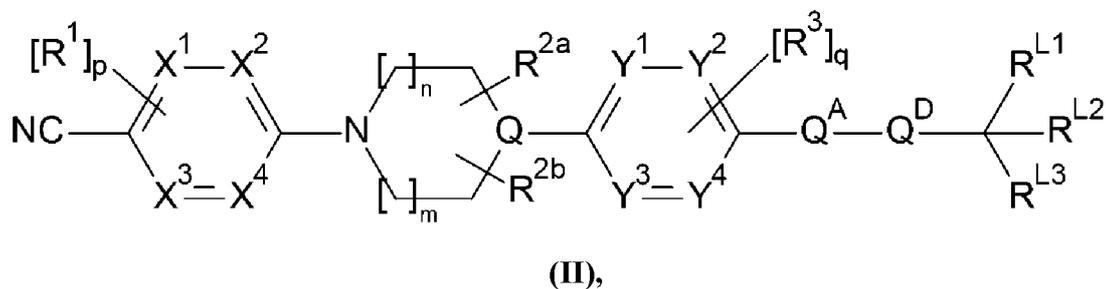
Q^A представляет собой $-G^A-Q^{HA}-$ или $-G^A-(C_{1-5}$ алкилен)-, где

G^A выбран из прямой связи, $-CH_2-$, $-O-$ или $-N(R^G)-$;

R^G представляет собой H или C_{1-3} алкил; и

Q^{HA} представляет собой 4-11-членную азотсодержащую насыщенную гетероциклическую группу.

15. Соединение **формулы (II)**,



или его соль, где

Q^A представляет собой $-G-Q^H-$ или $-G-(C_{1-5}$ алкилен)-;

G представляет собой прямую связь, $-CH_2-$, $-O-$ или $-N(R^G)-$, где R^G представляет собой H или C_{1-3} алкил;

Q^H представляет собой 4-12-членную азотсодержащую насыщенную или частично ненасыщенную гетероциклическую группу;

Q^D представляет собой прямую связь или C_{1-2} алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими F (например, 1 или 2 F); и

(i) R^{L1} и R^{L2} вместе образуют “=O”, и R^{L3} представляет собой H или C_{1-6} алкокси;

(ii) каждый из R^{L1} и R^{L2} независимо представляет собой C_{1-6} алкокси, и R^{L3} представляет собой H;

(iii) R^{L1} и R^{L2} вместе образуют $-O-(CH_2)_k-O-$, где k равняется 2 или 3, и R^{L3} представляет собой H; или

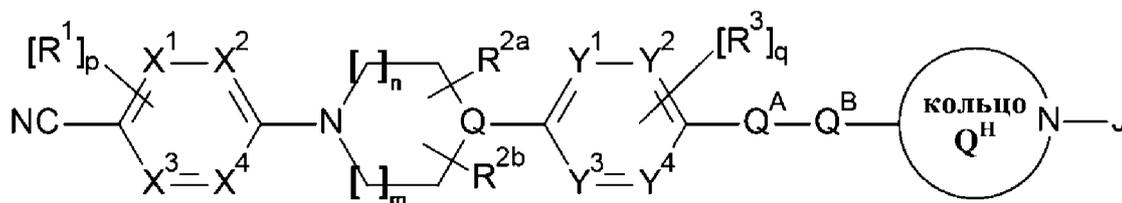
(iv) R^{L1} представляет собой OH или LG^1 , где LG^1 представляет собой уходящую группу, и R^{L2} и R^{L3} одновременно представляют собой H;

где, если Q^D представляет собой прямую связь, и Q^A представляет собой $-G-Q^H-$, значение Q^H выбрано таким образом, что Q^D соединяется с атомом C при Q^H ;

и R^1 , p , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , n , m , Q , R^{2a} , R^{2b} , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , R^3 и q являются такими, как определено в пункте 1.

16. Соединение формулы (II) или его соль в соответствии с пунктом 15, где LG^1 выбран из Cl, Br, I, трифторметансульфоната и нециклического C_{1-7} гидрокарбилсульфоната.

17. Соединение формулы (IV),



(IV),

или его соль, где

J представляет собой H или PG^2 , где PG^2 представляет собой защитную группу для атомов азота (например, *трет*-бутоксикарбонильную группу);

Q^A представляет собой $-G-Q^H-$ или $-G-(C_{1-5}$ алкилен)-;

G представляет собой прямую связь, $-CH_2-$, $-O-$ или $-N(R^G)-$, где R^G представляет собой H или C_{1-3} алкил;

Q^B представляет собой прямую связь, $-Q^{B1}-Q^{B2}-Q^{B3}-$ или C_{1-3} алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими F (например, 1 или 2), где

каждый из Q^{B1} и Q^{B3} независимо представляет собой прямую связь или C_{1-2} алкилен;

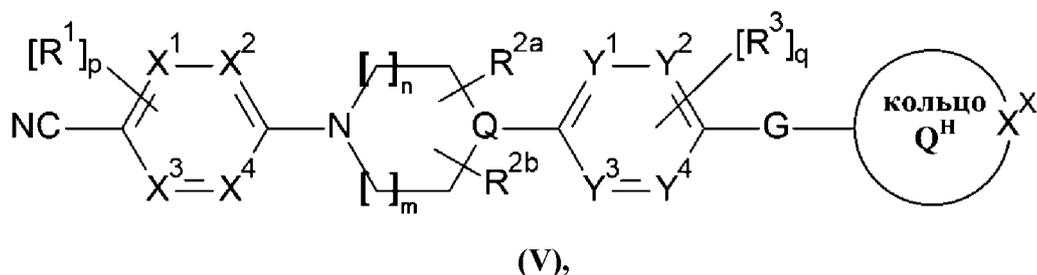
Q^{B2} представляет собой Q^H , $-O-CH_2CH_2-O-$, $-O-$ или $-N(R^J)-$, где R^J представляет собой H или C_{1-3} -алкил;

и каждый Q^H (в том числе “кольцо Q^H ”, присоединенное к J) независимо представляет собой 4-12-членную азотсодержащую насыщенную или частично ненасыщенную гетероциклическую группу;

где значения Q^A , Q^B и кольца Q^H выбраны таким образом, что формула (IV) не содержит ни одной из N-N- или N-O-связей; и R^1 , p, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , n, m, R^{2a} , R^{2b} , Q, Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , R^3 и q являются такими, как определено в пункте 1.

18. Соединение формулы (IV) или его соль, как указано в пункте 17, где PG^2 представляет собой C_{1-6} -алкоксикарбонил.

19. Соединение формулы (V),



или его соль, где

X^X выбран из

(i) N, замещенного с помощью J, где J представляет собой H или PG^3 , где PG^3 представляет собой защитную группу; и

(ii) C, замещенного с помощью оксо или с помощью R^{U1} и R^{U2} ; где каждый из R^{U1} и R^{U2} представляет собой C_{1-6} -алкокси; или R^{U1} и R^{U2} вместе представляют собой $-O-(CH_2)_u-$ O-, где u равняется 2 или 3;

G представляет собой прямую связь, $-CH_2-$, $-O-$ или $-N(R^G)-$, где R^G представляет собой H или C_{1-3} -алкил;

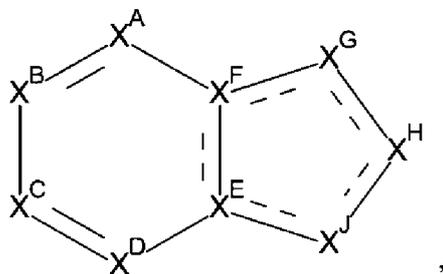
кольцо Q^H представляет собой 4-12-членную азотсодержащую насыщенную или частично ненасыщенную гетероциклическую группу;

где значения G и кольца Q^H выбраны таким образом, что формула (V) не содержит ни одной из N-N- или N-O-связей; и R^1 , p, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , n, m, R^{2a} , R^{2b} , Q, Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , R^3 и q являются такими, как определено в пункте 1.

20. Соединение формулы (V) или его соль в соответствии с пунктом 19, где PG^3 представляет собой C_{1-6} -алкоксикарбонил.

21. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пунктов 1-10, где **W** представляет собой **W1**, который представляет собой $-\mathbf{Z}-(\mathbf{R}^A)_h$,

где **Z** представляет собой



где

0, 1 или 2 из $\mathbf{X}^A, \mathbf{X}^B, \mathbf{X}^C, \mathbf{X}^D, \mathbf{X}^E$ и \mathbf{X}^F

1 из $\mathbf{X}^G, \mathbf{X}^H$ и \mathbf{X}^J

1 из $\mathbf{X}^G, \mathbf{X}^H$ и \mathbf{X}^J

1 из $\mathbf{X}^G, \mathbf{X}^H$ и \mathbf{X}^J

каждый \mathbf{R}^A

h

представляет собой одинарную ковалентную связь или двойную ковалентную связь;

представляют собой N, где \mathbf{X}^E и \mathbf{X}^F одновременно не представляют собой N, а остальные представляют собой C;

представляет собой C(O);

представляет собой N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил) (**Y**); и

выбран из $\mathbf{C}(\mathbf{R}^T)_2, -\text{CH}_2\text{CH}_2-, \text{C}(\text{O}), \text{N}(\text{C}_{1\text{-залкил}}), -\text{O}-$ и $-\text{N}=\text{}$, где каждый \mathbf{R}^T выбран из H, F, Me или вместе с атомом углерода в $\mathbf{C}(\mathbf{R}^T)_2$ образует циклопроп-1,1-диильную группу;

где $\mathbf{X}^G, \mathbf{X}^H$ и \mathbf{X}^J выбраны так, что две группы C(O) не присутствуют в смежных положениях, и что N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил) не находится в смежном положении ни с $\text{N}(\text{C}_{1\text{-залкил}})$, ни с O; независимо представляет собой заместитель при любом доступном атоме C при $\mathbf{X}^A, \mathbf{X}^B, \mathbf{X}^C$ или \mathbf{X}^D , выбранный из F, Cl, $\text{C}_{1\text{-залкила}}$, $\text{C}_{1\text{-залкоксы}}$, где указанные $\text{C}_{1\text{-залкил}}$ и $\text{C}_{1\text{-залкоксы}}$ независимо необязательно замещены одним или несколькими F;

равняется 0, 1 или 2; и

где линкер

присоединен к любому атому С при X^A , X^B , X^C или X^D .

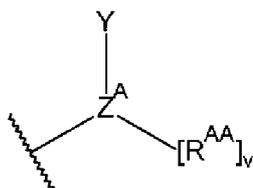
22. Соединение **формулы (I)** или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с пунктом 21, где каждый R^A представляет собой заместитель при любом доступном С при X^A , X^B , X^C или X^D , выбранных из F, Cl и C₁-алкокси, необязательно замещенного одним или несколькими F.

23. Соединение **формулы (I)** или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с пунктом 21 или пунктом 22, где X^G - X^H - X^J представляет собой

- (i) X^G -NY-C(O), где X^G представляет собой -CH₂-, -CH₂CH₂-, =N- или C(O);
- (ii) X^G -C(O)-NY, где X^G представляет собой -O- или N(C₁-алкил); или
- (iii) C(O)-NY-CH₂.

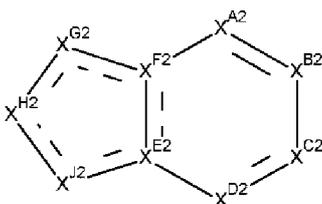
24. Соединение **формулы (I)** или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пунктов 21-23, где $-Z-(R^A)_n$ в совокупности представляет собой любую из групп 1-21, как показано в описании.

25. Соединение **формулы (I)**, или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пунктов 1-10, где **W** представляет собой **W2** который



представляет собой

Z^A представляет собой



где

представляет собой одинарную ковалентную связь или двойную ковалентную связь;

1 из X^{A2} , X^{B2} , X^{C2} и X^{D2}

представляет собой С и ковалентно связан с Y;

0, 1 или 2 из X^{A2} , X^{B2} , X^{C2} , X^{D2} , X^{E2} и X^{F2}

представляют собой N (где X^{E2} и X^{F2} одновременно не представляют собой N), а остальные представляют собой С;

1 или 2 из X^{G2} , X^{H2} и X^{J2}

каждый R^{AA}

каждый R^{AA1}

каждый R^{AA2}

v

Y

представляют собой N; а остальные представляют собой C;

представляет собой заместитель при любом доступном атоме C или N при Z , в каждом случае независимо выбранный из R^{AA1} , необязательно замещенного одним или несколькими R^{AA2} ; где R^{AA} дополнительно выбран из R^{AA2} , если R^{AA} представляет собой заместитель при доступном атоме C при Z^A ;

независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкил, карбокси- C_{1-3} алкил, C_{5-7} карбоциклил или 4-6-членный гетероциклил;

независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NH_2 , C_{1-3} алкила, $O(C_{1-3}$ алкил), $NH(C_{1-3}$ алкил) и $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$; где указанные C_{1-3} алкилы необязательно замещены одним или несколькими F;

равняется 0, 1 или 2;

представляет собой N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил).

26. Соединение или его соль в соответствии с пунктом 25, где

1 из X^{A2} и X^{B2} представляет собой C и ковалентно связан с Y , а другой из X^{A2} и X^{B2} представляет собой C;

0 или 1 из X^{C2} и X^{D2}

представляет собой N, а другой представляет собой C;

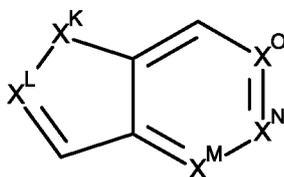
1 из X^{G2} и X^{J2}

представляет собой N, а другой из X^{G2} и X^{J2} представляет собой C; и

все из X^{H2} , X^{E2} и X^{F2}

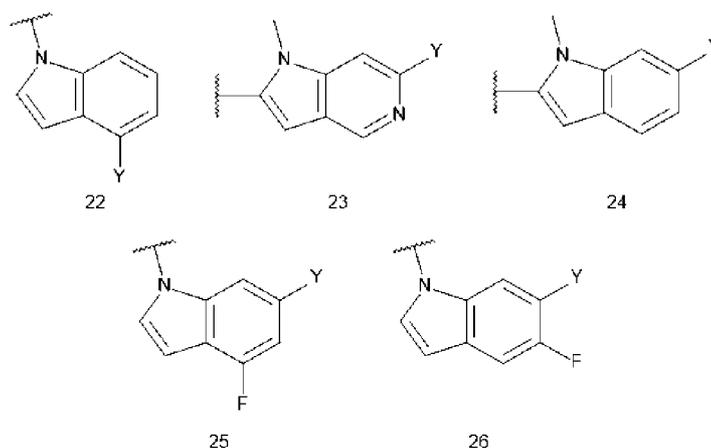
представляют собой C.

27. Соединение или его соль в соответствии с пунктом 25, где W представляет собой **W2-1**,



где	
X^K и X^L	представляют собой либо N-линкер и CH, либо NMe и C-линкер соответственно;
1 из X^M и X^O	представляет собой N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил) (Y);
0 или 1 из X^M и X^N	представляет собой C-F;
X^N	может представлять собой N, если X^M не представляет собой C-F;
остальные из X^N , X^M и X^O	представляют собой CH.

28. Соединение или его соль в соответствии с пунктом 27, где W представляет собой любую из групп 22-26, представленных ниже.



29. Соединение или его соль в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где X^1 представляет собой C, и 0 или 1 из X^2 , X^3 и X^4 представляет собой N, а остальные представляют собой C; или X^3 и X^4 одновременно представляют собой C и замещены – $X^5=X^6-X^7=X^8-$, при этом X^5 присоединен к X^3 , и X^8 присоединен к X^5 , где 1 из X^1 , X^2 , X^5 , X^6 , X^7 и X^8 представляет собой N, а остальные представляют собой C.

30. Соединение или его соль в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где R^{2a} и R^{2b} представляют собой заместители при одном и том же или разных атомах C, смежных с Q.

31. Соединение или его соль в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где R^{2a} и R^{2b} представляют собой заместители при одном и том же или разных атомах C, при этом каждый независимо выбран из H и C_1 -алкила.

32. Соединение или его соль в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 соответственно выбраны из (C, C, C, C), (N, C, C, C), (C, N, C, C) и (N, C, N, C).

33. Соединение или его соль в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где q равняется 0, 1 или 2, и R^3 (если присутствует) представляет собой заместитель при любом атоме С при Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4 , выбранных из F и C₁-алкила.

34. Соединение или его соль в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где p равняется 1; X^3 и X^4 не замещены $-X^5=X^6-X^7=X^8-$; все из X^1, X^2, X^3 и X^4 представляют собой С, и R^1 является заместителем при X^1 и представляет собой CF₃.

35. Соединение или его соль в соответствии с любым из пунктов 1-33, где p равняется 2; X^3 и X^4 не замещены $-X^5=X^6-X^7=X^8-$; все из X^1, X^2, X^3 и X^4 представляют собой С; один заместитель R^1 находится при X^1 и представляет собой CF₃, а другой заместитель R^1 находится при X^2 и представляет собой F или этил.

36. Соединение или его соль в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где n равняется 1, m равняется 1, Q представляет собой CH, R^{2a} представляет собой H, и R^{2b} представляет собой H.

37. Соединение или его соль в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где 0 или 1 из Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4 представляет собой N, а остальные представляют собой С.

38. Соединение или его соль в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где все из Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4 представляют собой С.

39. Соединение или его соль в соответствии с любым из предыдущих пунктов, где q равняется 0.

40. Соединение или его соль в соответствии с любым из пунктов 1-38, где q равняется 1, и R^3 присоединен к С при Y^1 , и R^3 выбрана из F, CN и Me.

41. Соединение или его соль в соответствии с любым из пунктов 1-38, где q равняется 2, и каждая группа R^3 представляет собой F, которая присоединена к С при Y^1 и Y^3 .

42. Фармацевтическая композиция, которая содержит соединение **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемую соль в соответствии с одним из пунктов 1-14 или 21-41 в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

43. Фармацевтическая композиция, которая содержит соединение **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемую соль в соответствии с любым из пунктов 1-14 или 21-41, для применения в лечении рака.

44. Фармацевтическая композиция, которая содержит соединение **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемую соль в соответствии с любым из пунктов 1-14 или 21-41, для применения в лечении солидной опухоли.

45. Фармацевтическая композиция, которая содержит соединение **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемую соль в соответствии с

любым из пунктов 1-14 или 21-41, для применения в лечении AR-чувствительного типа опухоли.

46. Фармацевтическая композиция, которая содержит соединение **формулы (I)** или **PROTAC формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемую соль в соответствии с любым из пунктов 1-14 или 21-41, для применения в лечении типов опухолей, которые содержат одну или несколько мутантных форм андрогенного рецептора.

47. Фармацевтическая композиция, которая содержит соединение **формулы (I)** или **PROTAC формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемую соль в соответствии с любым из пунктов 1-14 или 21-41, для применения в лечении рака предстательной железы.

48. Фармацевтическая композиция, которая содержит соединение **формулы (I)** или **PROTAC формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемую соль в соответствии с любым из пунктов 1-14 или 21-41, для применения в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

49. Фармацевтическая композиция, которая содержит соединение **формулы (I)** или **PROTAC формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемую соль в соответствии с любым из пунктов 1-14 или 21-41, для применения в лечении метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

50. Фармацевтическая композиция, которая содержит соединение **формулы (I)** или **PROTAC формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемую соль в соответствии с любым из пунктов 1-14 или 21-41, для применения в лечении AR-мутированного рака.

51. Соединение **формулы (I)** или **PROTAC формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пунктов 1-14 или 21-41 для применения в качестве лекарственного препарата.

52. Соединение **формулы (I)** или **PROTAC формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пунктов 1-14 или 21-41 для применения в терапии.

53. Соединение **формулы (I)** или **PROTAC формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пунктов 1-14 или 21-41 для применения в способе лечения организма человека или животного с помощью терапии.

54. Соединение **формулы (I)** или **PROTAC формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пунктов 1-14 или 21-41 для применения в обеспечении антипролиферативного эффекта у теплокровного животного, такого как человек.

55. Применение соединения **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из пунктов 1-14 или 21-41 для изготовления лекарственного препарата для обеспечения антипролиферативного эффекта у теплокровного животного, такого как человек.

56. Способ обеспечения антипролиферативного эффекта у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком эффекте, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из пунктов 1-14 или 21-41.

57. Соединение **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пунктов 1-14 или 21-41 для применения в качестве антиинвазивного средства при сдерживании развития и/или лечении заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли.

58. Применение соединения **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из пунктов 1-14 или 21-41 для изготовления лекарственного препарата для применения в качестве антиинвазивного средства при сдерживании развития и/или лечении заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли.

59. Способ обеспечения антиинвазивного эффекта путем сдерживания развития и/или лечения заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли, у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком эффекте, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из пунктов 1-14 или 21-41.

60. Соединение **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пунктов 1-14 или 21-41 для применения в предупреждении или лечении рака.

61. Применение соединения **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из пунктов 1-14 или 21-41 для изготовления лекарственного препарата для предупреждения или лечения рака.

62. Способ предупреждения или лечения рака у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из пунктов 1-14 или 21-41.

63. Соединение **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пунктов 1-14 или 21-41 для применения в предупреждении или лечении солидной(-ых) опухоли(-ей).

64. Применение соединения **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из пунктов 1-14 или 21-1 для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для предупреждения или лечения солидной(-ых) опухоли(-ей).

65. Способ предупреждения или лечения солидной(-ых) опухоли(-ей) у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из пунктов 1-14 или 21-41.

66. Соединение **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пунктов 1-14 или 21-41 для применения в предупреждении или лечении типов опухолей, которые чувствительны к разрушению андрогенных рецепторов.

67. Применение соединения **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из пунктов 1-14 или 21-41 для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для предупреждения или лечения таких типов опухолей, которые чувствительны к разрушению андрогенных рецепторов.

68. Способ предупреждения или лечения таких типов опухолей, которые чувствительны к разрушению андрогенных рецепторов, у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из пунктов 1-14 или 21-41.

69. Соединение **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пунктов 1-14 или 21-41 для применения в обеспечении разрушающего эффекта в отношении андрогенных рецепторов у теплокровного животного, такого как человек.

70. Применение соединения **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из пунктов 1-14 или 21-41 для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для обеспечения

разрушающего эффекта в отношении андрогенных рецепторов у теплокровного животного, такого как человек.

71. Способ обеспечения разрушающего эффекта в отношении андрогенных рецепторов у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком эффекте, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из пунктов 1-14 или 21-41.

72. Соединение **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пунктов 1-14 или 21-41 для применения в обеспечении селективного разрушающего эффекта в отношении андрогенных рецепторов у теплокровного животного, такого как человек.

73. Применение соединения **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из пунктов 1-14 или 21-41 для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для обеспечения селективного разрушающего эффекта в отношении андрогенных рецепторов у теплокровного животного, такого как человек.

74. Способ обеспечения селективного разрушающего эффекта в отношении андрогенных рецепторов у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком эффекте, который включает введение эффективного количества соединения **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из пунктов 1-14 или 21-41.

75. Соединение **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пунктов 1-14 или 21-41 для применения в лечении типов опухолей, которые содержат мутации андрогенных рецепторов.

76. Применение соединения **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из пунктов 1-14 или 21-41 для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для предупреждения или лечения таких типов опухолей, которые содержат мутации андрогенных рецепторов.

77. Способ предупреждения или лечения таких типов опухолей, которые содержат мутации андрогенных рецепторов, у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком предупреждении или лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из пунктов 1-14 или 21-41.

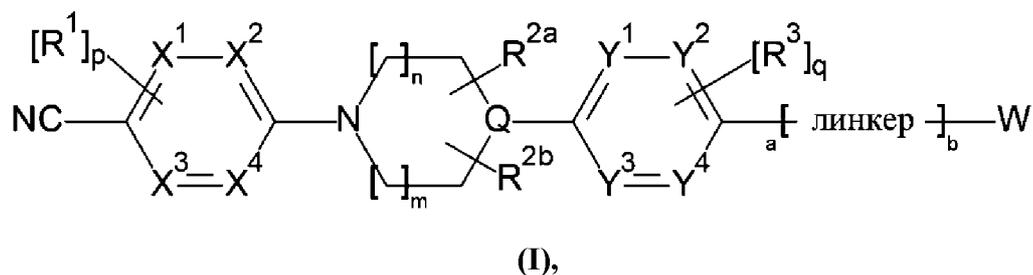
78. Соединение **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пунктов 1-14 или 21-41 для применения в лечении рака предстательной железы (например, кастрационно-резистентного рака предстательной железы (CRPC), например, метастатического CRPC)).

79. Применение соединения **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из пунктов 1-14 или 21-41 для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения рака предстательной железы (например, кастрационно-резистентного рака предстательной железы (CRPC), например, метастатического CRPC).

80. Способ лечения рака предстательной железы (например, кастрационно-резистентного рака предстательной железы (CRPC), например, метастатического CRPC) у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения **формулы (I)** или PROTAC **формулы (Ia)** или их фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из пунктов 1-14 или 21-41.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



или его фармацевтически приемлемая соль,

где

X^1 представляет собой C, и 0, 1 или 2 из X^2 , X^3 и X^4 представляют собой N, а остальные представляют собой C;

или

X^3 и X^4

одновременно представляют собой C и замещены $-X^5=X^6-X^7=X^8-$, при этом X^5 присоединен к X^3 , и X^8 присоединен к X^4 , где 1 или 2 из X^1 , X^2 , X^5 , X^6 , X^7 и X^8 представляют собой N, а остальные представляют собой C;

p

равняется 1 или 2, и X^1 представляет собой C, присоединенный к R^1 , если X^3 и X^4 не замещены $-X^5=X^6-X^7=X^8-$; и в ином случае p равняется 0, 1 или 2;

где

каждый R^1

представляет собой заместитель при любом атоме C при X^1 , X^2 , X^3 и X^4 (или при X^1 , X^2 , X^5 , X^6 , X^7 и X^8 , если X^3 и X^4 замещены $-X^5=X^6-X^7=X^8-$) и независимо выбран из F, Cl, C_1 -алкила и C_1 -алкокси, где указанные C_1 -алкил и C_1 -алкокси могут быть независимо необязательно замещены одним или несколькими F;

n

равняется 0, 1 или 2;

m

равняется 0 или 1;

Q

представляет собой CH или N, если n и m одновременно отличны от 0, и в ином случае Q представляет собой CH;

R^{2a} и R^{2b}	представляют собой заместители при одном и том же или разных атомах С, отличных от Q, каждый из которых независимо выбран из H, F и C_{1-3} -алкила, или R^{2a} и R^{2b} вместе образуют группу $-(CH_2)_r-$, где r равняется 1, 2 или 3;
0, 1 или 2 из Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4	представляют собой N, а остальные представляют собой С;
каждая R^3	представляет собой заместитель при любом атоме С при Y^1, Y^2, Y^3 и Y^4 и независимо выбрана из F, Cl, CN, C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -алкокси, где указанные C_{1-3} -алкил и C_{1-3} -алкокси могут быть независимо необязательно замещены одним или несколькими F;
q	равняется 0, 1 или 2;
линкер	представляет собой насыщенную или частично или полностью ненасыщенную структуру, содержащую атомы С и Н и по меньшей мере один гетероатом, где указанная структура содержит концевые точки присоединения 'а' и 'b' и характеризуется минимальной длиной от 'а' до 'b', составляющей 6-26 атомов; где указанная структура может включать одно или несколько из прямых и/или разветвленных цепей и/или колец и необязательно замещена по любому(-ым) доступному(-ым) атому(-ам) С одним или несколькими F; и
W	представляет собой звено, связывающее убиквитинлигазу ЕЗ цереблон.

2. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где линкер характеризуется формулой



где

'а' и 'b' представляют собой концевые точки присоединения;

Q^A представляет собой $-G-Q^H-$ или $-G-(C_{1-5}$ -алкилен)-;

Q^B представляет собой прямую связь, $-Q^{B1}-Q^{B2}-Q^{B3}-$ или C_{1-3} -алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими F (например, 1 или 2), где

каждый из Q^{B1} и Q^{B3} независимо представляет собой прямую связь или C_{1-2} -алкилен;

Q^{B2} представляет собой Q^H , $-O-CH_2CH_2-O-$, $-O-$ или $-N(R^J)-$, где R^J представляет собой H или C_{1-3} -алкил;

Q^C представляет собой $-Q^H-G-$ или $-(C_{1-5}\text{алкилен})-G-$;

каждый G независимо представляет собой прямую связь, $-CH_2-$, $-O-$ или $-N(R^G)-$, где R^G представляет собой H или C_{1-3} -алкил;

каждый Q^H независимо представляет собой 4-12-членную азотсодержащую насыщенную или частично ненасыщенную гетероциклическую группу;

где значения Q^A , Q^B и Q^C выбраны так, что **линкер** не содержит ни одной из N-N- или N-O-связей.

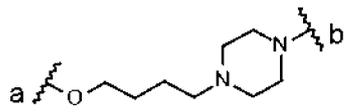
3. Соединение **формулы (I)** или его фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где Q^{B2} представляет собой Q^H , $-O-CH_2CH_2-O-$ или $-N(R^J)-$, где R^J представляет собой C_{1-3} -алкил.

4. Соединение **формулы (I)** или его фармацевтически приемлемая соль по п. 2 или п. 3, где Q^C представляет собой $-Q^H-G-$ или $-(C_{1-2}\text{алкилен})-G-$.

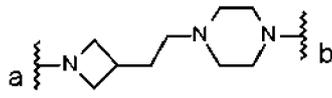
5. Соединение **формулы (I)** или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-4, где каждый Q^H независимо выбран из пиперазин-1,4-диила, азетидин-1,3-диила, пиперидин-1,4-диила, 1,4-дiazепан-1,4-диила, 12-окса-3,9-дiazаспиро[5.6]додекан-3,9-диила, пирролидин-1,3-диила, 3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3,9-диила, 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан-2,5-диила, 1,3,3a,4,6,6a-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2,5-диила, 3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1,4-диила и 9-азаспиро[5.5]ундекан-3,9-диила.

6. Соединение **формулы (I)** или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где **линкер** выбран из любого из **линкеров** 1-46 или 1-48:

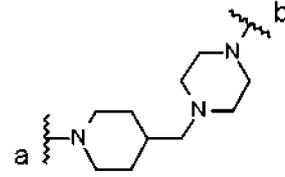
4



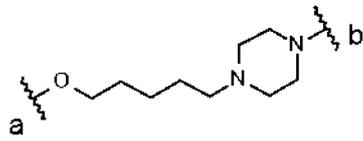
1



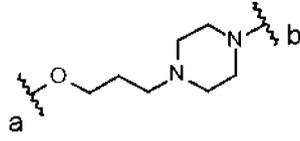
2



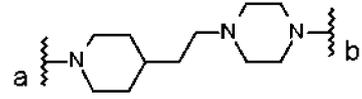
3



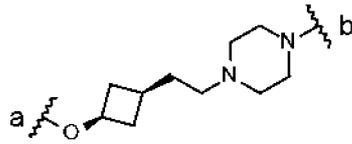
4



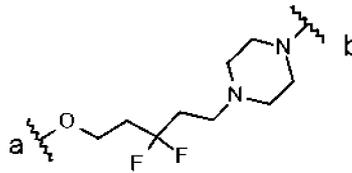
5



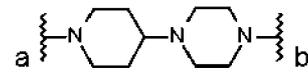
6



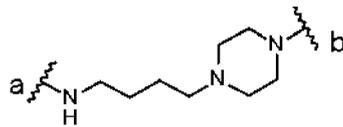
7



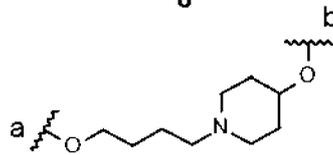
8



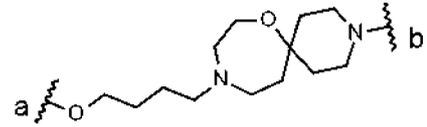
9



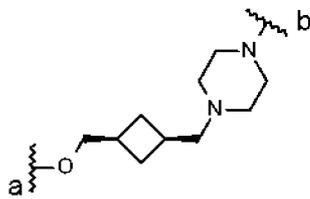
10



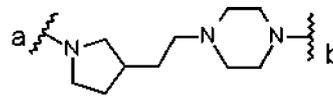
11



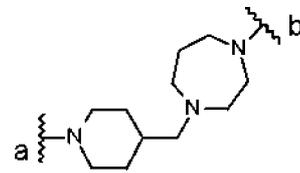
12



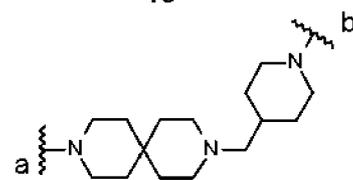
13



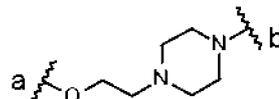
14



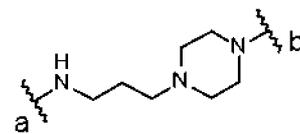
15



16

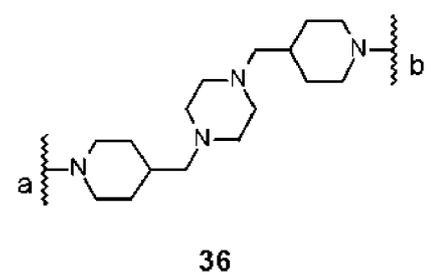
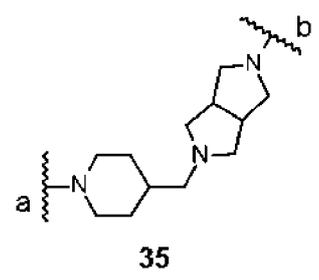
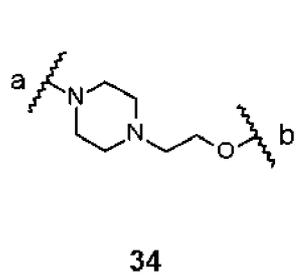
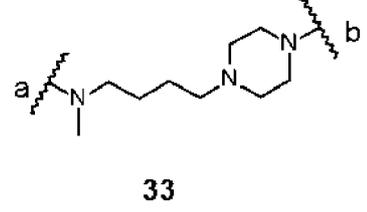
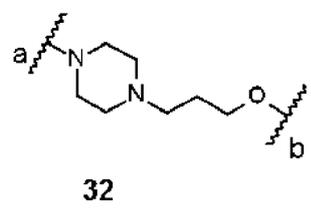
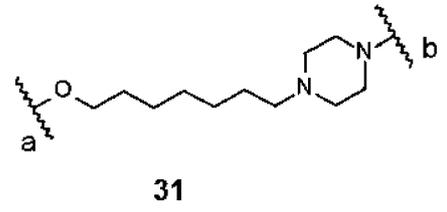
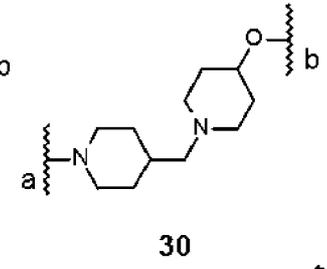
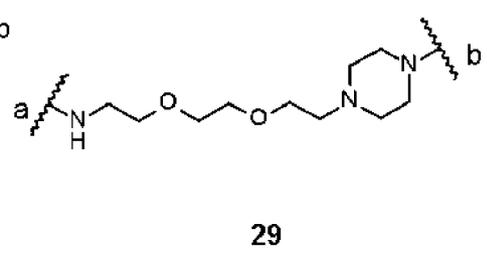
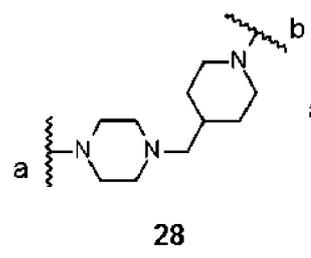
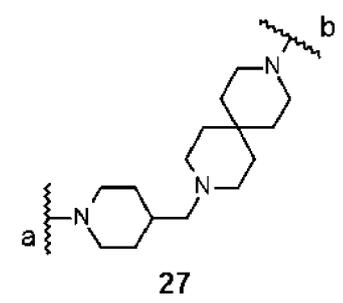
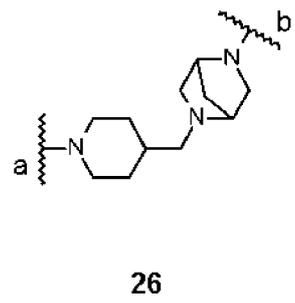
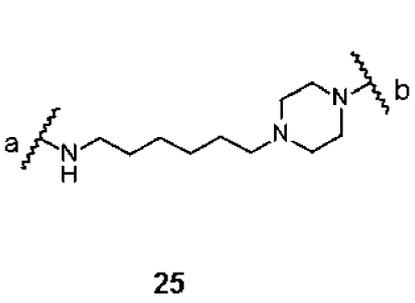
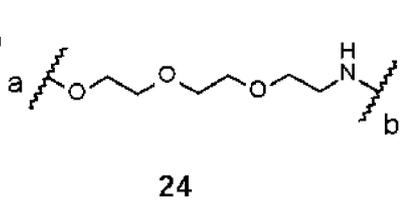
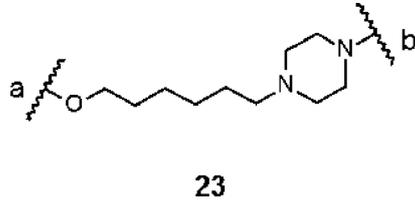
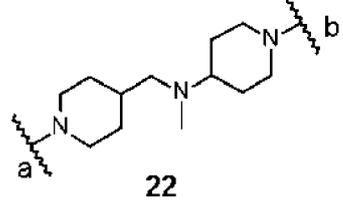
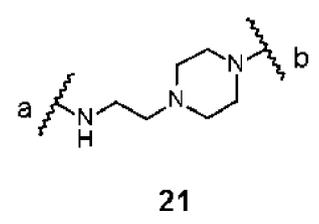
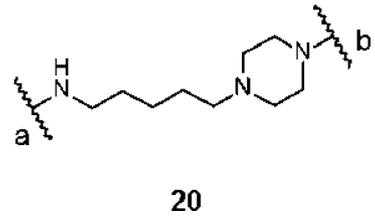
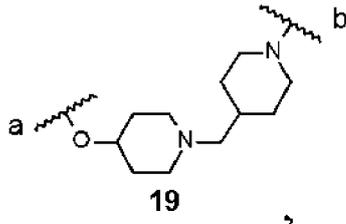


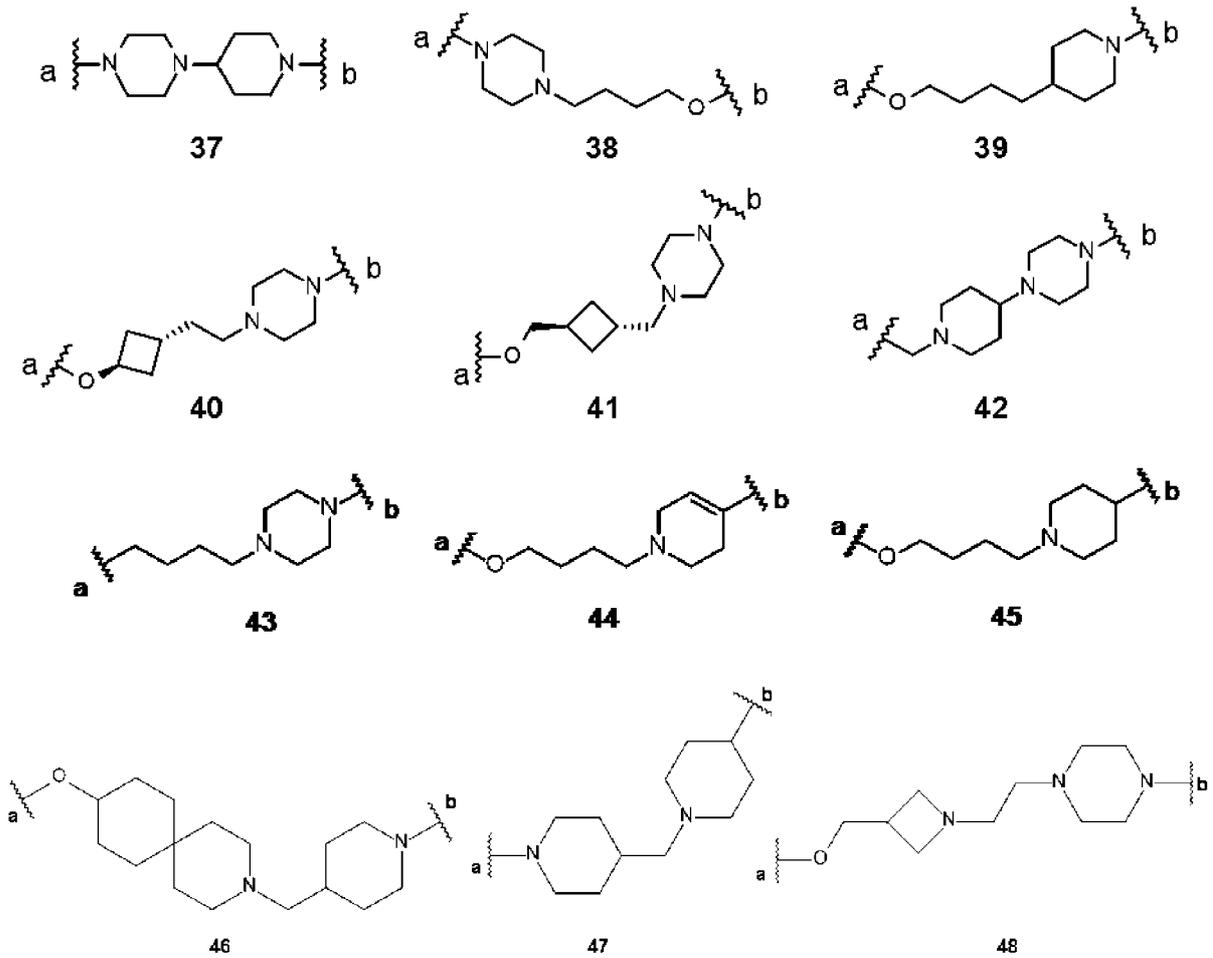
17



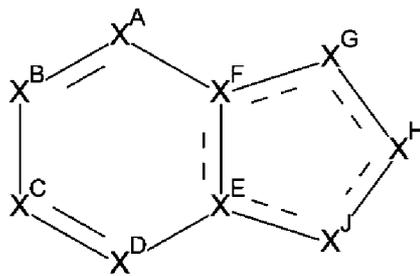
18

5





7. Соединение **формулы (I)** или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-6, где **W** представляет собой **W1**, который представляет собой $-\mathbf{Z}-(\mathbf{R}^A)_n$, где **Z** представляет собой



где

0, 1 или 2 из X^A , X^B , X^C , X^D , X^E и X^F

1 из X^G , X^H и X^J

представляет собой одинарную ковалентную связь или двойную ковалентную связь;

представляют собой N, где X^E и X^F одновременно не представляют собой N, а остальные представляют собой C;

представляет собой C(O);

1 из X^G , X^H и X^J

представляет собой N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил) (Y); и

1 из X^G , X^H и X^J

выбран из $C(R^T)_2$, $-CH_2CH_2-$, $C(O)$, $N(C_{1-3}алкил)$, $-O-$ и $-N=$, где каждый R^T выбран из H, F, Me или вместе с атомом углерода в $C(R^T)_2$ образует циклопроп-1,1-диильную группу;

где X^G , X^H и X^J выбраны таким образом, что две группы $C(O)$ не присутствуют в смежных положениях, и что N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил) не находится в смежном положении ни с $N(C_{1-3}алкил)$, ни с O;

каждый R^A

независимо представляет собой заместитель при любом доступном атоме C при X^A , X^B , X^C или X^D , выбранный из F, Cl, $C_{1-3}алкила$, $C_{1-3}алкокси$, где указанные $C_{1-3}алкил$ и $C_{1-3}алкокси$ независимо обязательно замещены одним или несколькими F;

h

равняется 0, 1 или 2; и

где линкер

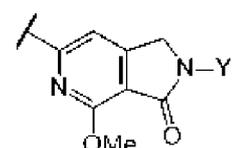
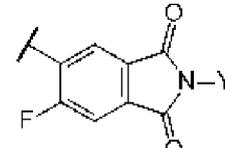
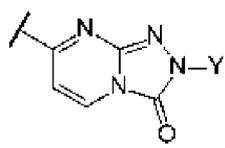
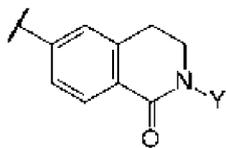
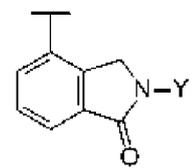
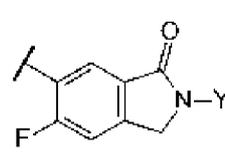
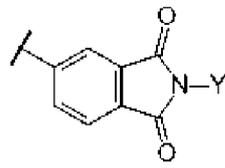
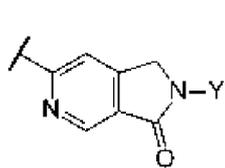
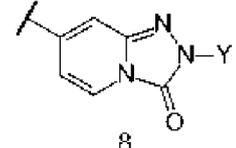
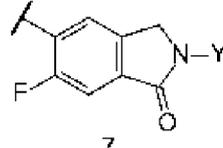
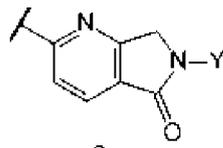
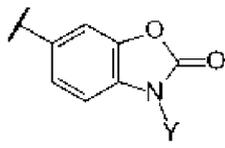
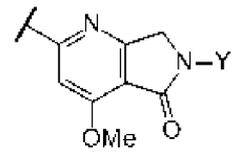
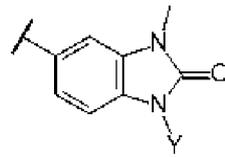
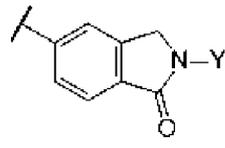
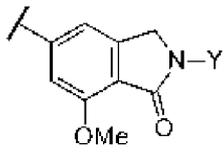
присоединен к любому атому C при X^A , X^B , X^C или X^D .

8. Соединение **формулы (I)** или его фармацевтически приемлемая соль по п. 7, где каждый R^A представляет собой заместитель при любом доступном C при X^A , X^B , X^C или X^D , выбранный из F, Cl и $C_{1-3}алкокси$, необязательно замещенного одним или несколькими F.

9. Соединение **формулы (I)** или его фармацевтически приемлемая соль по п. 7 или пункту 22 изложения сущности изобретения, где $X^G-X^H-X^J$ представляет собой:

- (i) $X^G-NY-C(O)$, где X^G представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $=N-$ или $C(O)$;
- (ii) $X^G-C(O)-NY$, где X^G представляет собой $-O-$ или $N(C_{1-3}алкил)$; или
- (iii) $C(O)-NY-CH_2$.

10. Соединение **формулы (I)** или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-6, где W представляет собой любую из групп 1-21:

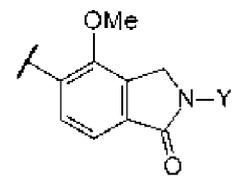
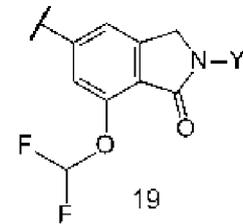
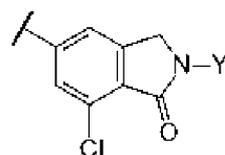
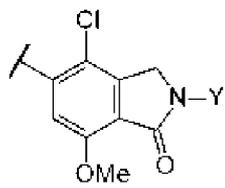


13

14

15

16

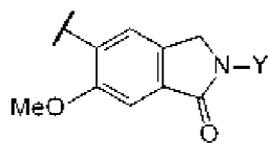


17

18

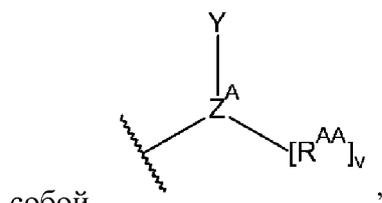
19

20

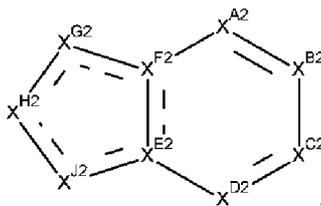


21

11. Соединение **формулы (I)**, или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из пунктов 1-6, где **W** представляет собой **W2** который представляет



Z^A представляет собой



где

1 из X^{A2} , X^{B2} , X^{C2} и X^{D2}

0, 1 или 2 из X^{A2} , X^{B2} , X^{C2} , X^{D2} , X^{E2} и X^{F2} представляют собой N (где X^{E2} и X^{F2} одновременно не представляют собой N), а остальные представляют собой C;

1 или 2 из X^{G2} , X^{H2} и X^{J2}

представляют собой N; а остальные представляют собой C;

каждый R^{AA}

представляет собой заместитель при любом доступном атоме C или N в Z , в каждом случае независимо выбранный из R^{AA1} , необязательно замещенного одним или несколькими R^{AA2} ; где R^{AA} дополнительно выбран из R^{AA2} , если R^{AA} представляет собой заместитель при доступном атоме C в Z^A ;

каждый R^{AA1}

независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_2 -залкенил, C_2 -залкинил, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкил, карбокси- C_{1-3} алкил, C_{5-7} карбоцикллил или 4-6-членный гетероцикллил;

каждый R^{AA2}

независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NH_2 , C_{1-3} залкила, $O(C_{1-3}$ залкил), $NH(C_{1-3}$ залкил) и $N(C_{1-3}$ залкил) $_2$; где указанные C_{1-3} залкилы

необязательно замещены одним или несколькими F;

v равняется 0, 1 или 2;

Y представляет собой N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил).

12. Соединение или его соль по п. 11, где

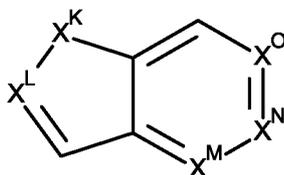
1 из X^{A2} и X^{B2} представляет собой C и ковалентно связан с Y, а другой из X^{A2} и X^{B2} представляет собой C;

0 или 1 из X^{C2} и X^{D2} представляет собой N, а другой представляет собой C;

1 из X^{G2} и X^{J2} представляет собой N, а другой из X^{G2} и X^{J2} представляет собой C; и

все из X^{H2} , X^{E2} и X^{F2} представляют собой C.

13. Соединение или его соль по п. 11, где W представляет собой W2-1,



где

X^K и X^L представляют собой либо N-линкер и CH, либо NMe и C-линкер соответственно;

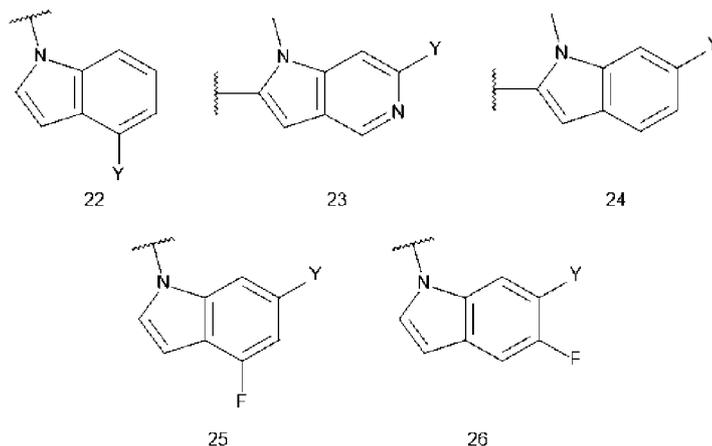
1 из X^M и X^O представляет собой N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил) (Y);

0 или 1 из X^M и X^N представляет собой C-F;

X^N может представлять собой N, если X^M не представляет собой C-F;

остальные из X^N , X^M и X^O представляют собой CH.

14. Соединение или его соль по любому из пп. 1-6, где W представляет собой любую из групп 22-26, представленных ниже:



15. Соединение или его соль по любому из пп. 1-14, где R^{2a} и R^{2b} представляют собой заместители при одном и том же или разных атомах С, смежных с Q.

16. Соединение или его соль по любому из пп. 1-15, где R^{2a} и R^{2b} представляют собой заместители при одном и том же или разных атомах С, при этом каждый независимо выбран из H и C_{1-3} -алкила.

17. Соединение или его соль по любому из пп. 1-16, где p равняется 1; X^3 и X^4 не замещены $-X^5=X^6-X^7=X^8-$; все из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой С, и R^1 является заместителем при X^1 и представляет собой CF_3 .

18. Соединение или его соль по любому из пп. 1-16, где p равняется 2; X^3 и X^4 не замещены $-X^5=X^6-X^7=X^8-$; все из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой С; один заместитель R^1 находится при X^1 и представляет собой CF_3 , а другой заместитель R^1 находится при X^2 и представляет собой F или этил.

19. Соединение или его соль по любому из пп. 1-18, где n равняется 1, m равняется 1, Q представляет собой CH, R^{2a} представляет собой H, и R^{2b} представляет собой H.

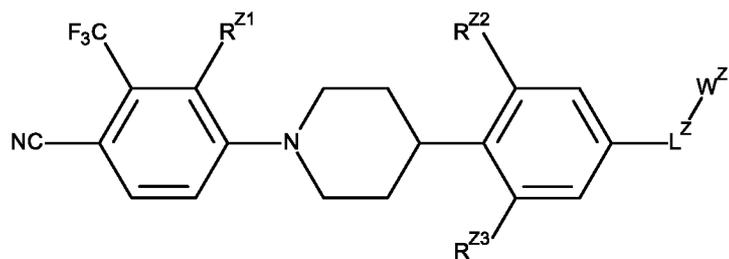
20. Соединение или его соль по любому из пп. 1-19, где все из Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 представляют собой С.

21. Соединение или его соль по любому из пп. 1-20, где q равняется 0.

22. Соединение или его соль по любому из пп. 1-20, где q равняется 1, и R^3 присоединена к С при Y^1 и R^3 выбран из F, CN и Me.

23. Соединение или его соль по любому из пп. 1-21, где q равняется 2, и каждая группа R^3 представляет собой F, которая присоединена к С в Y^1 и Y^3 .

24. Соединение или его соль по п. 1, которые характеризуются формулой (VI),



или его фармацевтически приемлемая соль,

где

R^{Z1} представляет собой H или F;

R^{Z2} представляет собой H или F;

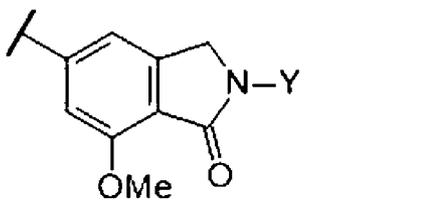
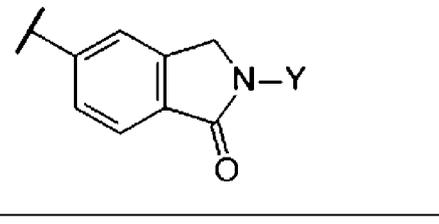
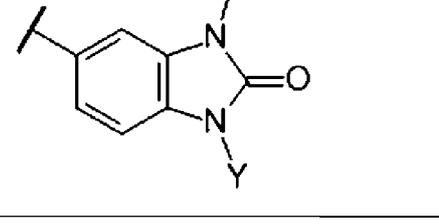
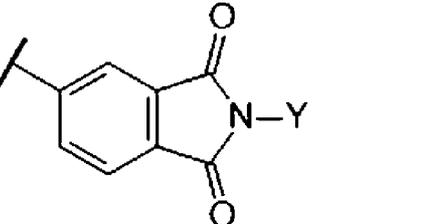
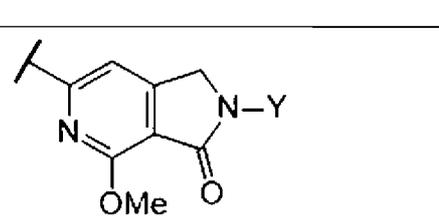
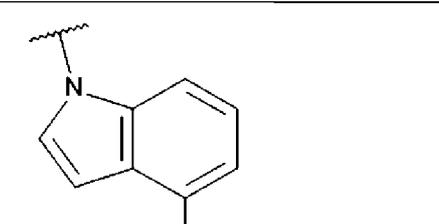
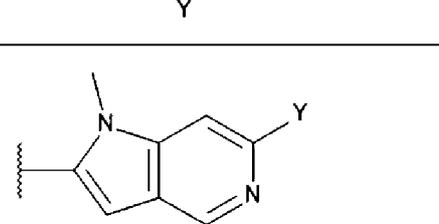
R^{Z3} представляет собой H или F;

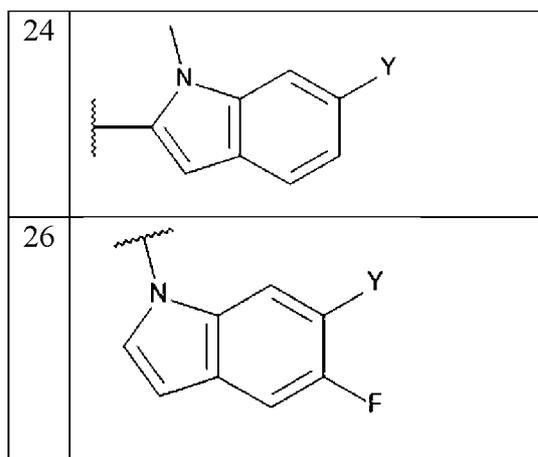
L^Z представляет собой линкер, выбранный из 1, 3, 45 и 47,

1	
3	
45	
47	

и W^Z

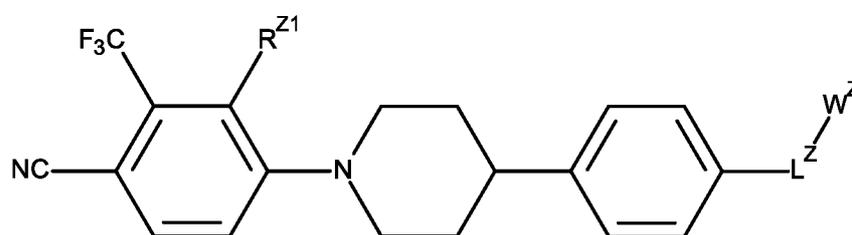
выбран из 1, 2, 3, 10, 16, 22, 23, 24 и 26:

1	
2	
3	
10	
16	
22	
23	



где Y представляет собой N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил).

25. Соединение или его соль по п. 1, которые характеризуются формулой (VI-1),

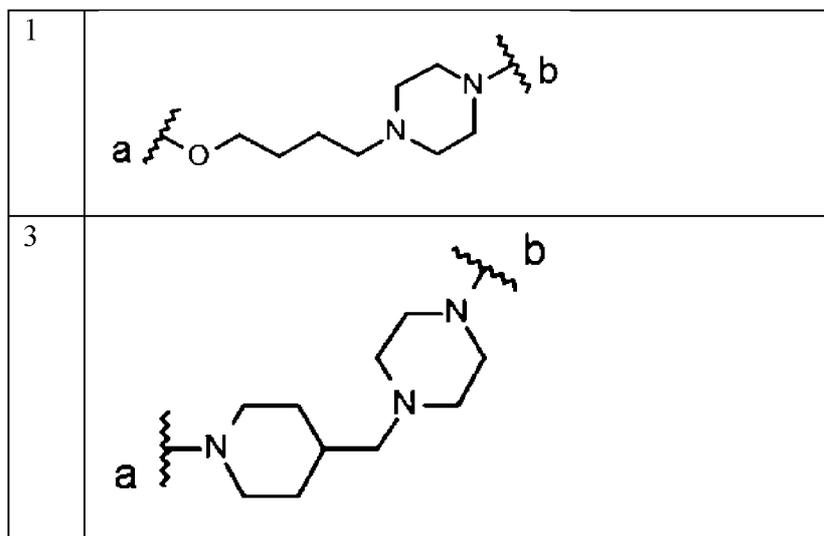


или его фармацевтически приемлемая соль,

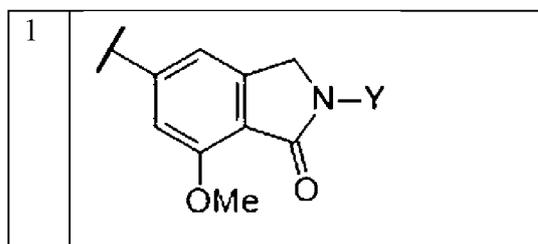
где

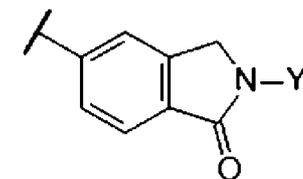
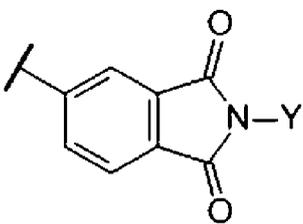
R^{Z1} представляет собой H или F;

L^Z представляет собой линкер, выбранный из 1 и 3:



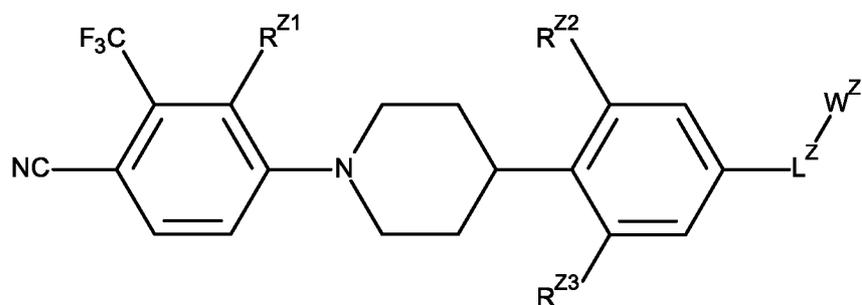
и W^Z выбран из 1, 2 и 10:



2	
10	

где Y представляет собой N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил).

26. Соединение или его соль по п. 1, которые характеризуются формулой (VI-2),



или его фармацевтически приемлемая соль,

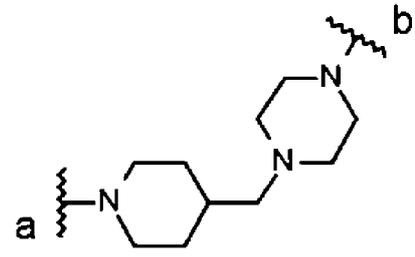
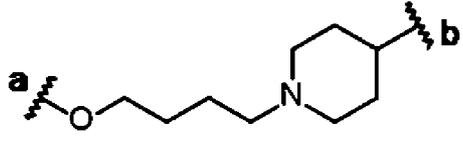
где

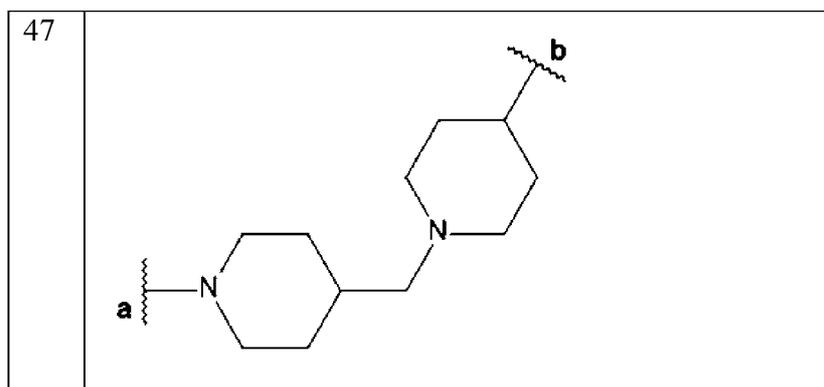
R^{Z1} представляет собой H или F;

R^{Z2} представляет собой H или F;

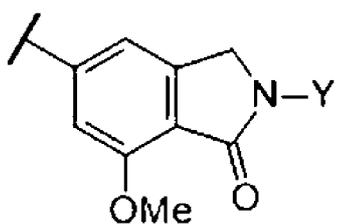
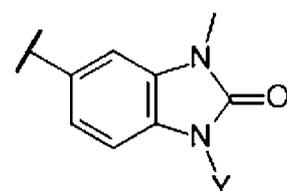
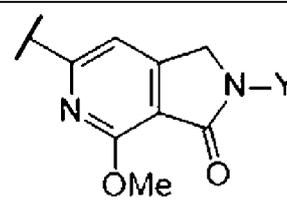
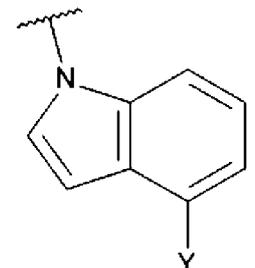
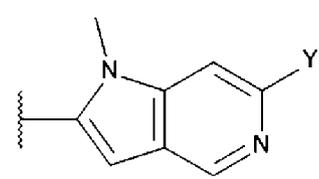
R^{Z3} представляет собой H или F;

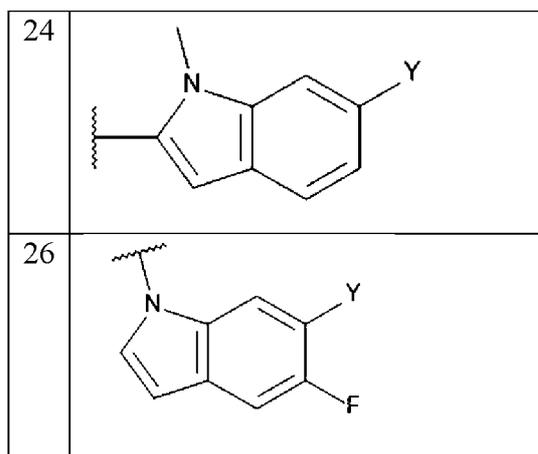
L^Z представляет собой линкер, выбранный из 3, 45 и 47:

3	
45	



и W^Z выбран из 1, 3, 16, 22, 23, 24 и 26:

1	
3	
16	
22	
23	



где Y представляет собой N-(2,6-диоксопиперидин-3-ил).

27. Фармацевтическая композиция, которая содержит соединение **формулы (I)** или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-26 в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

28. Соединение **формулы (I)** или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-26 или фармацевтическая композиция по п. 24 для применения в предупреждении или лечении типов опухолей, которые чувствительны к разрушению андрогенных рецепторов, или для применения в лечении рака предстательной железы (например, кастрационно-резистентного рака предстательной железы (CRPC), например, метастатического CRPC)).