

Перехресне посилання на споріднені заявки

Дана заявка заявляє пріоритет і перевагу згідно з заявкою на патент США № 63/089497, поданою 8 жовтня 2020 року, заявкою на патент США № 63/032473, поданою 29 травня 2020 року, заявкою на патент США № 62/950815, поданою 19 грудня 2019 року, кожна з яких включена в даний документ за допомогою посилання у всій своїй повноті.

Включення переліку послідовностей за допомогою посилання

Зміст текстового файлу, названого «ARVN-007_001WO_SeqList_ST25», який створений 16 грудня 2020 року і розмір якого становить 9 КБ, включений в даний документ за допомогою посилання у всій своїй повноті.

Галузь техніки

У даному винаході представлені сполуки на основі іміду, що передбачають вміст його біфункціональних сполук, і пов'язані з ними способи застосування. Біфункціональні сполуки застосовують як модулятори спрямованого убіквітинування, зокрема щодо ряду поліпептидів та інших білків, які руйнуються та/або іншим способом пригнічуються за допомогою біфункціональних сполук згідно з даним винаходом.

Передумови винаходу

Більшість низькомолекулярних лікарських засобів зв'язують ферменти або рецептори в цільних і чітко визначених кишнях. З іншого боку, загальновідомо, що здійснити спрямований вплив на білок-білкові взаємодії із застосуванням малих молекул складно через їхні великі поверхні контакту і участь дрібних борозенок або плоских поверхонь зіткнення. Убіквітинлігази Е3 (з яких сотні відомі у людей) надають субстратної специфічності убіквітинуванню і, отже, є привабливими терапевтичними мішенями. Розробка лігандів лігаз Е3 виявилася складною, частково через той факт, що вони повинні порушувати білок-білкові взаємодії. Однак недавні розробки дозволили одержати специфічні ліганди, які зв'язуються з такими лігазами.

Одна убіквітинлігаза Е3 з терапевтичним потенціалом являє собою цереблон. Цереблон являє собою білок, який у людей кодується геном CRBN. Талідомід і його аналоги, наприклад, помалідомід і леналідомід, відомі як такі, що зв'язують цереблон. Такі засоби зв'язуються з цереблоном, змінюючи специфічність комплексу, що індукує убіквітинування і руйнування факторів транскрипції, необхідних для росту множинної мієломи. Дійсно, більш високу експресію цереблону пов'язували зі збільшенням ефективності лікарських засобів на основі іміду в лікуванні множинної мієломи.

Андрогеновий рецептор (AR) належить до сімейства ядерних гормональних рецепторів, яке активується андрогенами, такими як тестостерон і дигідротестостерон (Pharmacol. Rev. 2006, 58(4), 782-97; Vitam. Horn. 1999, 55:309-52.). За відсутності андрогенів AR зв'язується білком теплового шоку 90 (Hsp90) у цитозолі. Якщо андроген зв'язує AR, його конформація змінюється з вивільненням AR з Hsp90 і оголенням сигналу ядерної локалізації (NLS). Останнє дозволяє AR переміститися в ядро, де AR діє як фактор транскрипції, що сприяє експресії генів, відповідальних за чоловічі статеві ознаки (Endocr. Rev. 1987, 8(1):1-28; Mol. Endocrinol. 2002, 16(10), 2181-7). Дефіцит AR призводить до синдрому нечутливості до андрогенів, що раніше називався тестикулярною фемінізацією.

Хоча AR відповідає за розвиток чоловічих статевих ознак, він також є добре підтвердженим онкогеном за певних форм раку, в тому числі видів раку передміхурової залози. (Endocr. Rev. 2004, 25(2), 276-308). Зазвичай вимірюванням геном-мішенню активності AR є секретований білок простат-специфічний антиген (PSA). В даний час схема лікування раку передміхурової залози включає пригнічення осі андроген-AR за допомогою двох способів. Перший підхід оснований на зниженні рівня андрогенів, у той час як друга стратегія спрямована на придушення функції AR (Nat. Rev. Drug Discovery, 2013, 12, 823-824). Незважаючи на розробку ефективних засобів спрямованої терапії, у більшості пацієнтів розвивається резистентність та захворювання прогресує. Альтернативний підхід до лікування раку передміхурової залози включає усунення білка AR.

Оскільки AR являє собою критичний фактор онкогенезу за багатьох форм раку передміхурової залози, його усунення має привести до терапевтично сприятливої відповіді. У даній галузі техніки все ще існує потреба в ефективних засобах лікування захворювань, зокрема, раку, раку передміхурової залози та хвороби Кеннеді.

Однак неспецифічний вплив і неможливість націлюватися на певні класи білків і модулювати їх у цілому, наприклад, фактори транскрипції, залишаються перешкодами для розробки ефективних протиракових засобів. Як такі, низькомолекулярні терапевтичні засоби, які покращують або посилюють субстратну специфічність цереблону і, водночас, є «здатними до модифікування» так, щоб можна було націлюватися на широкий діапазон класів білків і здійснювати їхню модуляцію зі специфічністю, були б особливо застосовні як засіб для терапії.

Суть винаходу

У даному винаході описані біфункціональні сполуки, функція яких полягає в рекрутуванні ендогенних білків до убіквітинлігази Е3 для руйнування, та способи їхнього застосування. Зокрема, у даному винаході представлені біфункціональні або химерні сполуки, що здійснюють спрямований вплив за допомогою протеолізу, які знаходять використання як модулятори спрямованого

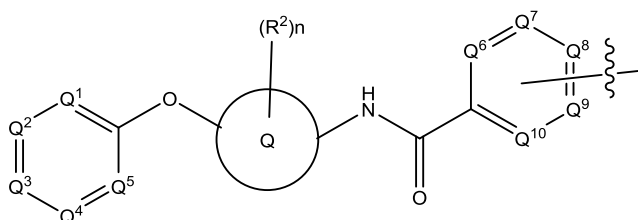
убіквітинування різноманітних поліпептидів та інших білків, які потім руйнуються та/або іншим способом пригнічуються за допомогою біфункціональних сполук, описаних у даному документі. Перевага сполук, представлених у даному документі, полягає в тому, що можливий широкий спектр фармакологічних активностей, що узгоджується з руйнуванням/інгібуванням поліпептидів-мішеней з практично будь-якого класу або сімейства білків. Крім того, в описі представлені засоби застосування ефективної кількості сполук, описаних у даному документі, для лікування або полегшення хворобливого стану, такого як рак, наприклад, множинна міелома або рак передміхурової залози.

В одному аспекті в даній заявці представлена біфункціональна сполука, що характеризується структурою,

ABM-L-CLM,

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват, енантіомер, стереоізомер або ізотопна похідна, де

(a) ABM являє собою фрагмент, що зв'язується з андрогеновим рецептором (AR), який характеризується структурою,



де

кожний з Q¹, Q², Q³, Q⁴ і Q⁵ незалежно являє собою CR¹ або N;



являє собою 4-6-членний циклоалкіл, C₆-C₁₀арил, 4-6-членний гетероциклоалкіл або 4-6-членний гетероарил, де гетероциклоалкіл або гетероарил містить 0-4 гетероатоми;

кожний з Q⁶, Q⁷, Q⁸, Q⁹ і Q¹⁰ незалежно являє собою CR³ або N;

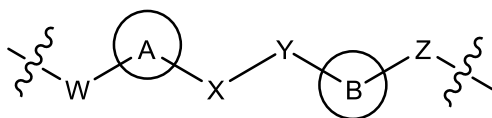
кожний R¹ незалежно вибраний із групи, що складається з H, необов'язково заміщеного лінійного або розгалуженого C₁-C₆алкілу, ціано, галогену і необов'язково заміщеного лінійного або розгалуженого C₁-C₆алкокси, де алкіл або алкоксигрупа необов'язково заміщені одним або більше атомами галогену;

кожний R² незалежно вибраний із групи, що складається з необов'язково заміщеного лінійного або розгалуженого C₁-C₆алкілу, ціано, галогену і необов'язково заміщеного лінійного або розгалуженого C₁-C₆алкокси, де алкіл або алкоксигрупа необов'язково заміщені одним або більше атомами галогену;

кожний R³ незалежно вибраний із групи, що складається з необов'язково заміщеного H, лінійного або розгалуженого C₁-C₆алкілу, ціано, галогену і необов'язково заміщеного лінійного або розгалуженого C₁-C₆алкокси, де алкіл або алкоксигрупа необов'язково заміщені одним або більше атомами галогену; і

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

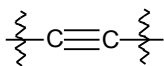
(b) L являє собою хімічний лінкерний фрагмент, що характеризується структурою,



де

ABM зв'язаний з W, і CLM зв'язаний з Z; або

ABM зв'язаний з Z, і CLM зв'язаний з W;



W є відсутнім або



являє собою 4-7-членний циклоалкіл, 4-7-членний гетероцикл або спіробициклічний гетероциклоалкіл, де кожне кільце у спіробициклі є 4-7-членним;

X являє собою -CH₂- або є відсутнім;

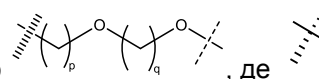
Y являє собою -NR⁶-, -O- або є відсутнім;



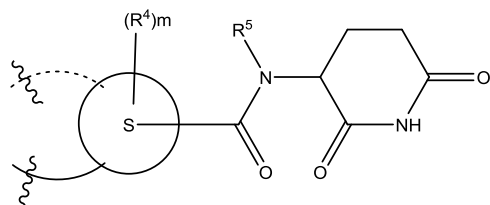
являє собою 4-7-членний циклоалкіл або 4-7-членний гетероцикл;

Z являє собою $-C(R^7)_2-$, $-NR^7-$, $-O-$ або є відсутнім;

R^6 являє собою H, лінійний або розгалужений C_{1-6} алкіл, лінійний або розгалужений C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкіл або

алкіл або , де  указує на зв'язок з Y, і  указує на зв'язок з ; кожний R^7 незалежно вибраний із групи, що складається з H, лінійного або розгалуженого C_{1-6} алкілу і лінійного або розгалуженого C_{1-6} алкокси; p дорівнює 1, 2, 3 або 4; i дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5;

(с) CLM являє собою фрагмент, що зв'язується з цереблон-вмісною убіквітинлігазою E3, що характеризується структурою,



де



являє собою C_6 - C_{10} арил, 4-7-членний гетероарил або містковий біциклічний циклоалкіл;



указує на приєднання лінкерного фрагмента L до кільця S за допомогою одного або двох ковалентних зв'язків;

кожний R^4 незалежно вибраний із групи, що складається з необов'язково заміщеного лінійного або розгалуженого C_{1-6} алкілу, ціано, галогену і необов'язково заміщеного лінійного або розгалуженого C_{1-6} алкокси, де алкіл або алкоксигрупа необов'язково заміщені одним або більше атомами галогену;

R^5 являє собою H, необов'язково заміщений лінійний або розгалужений C_{1-6} алкіл або необов'язково заміщений лінійний або розгалужений C_{1-6} алкокси, де алкіл або алкоксигрупа необов'язково заміщені одним або більше атомами галогену; i

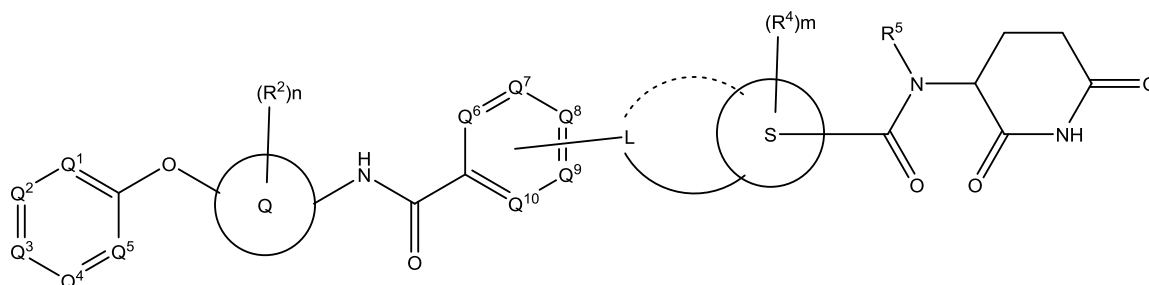
m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.



В деяких варіантах здійснення, якщо  являє собою піридил,  являє собою тетраметилциклобутил, Q2 являє собою CR1 і Q4 являє собою CR1; тоді R1 не являє собою хлор.

В деяких варіантах здійснення додатково передбачено, що сполука не являє собою N-(4-(3-хлор-4-ціанофенокси)циклогексил)-6-(4-((4-((2,6-діоксопіперидин-3-іл)карбамоїл)феніл)піперазин-1-іл)метил)піперидин-1-іл)піридазин-3-карбоксамід.

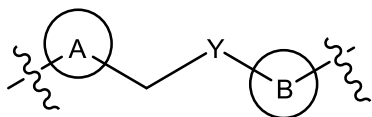
В іншому аспекті в даному винаході представлена біфункціональна сполука за п. 1, де сполука являє собою сполуку формули (I),



(I)

або її фармацевтично прийнятні сіль, сольват, енантіомер, стереоізомер або ізотопна похідна.

В деяких варіантах здійснення L являє собою



де



являє собою 4-7-членний циклоалкіл або 4-7-членний гетероцикл;

Y являє собою -NR⁶-, -O- або є відсутнім;

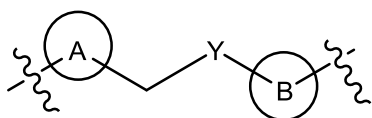
R⁶ являє собою H, лінійний або розгалужений C₁₋₆алкіл або лінійний або розгалужений C₁₋₆алкокси;

i



являє собою 4-7-членний циклоалкіл або 4-7-членний гетероцикл.

В деяких варіантах здійснення L являє собою



де



являє собою 4-7-членний циклоалкіл або 4-7-членний гетероцикл;

Y являє собою -NR⁶- або -O-;

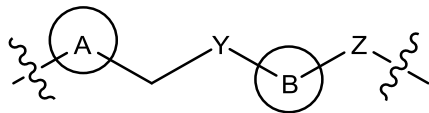
R⁶ являє собою H, лінійний або розгалужений C₁₋₆алкіл або лінійний або розгалужений C₁₋₆алкокси;

i



являє собою 4-7-членний циклоалкіл або 4-7-членний гетероцикл.

В деяких варіантах здійснення L являє собою

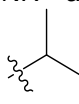
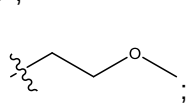


де



являє собою піперидиніл або морфолініл;

Y являє собою -NR⁶- або -O-;

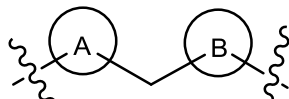
R⁶ являє собою  або ;



являє собою циклобутил; i

Z являє собою -O-.

В деяких варіантах здійснення L являє собою



де

A

являє собою піперидиніл або морфолініл; і

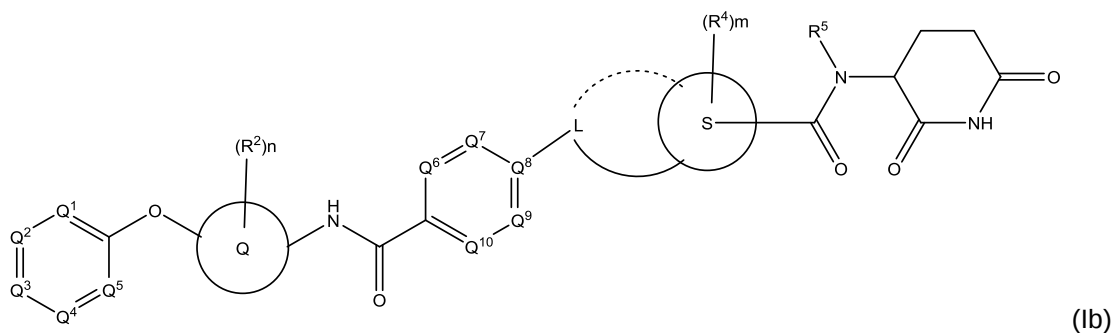
B

являє собою піперазиніл.

A

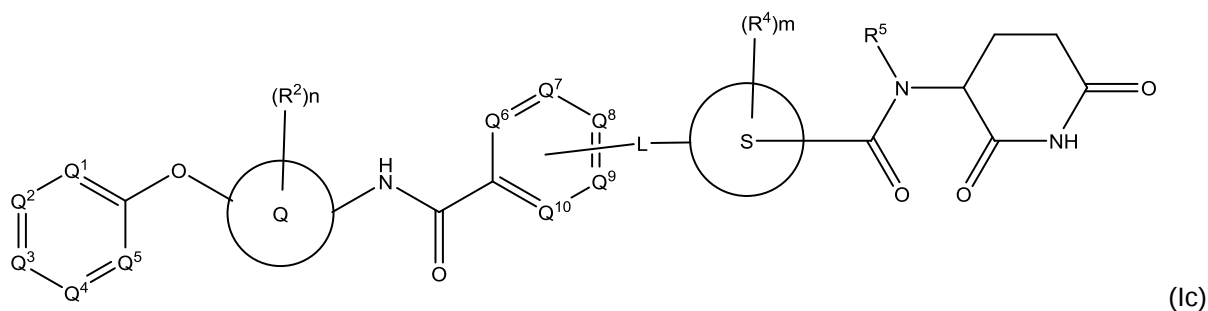
В деяких варіантах здійснення являє собою піперидиніл.

В деяких варіантах здійснення сполука являє собою сполуку формули (Ib),



або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, енантіомер, стереоізомер або ізотопну похідну.

В деяких варіантах здійснення сполука являє собою сполуку формули (Ic),



або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, енантіомер, стереоізомер або ізотопну похідну.

В деяких варіантах здійснення кожний з Q¹-Q⁵ являє собою CR¹.

В деяких варіантах здійснення точно 1 з Q¹-Q⁵ являє собою N.

В деяких варіантах здійснення точно 2 з Q¹-Q⁵ являють собою N.

В деяких варіантах здійснення точно 3 з Q¹-Q⁵ являють собою N.

В деяких варіантах здійснення кожний з Q⁶-Q¹⁰ являє собою CR³.

В деяких варіантах здійснення точно 1 з Q⁶-Q¹⁰ являє собою N.

В деяких варіантах здійснення точно 2 з Q⁶-Q¹⁰ являють собою N.

В деяких варіантах здійснення точно 3 з Q⁶-Q¹⁰ являють собою N.

В деяких варіантах здійснення Q¹ являє собою CH, Q² являє собою C(CH₃), Q³ являє собою C(CN), Q⁴ являє собою C(CH₃) і Q⁵ являє собою CH.

В деяких варіантах здійснення Q¹ являє собою CH, Q² являє собою C(OCH₃), Q³ являє собою C(CN), Q⁴ являє собою CH і Q⁵ являє собою CH.

В деяких варіантах здійснення Q¹ являє собою CH, Q² являє собою C(Cl), Q³ являє собою C(CN), Q⁴ являє собою CH і Q⁵ являє собою CH.

Q

В деяких варіантах здійснення являє собою 4-6-членний циклоалкіл.

Q

В деяких варіантах здійснення являє собою циклобутил або циклогексил.

Q

В деяких варіантах здійснення являє собою циклобутил.

В деяких варіантах здійснення n дорівнює 4.

В деяких варіантах здійснення кожний R^2 являє собою метил.

В деяких варіантах здійснення Q являє собою циклогексил.

В деяких варіантах здійснення n дорівнює 0.

В деяких варіантах здійснення R^2 являє собою лінійний або розгалужений C_1 - C_6 алкіл.



В деяких варіантах здійснення

являє собою феніл, піридиніл, піридазиніл, піримідиніл або піразиніл.



В деяких варіантах здійснення

являє собою феніл.



В деяких варіантах здійснення

являє собою піридиніл.



В деяких варіантах здійснення

являє собою піридазиніл.



В деяких варіантах здійснення

являє собою піримідиніл.



В деяких варіантах здійснення

являє собою піразиніл.

В деяких варіантах здійснення кожний R^4 незалежно вибраний із групи, що складається з F, метокси, етокси, метилу і етилу.

В деяких варіантах здійснення кожний R^4 незалежно вибраний із групи, що складається з F, метокси і метилу.

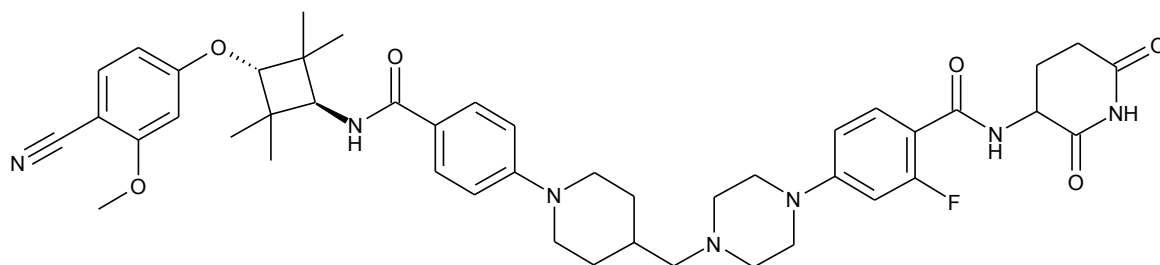
В деяких варіантах здійснення m дорівнює 0, 1 або 2.

В деяких варіантах здійснення m дорівнює 0.

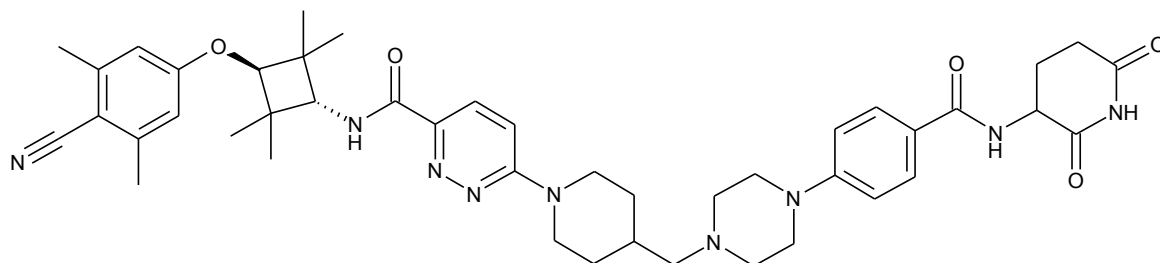
В деяких варіантах здійснення m дорівнює 1.

В деяких варіантах здійснення m дорівнює 2.

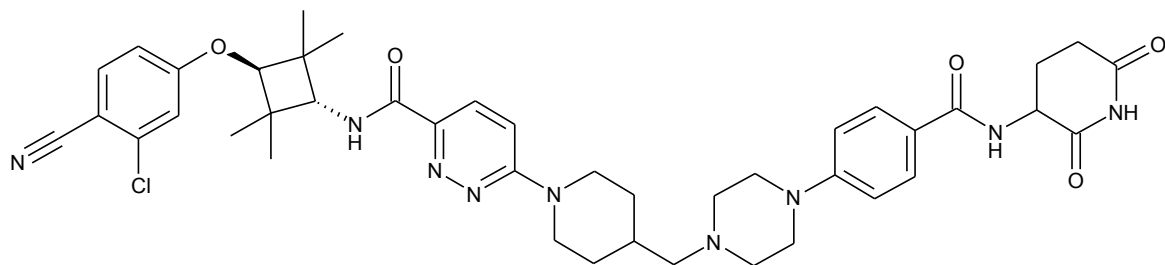
В одному аспекті в даному винаході представлена біфункціональна сполука, де сполука являє собою



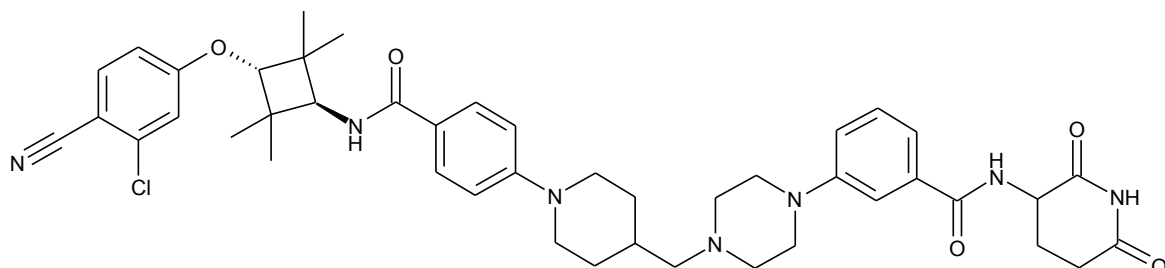
,



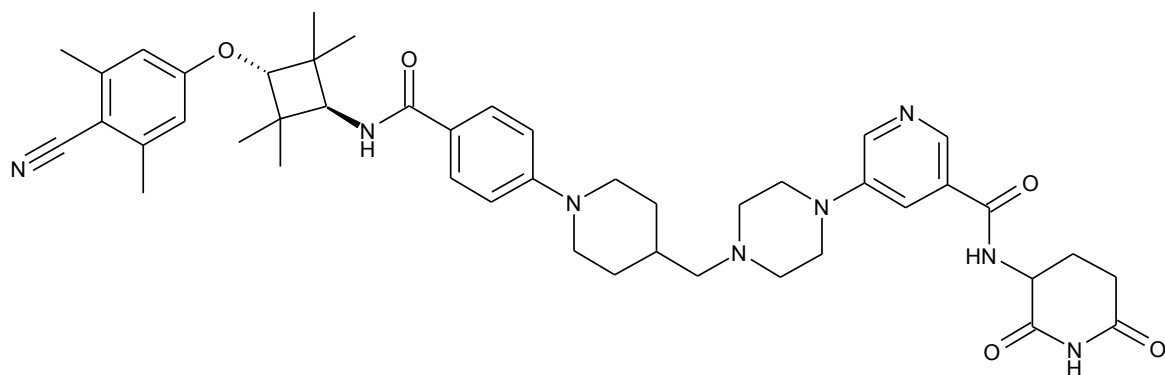
,



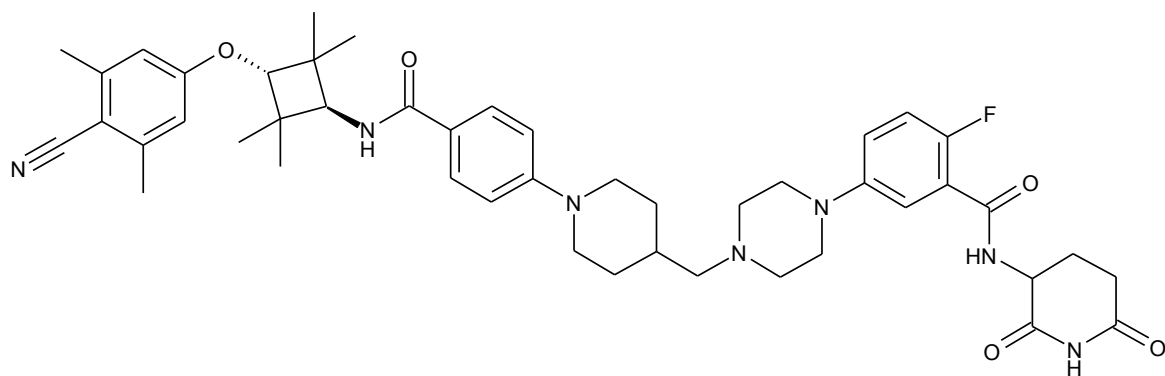
,



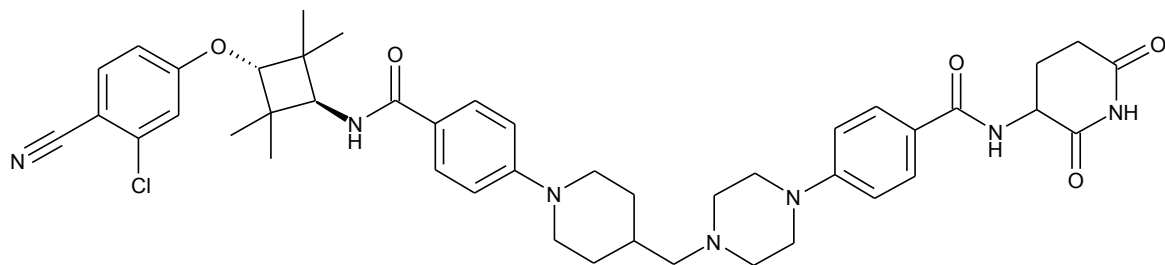
,



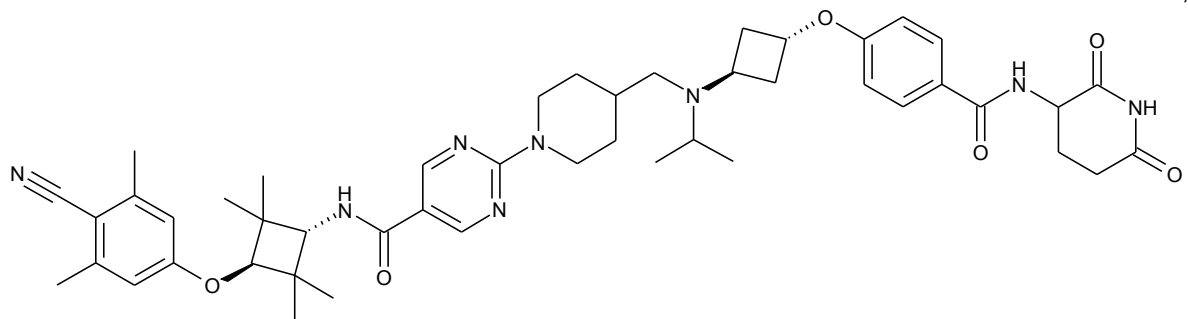
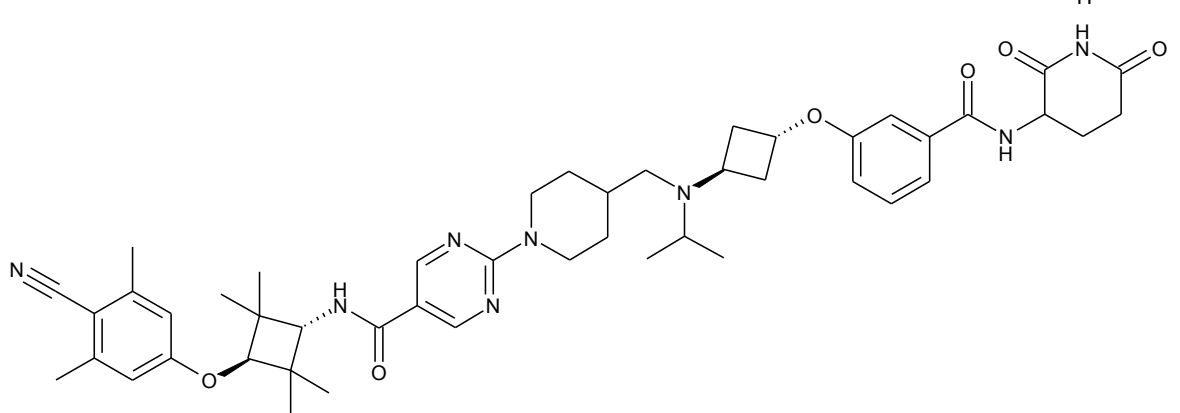
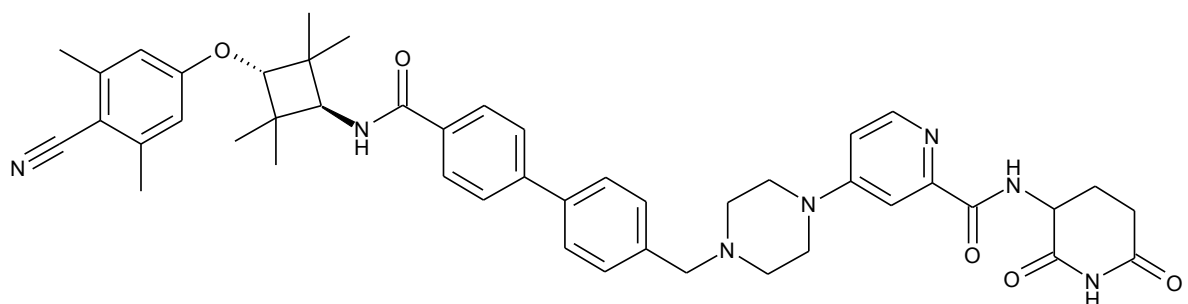
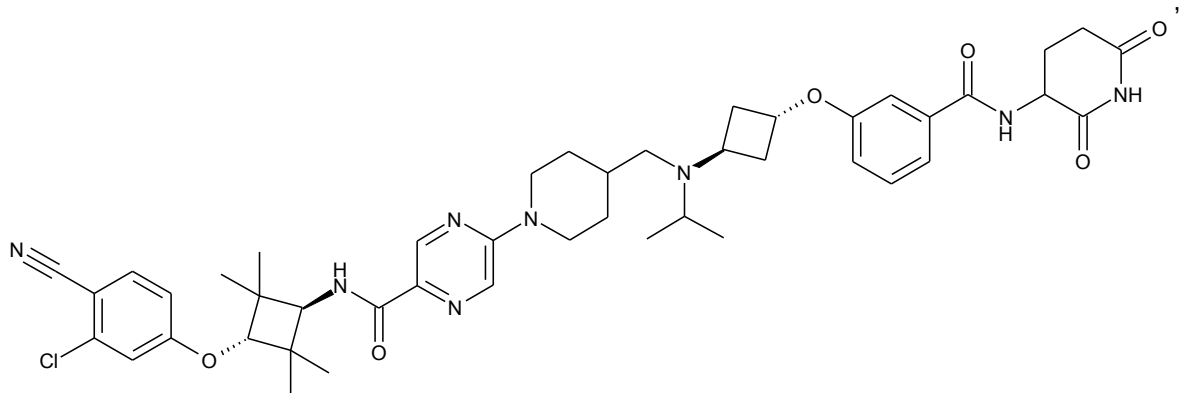
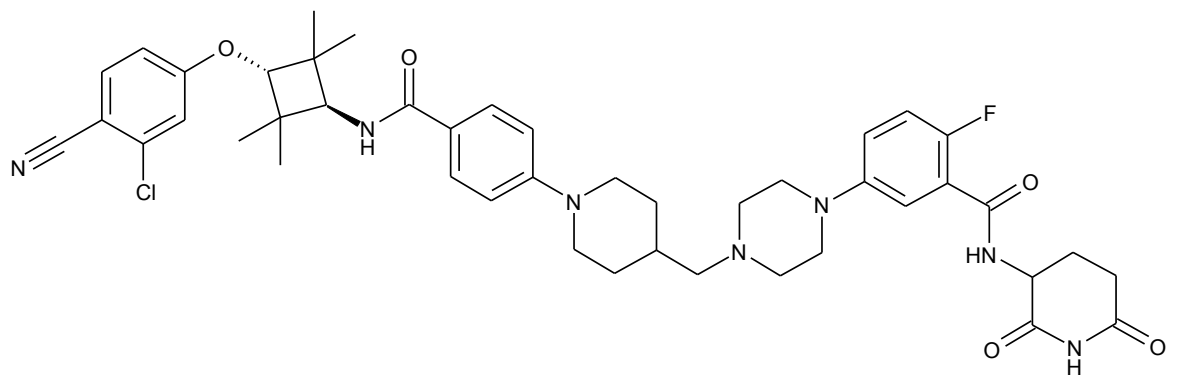
,

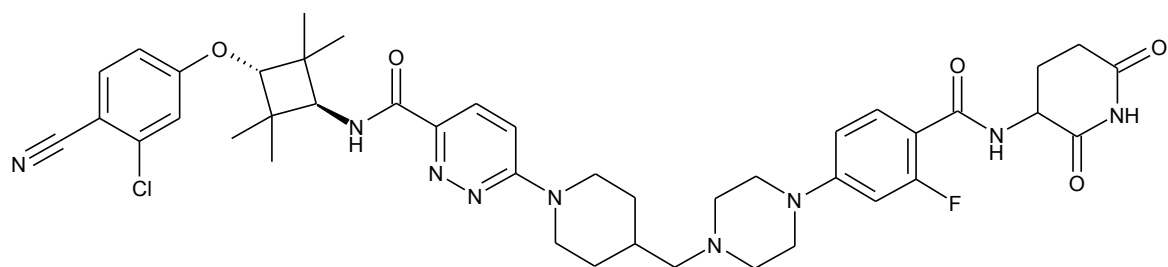
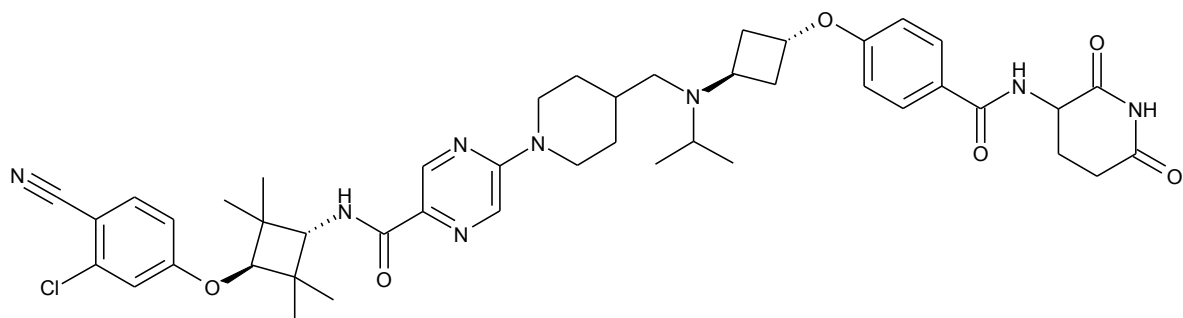
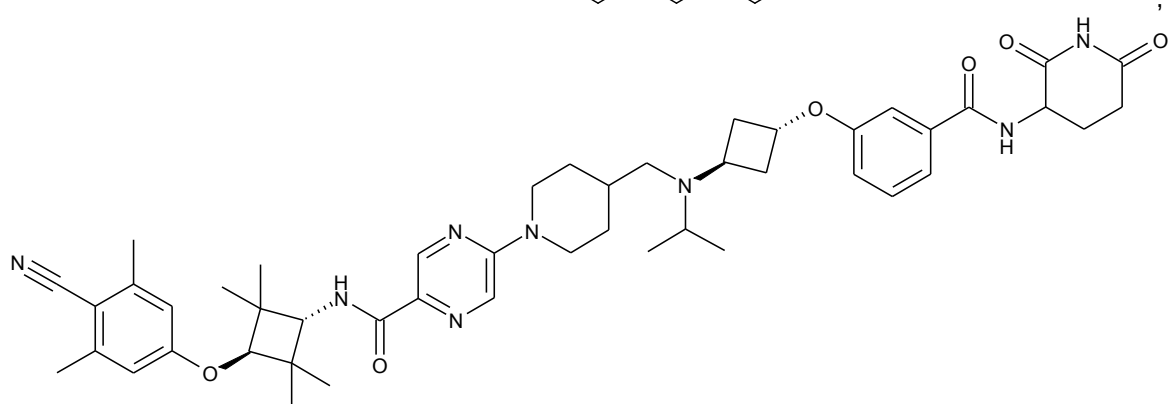
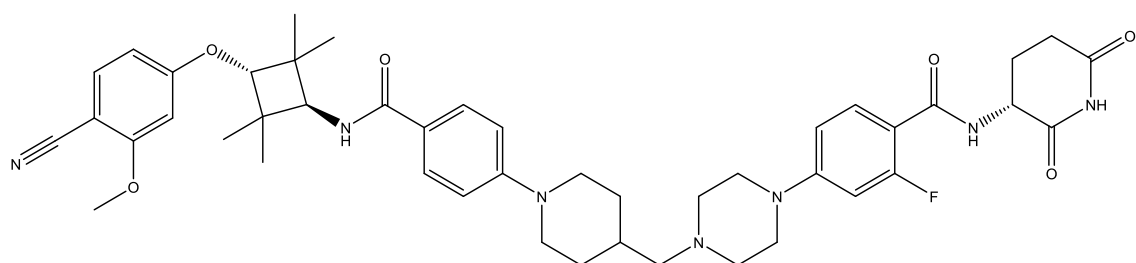
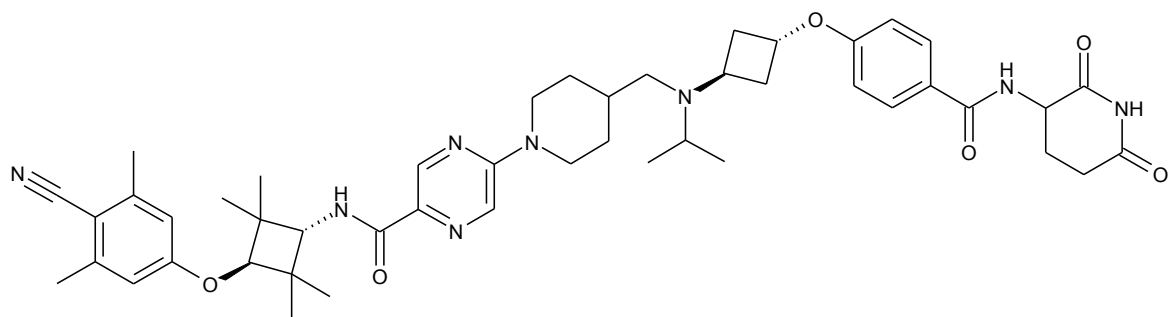


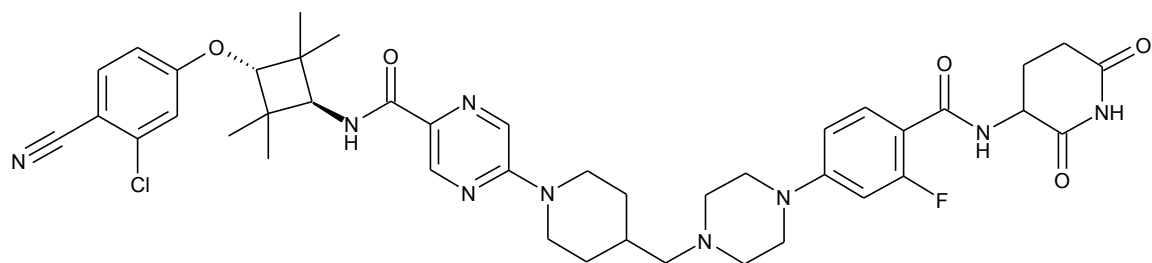
,



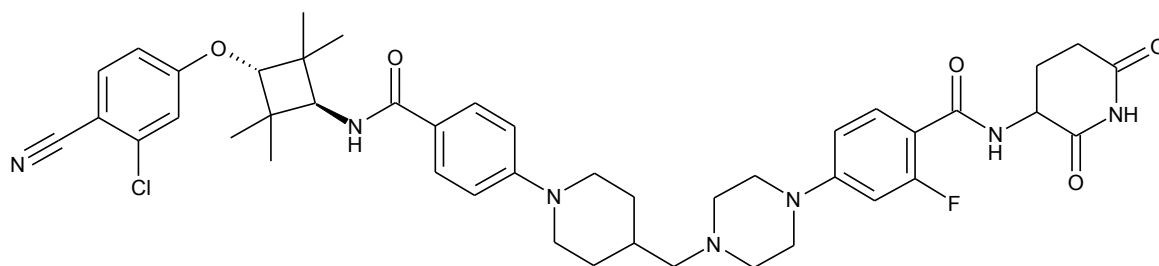
,



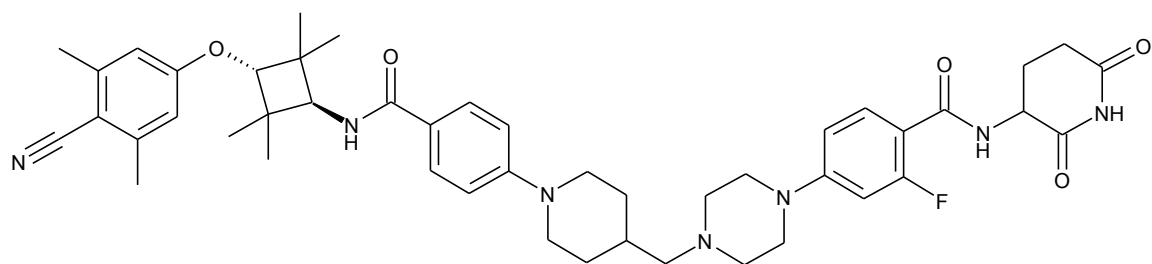




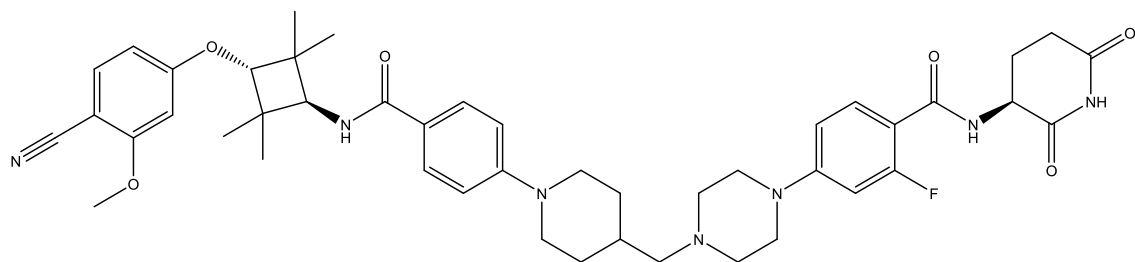
,



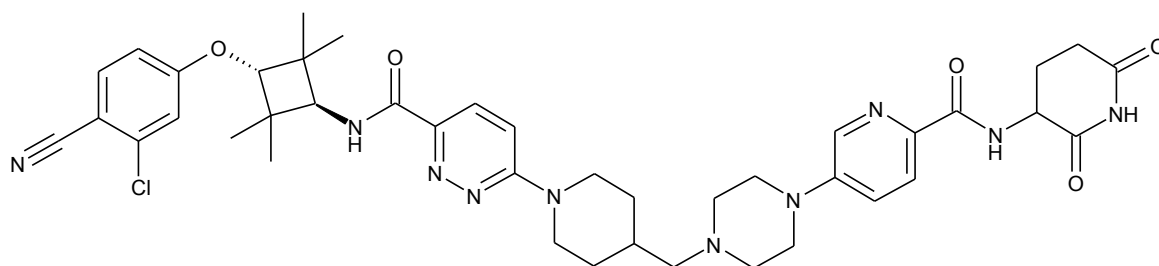
,



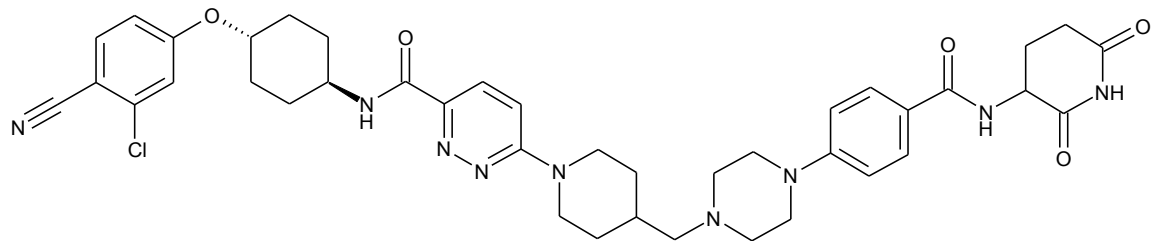
,



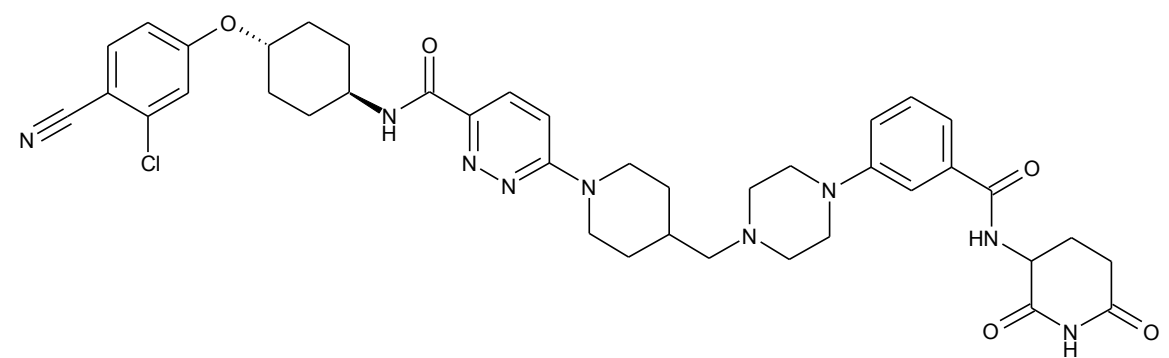
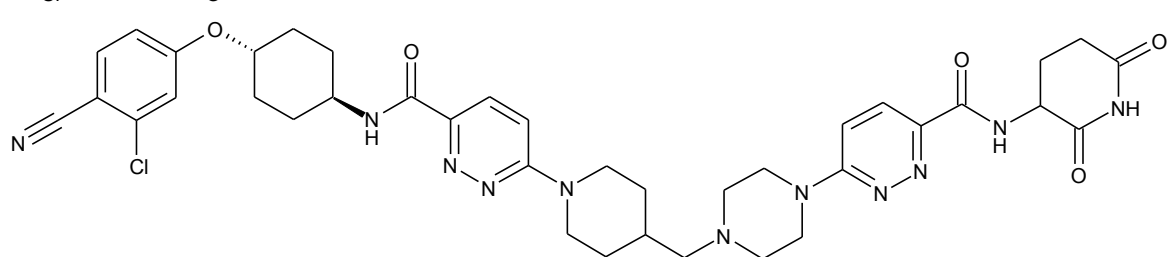
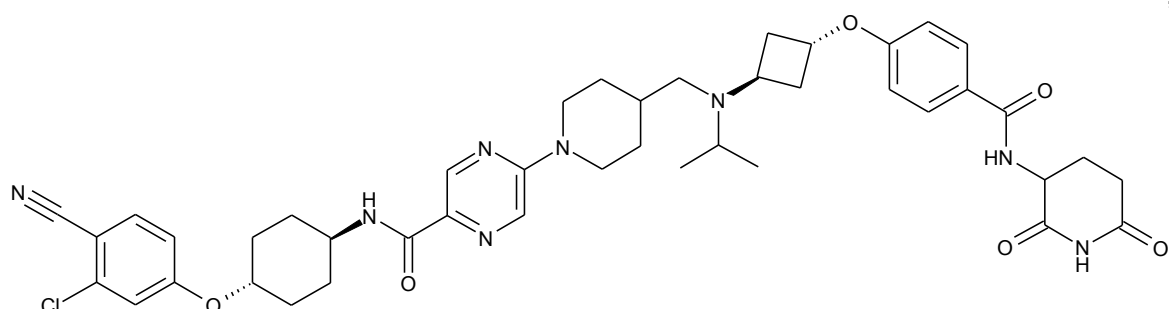
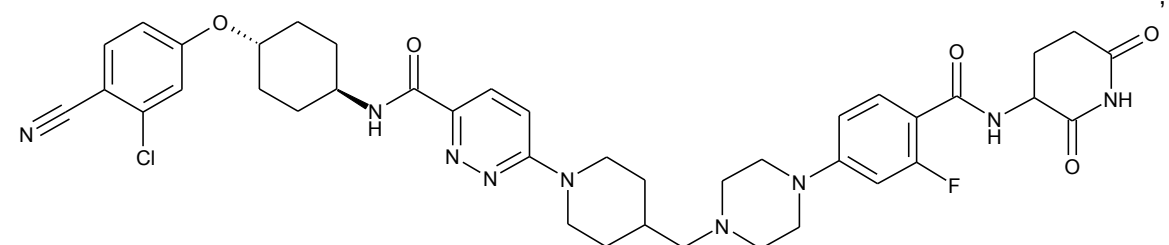
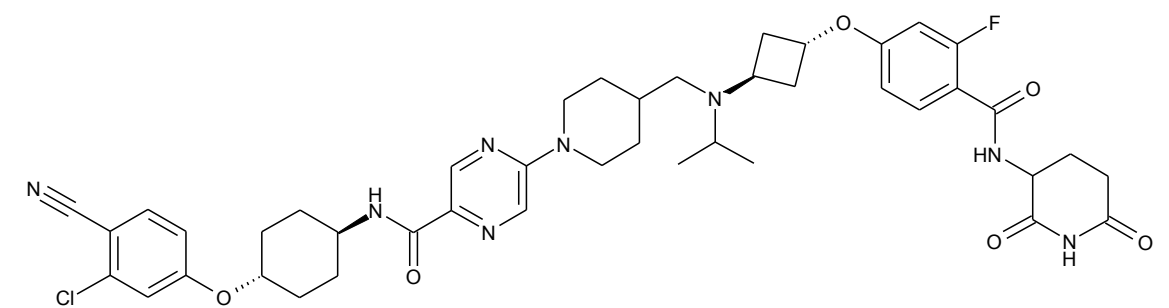
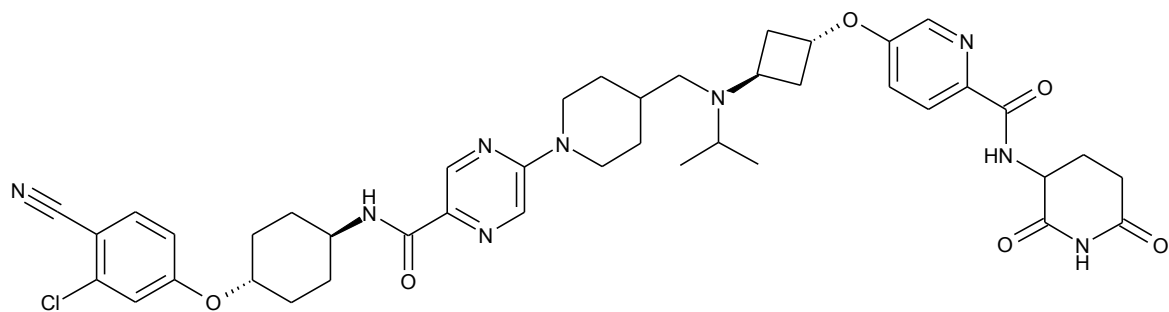
,

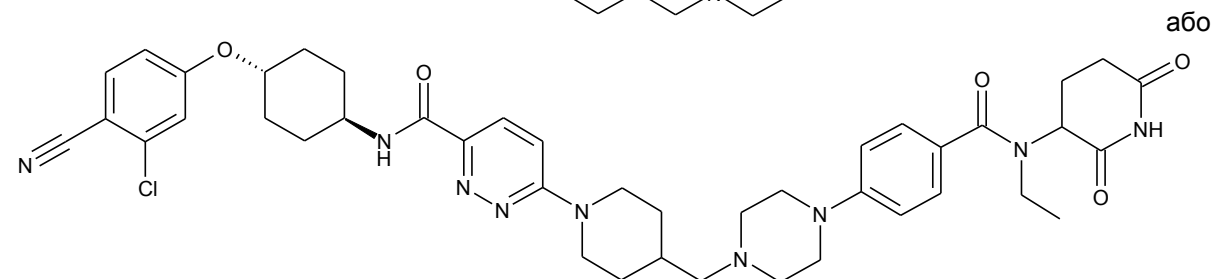
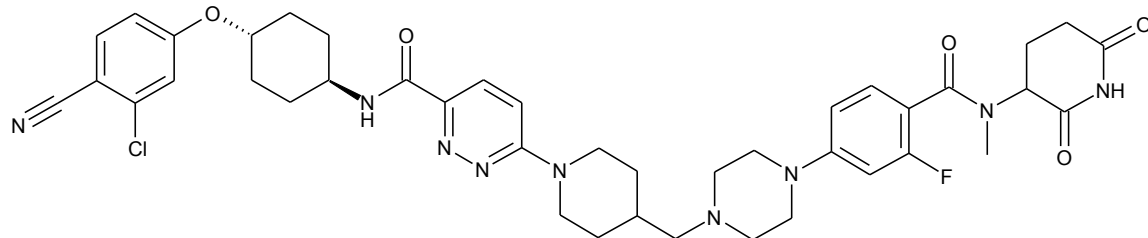
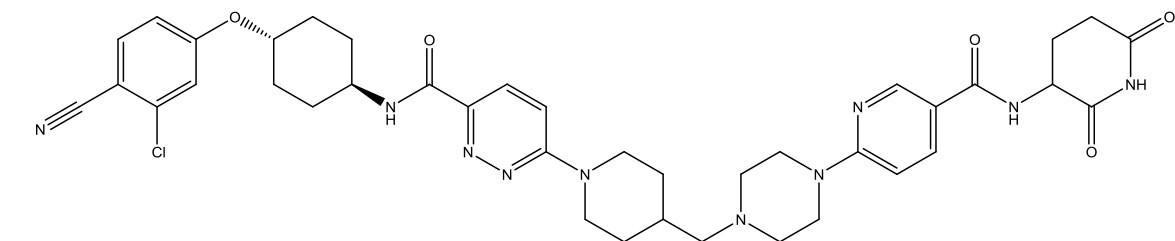


,



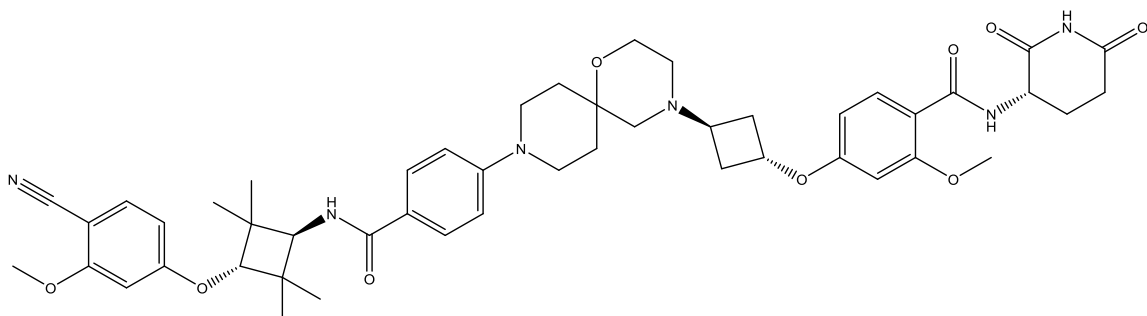
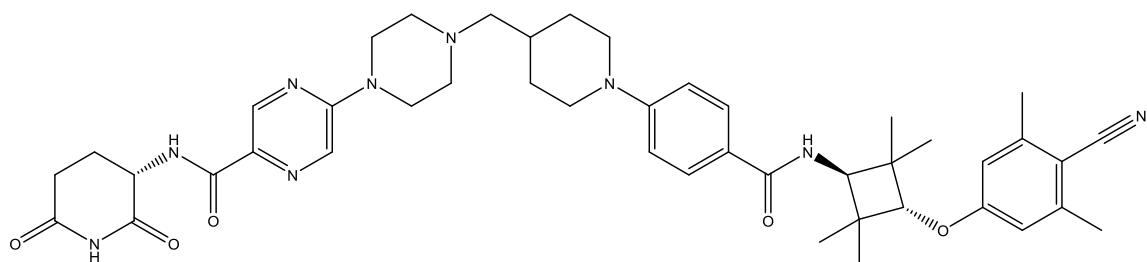
,

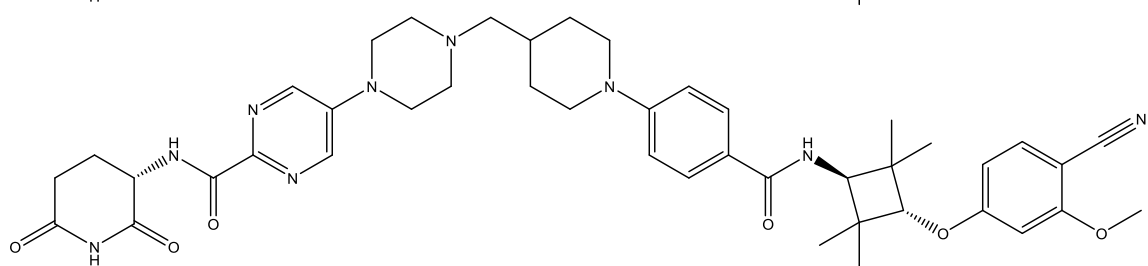
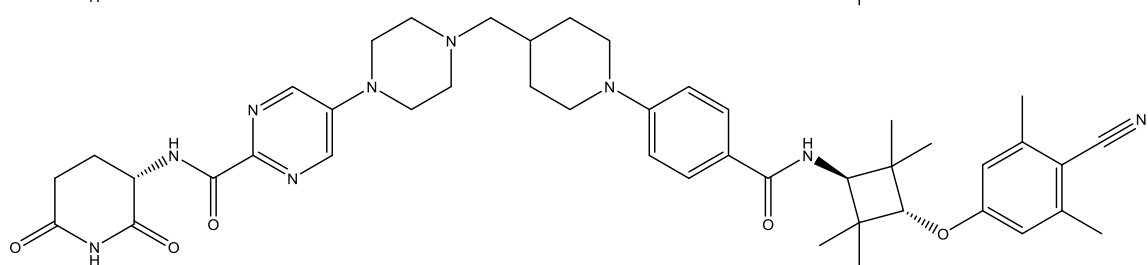
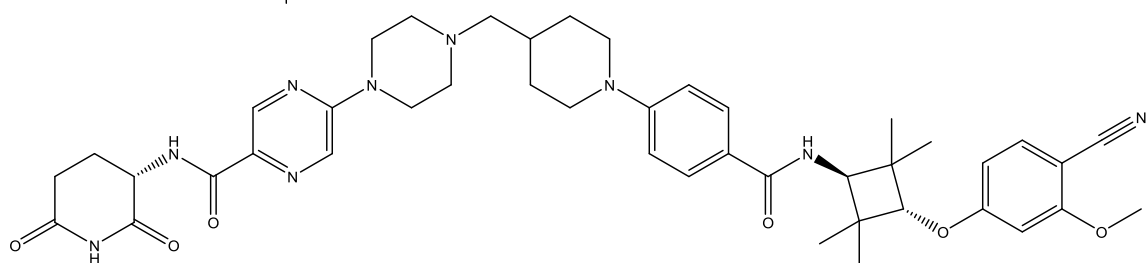
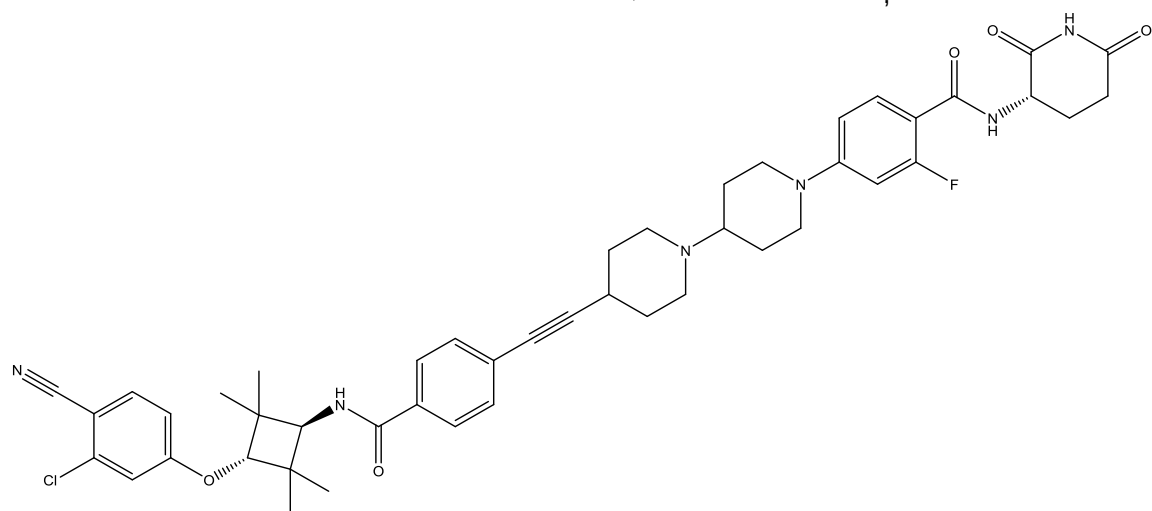
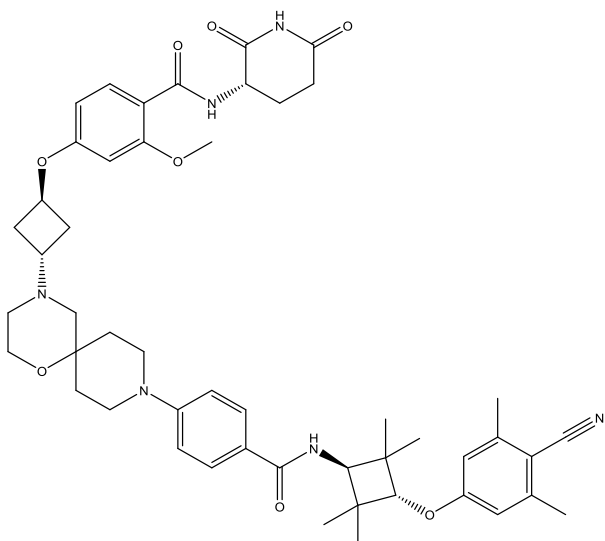


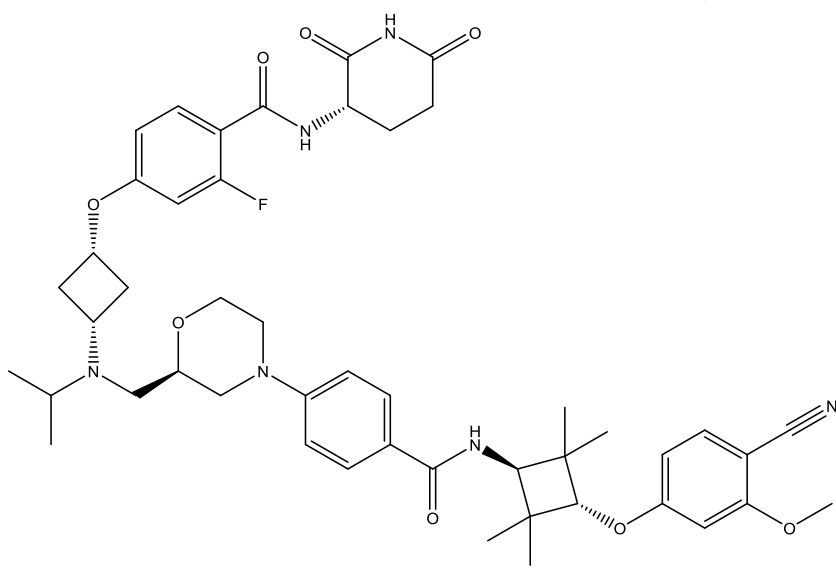
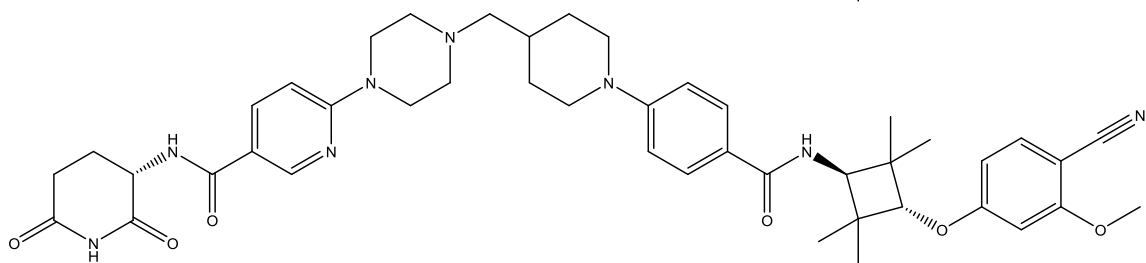
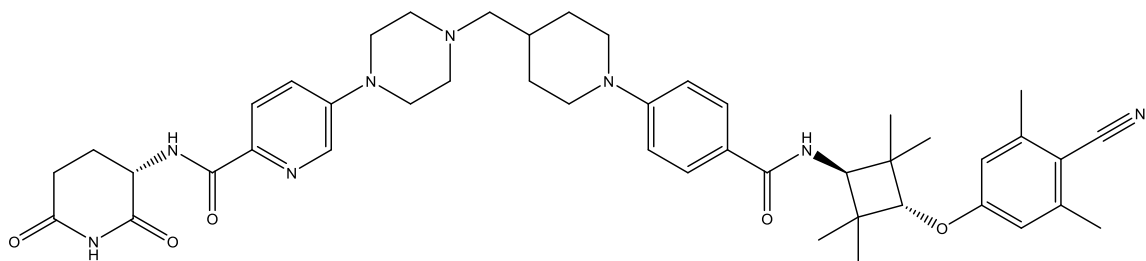
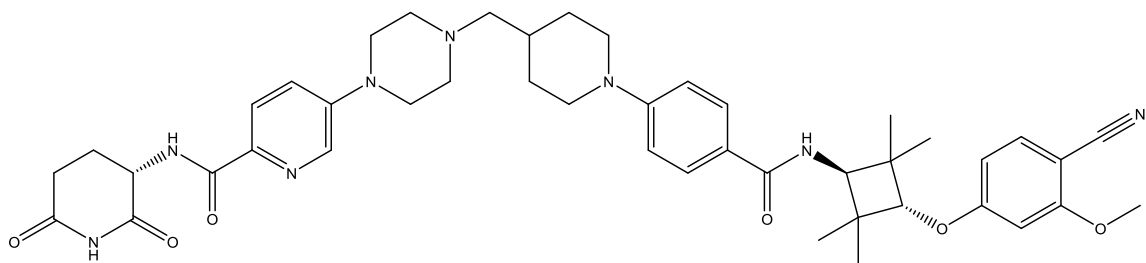


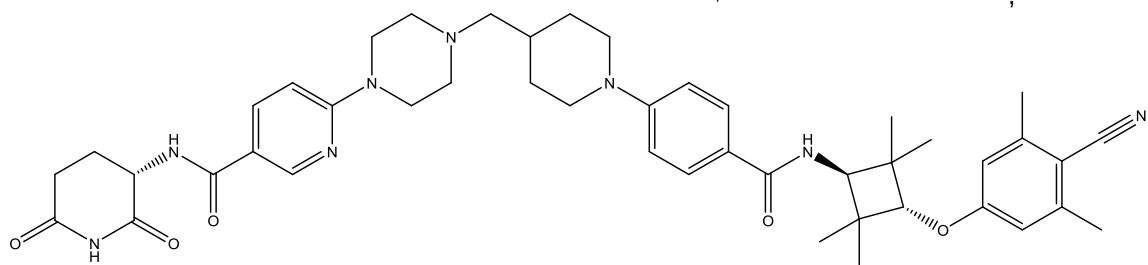
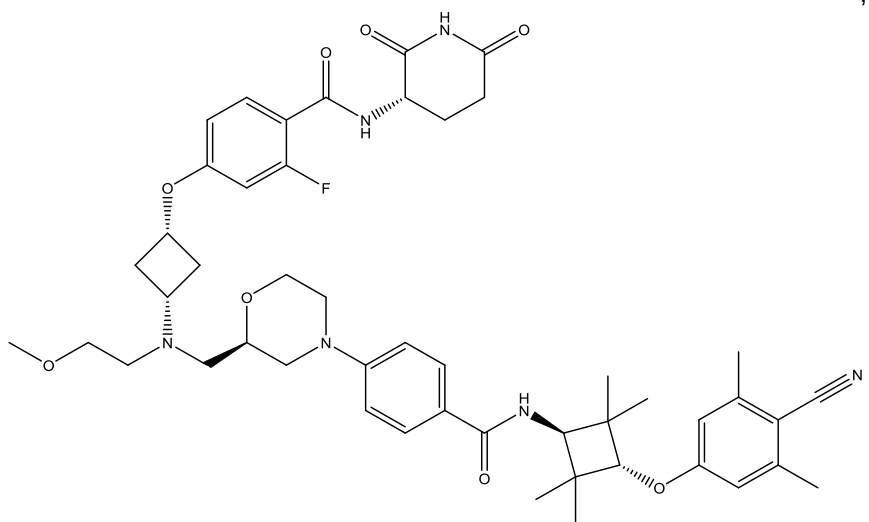
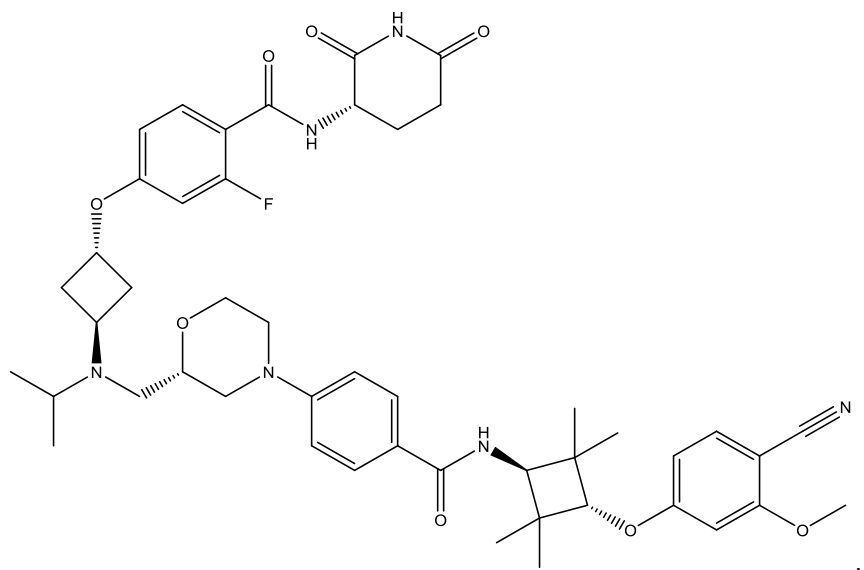
або фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер, стереоізомер або ізотопну похідну будь-якого з вищезазначених.

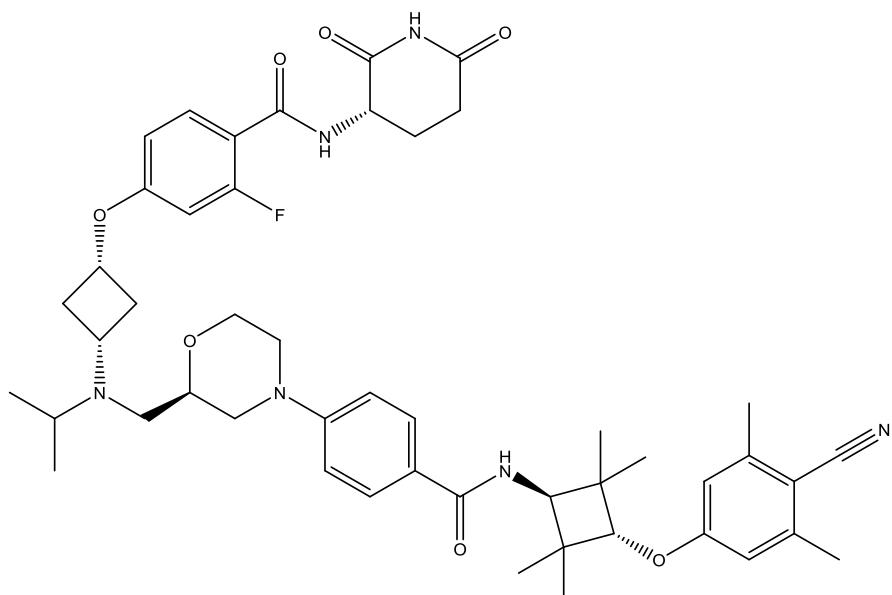
В одному аспекті в даному винаході представлена біфункціональна сполука, де сполука являє собою



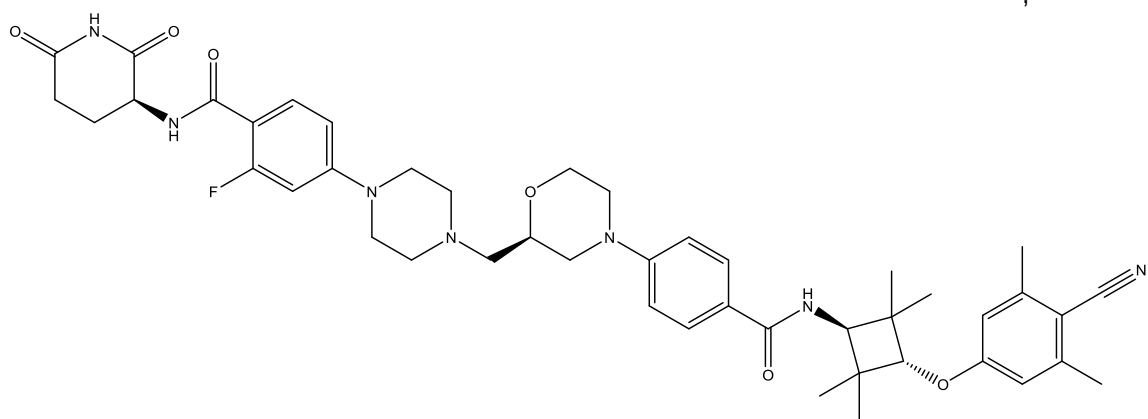




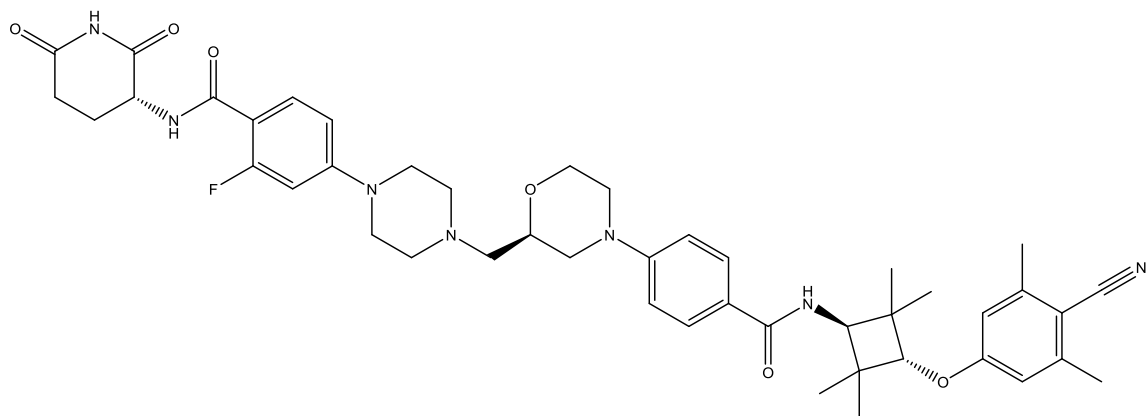




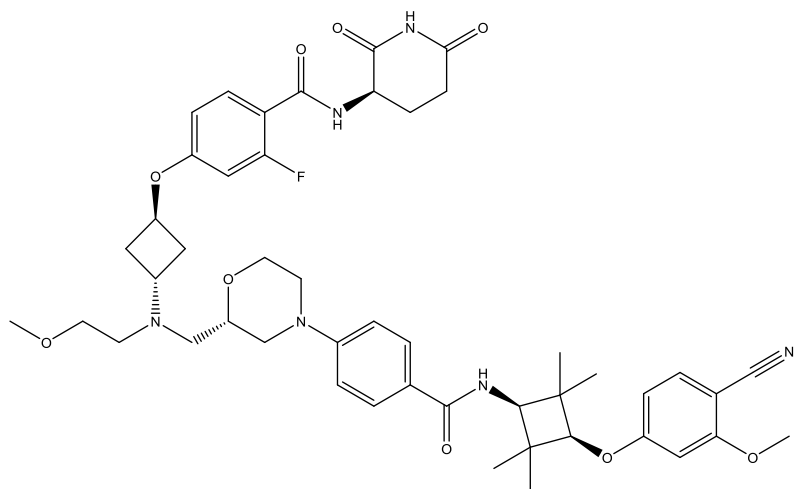
1



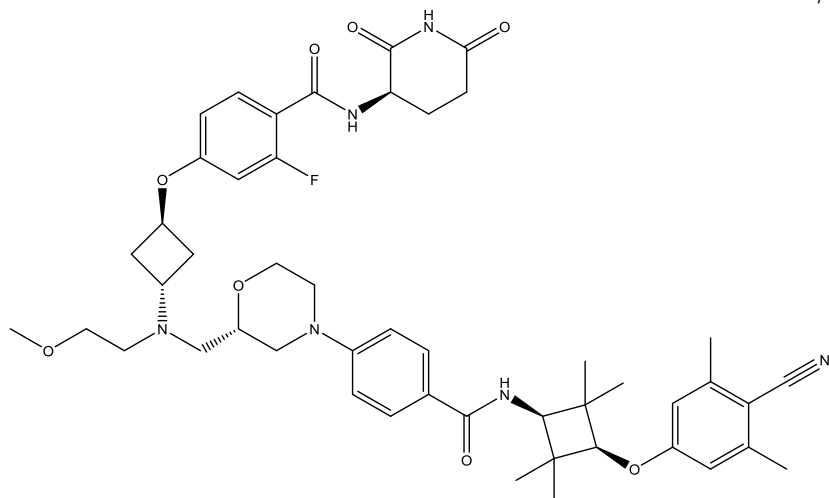
1



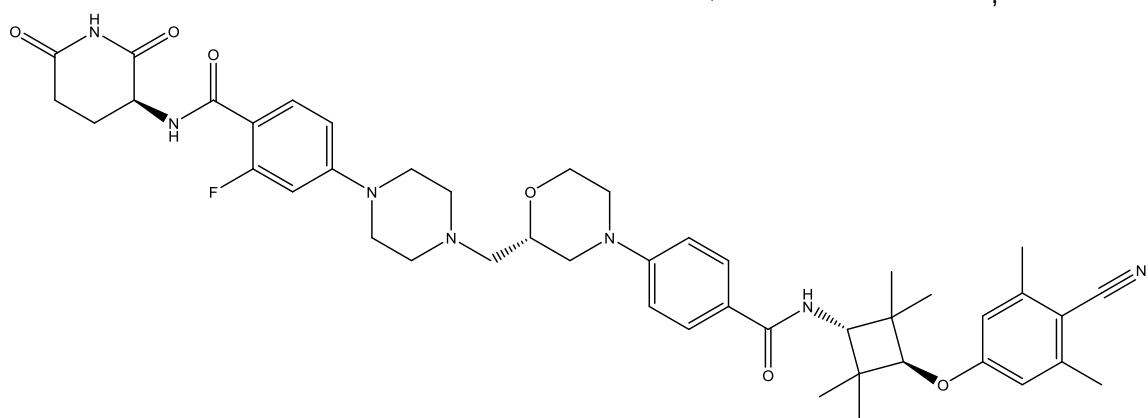
1



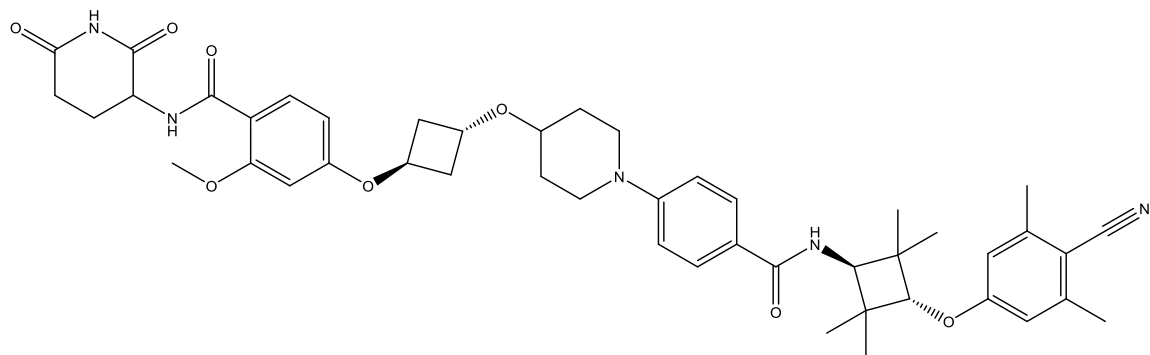
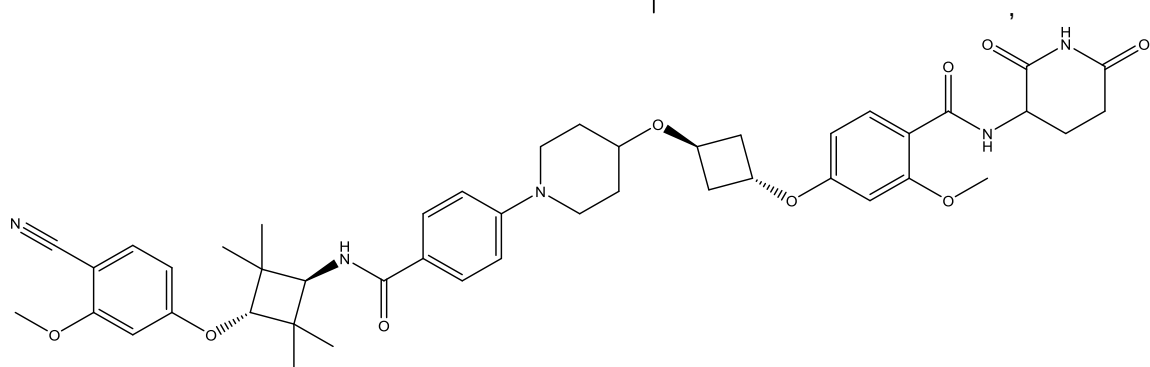
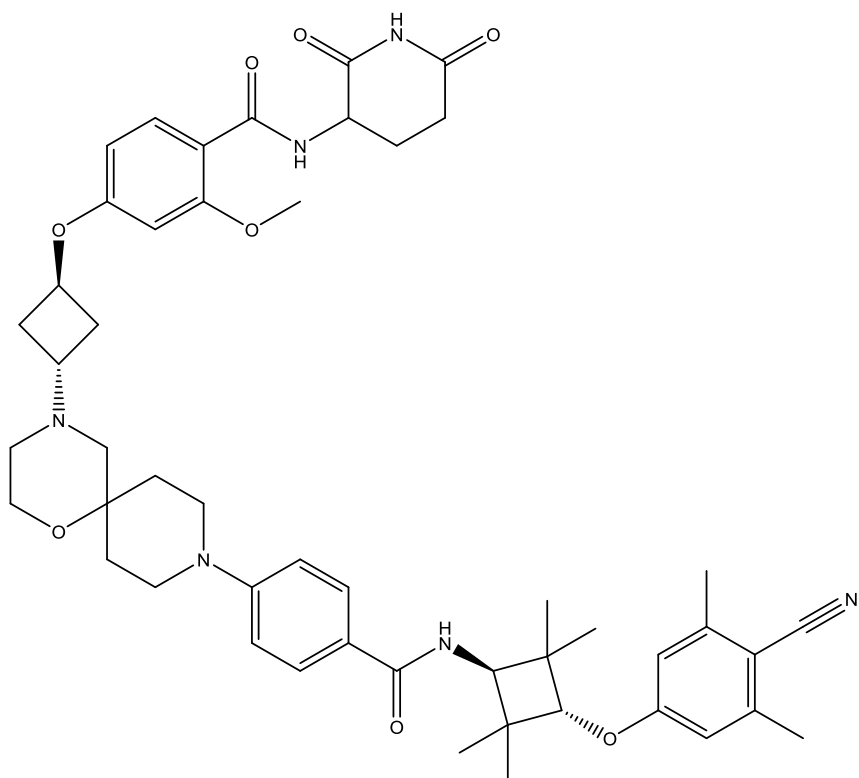
1

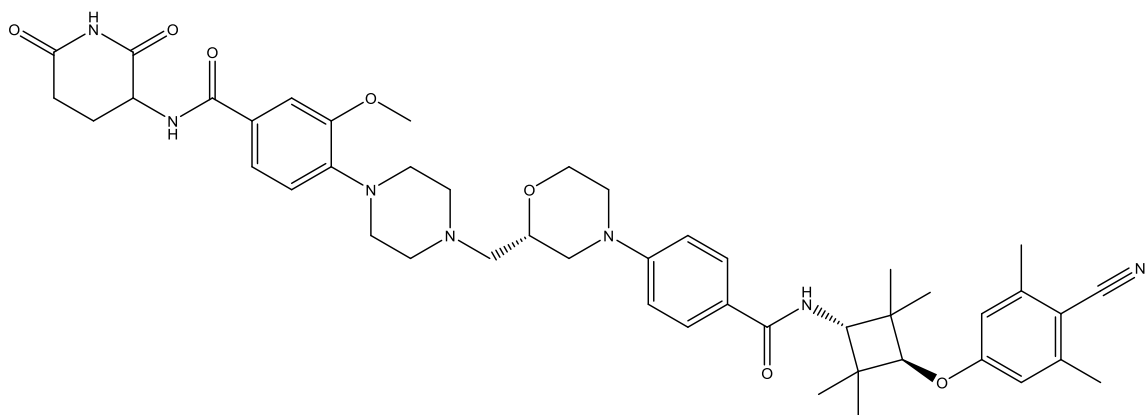


1

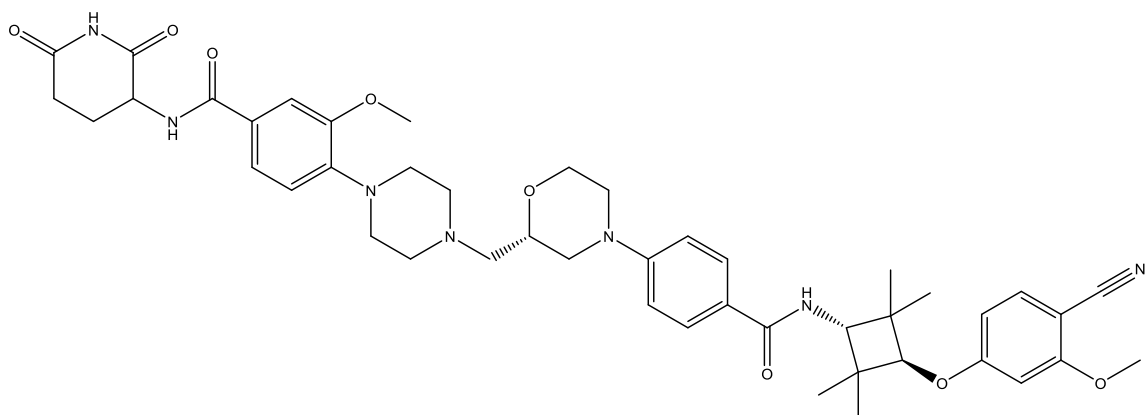


1

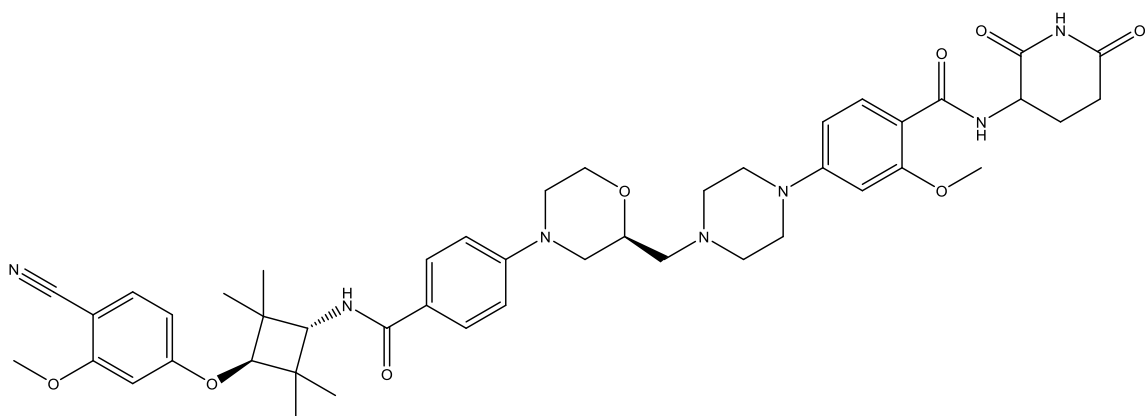




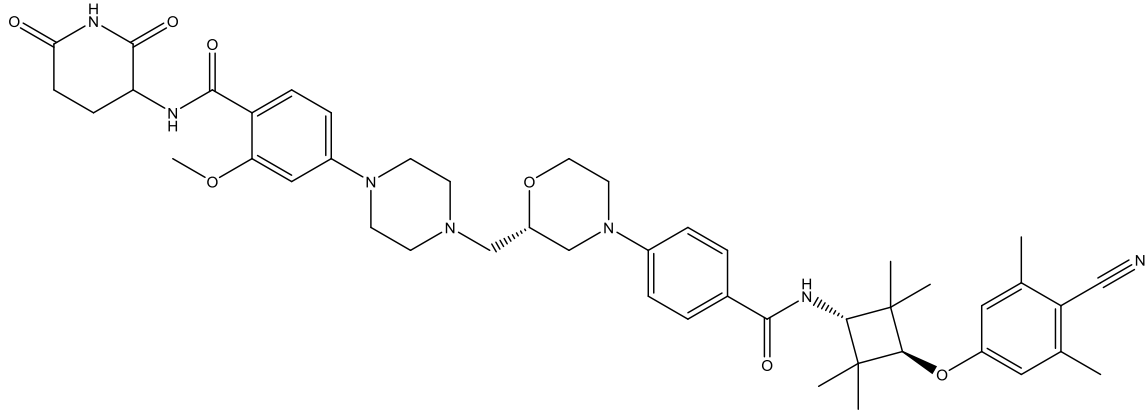
1



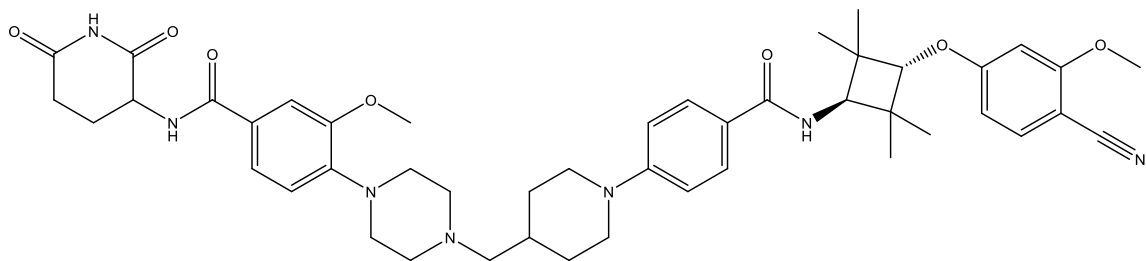
2



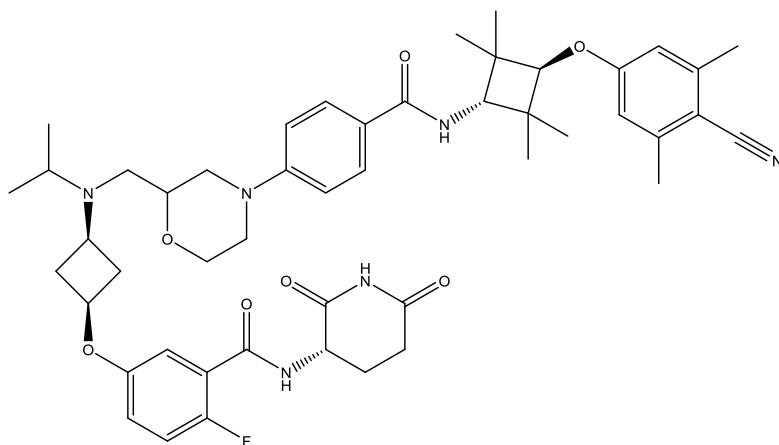
3



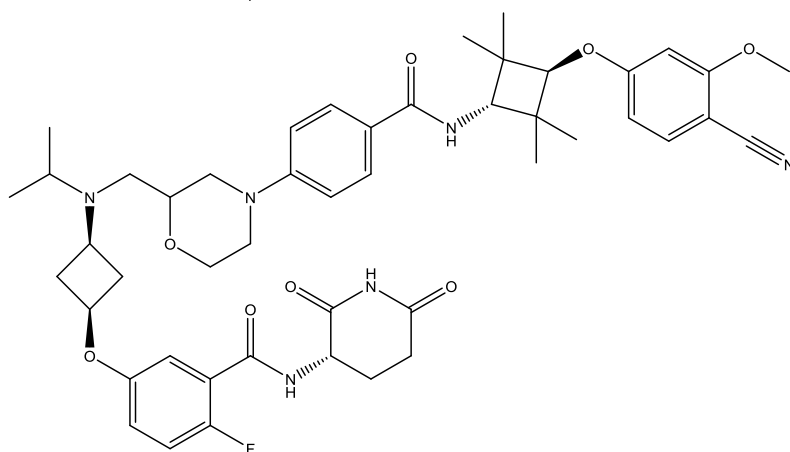
4



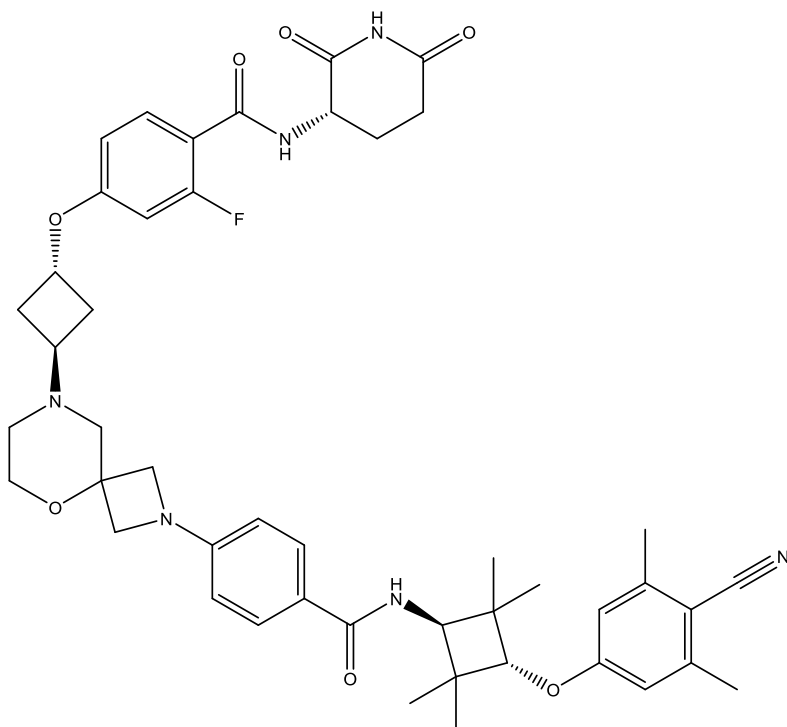
,



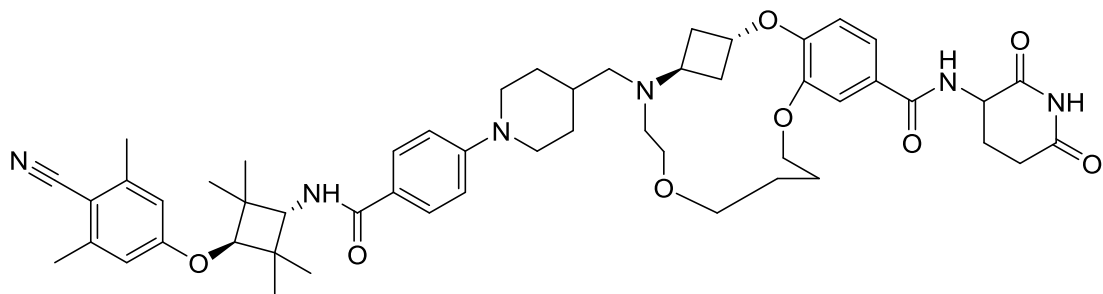
,



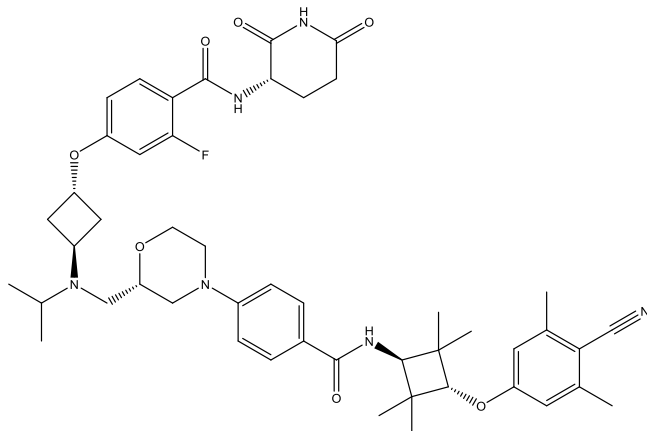
,



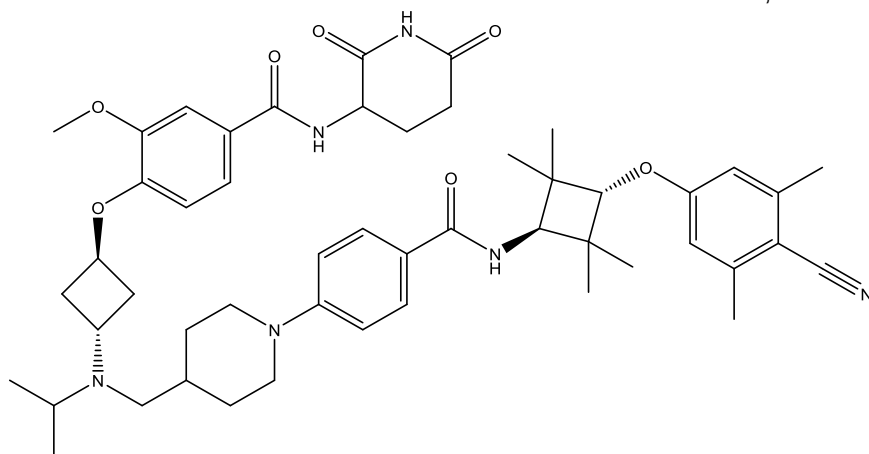
,



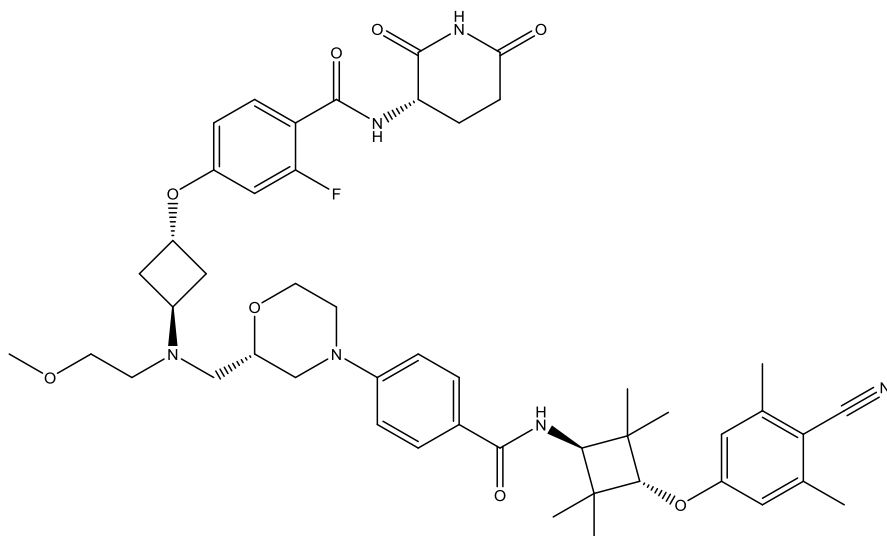
1



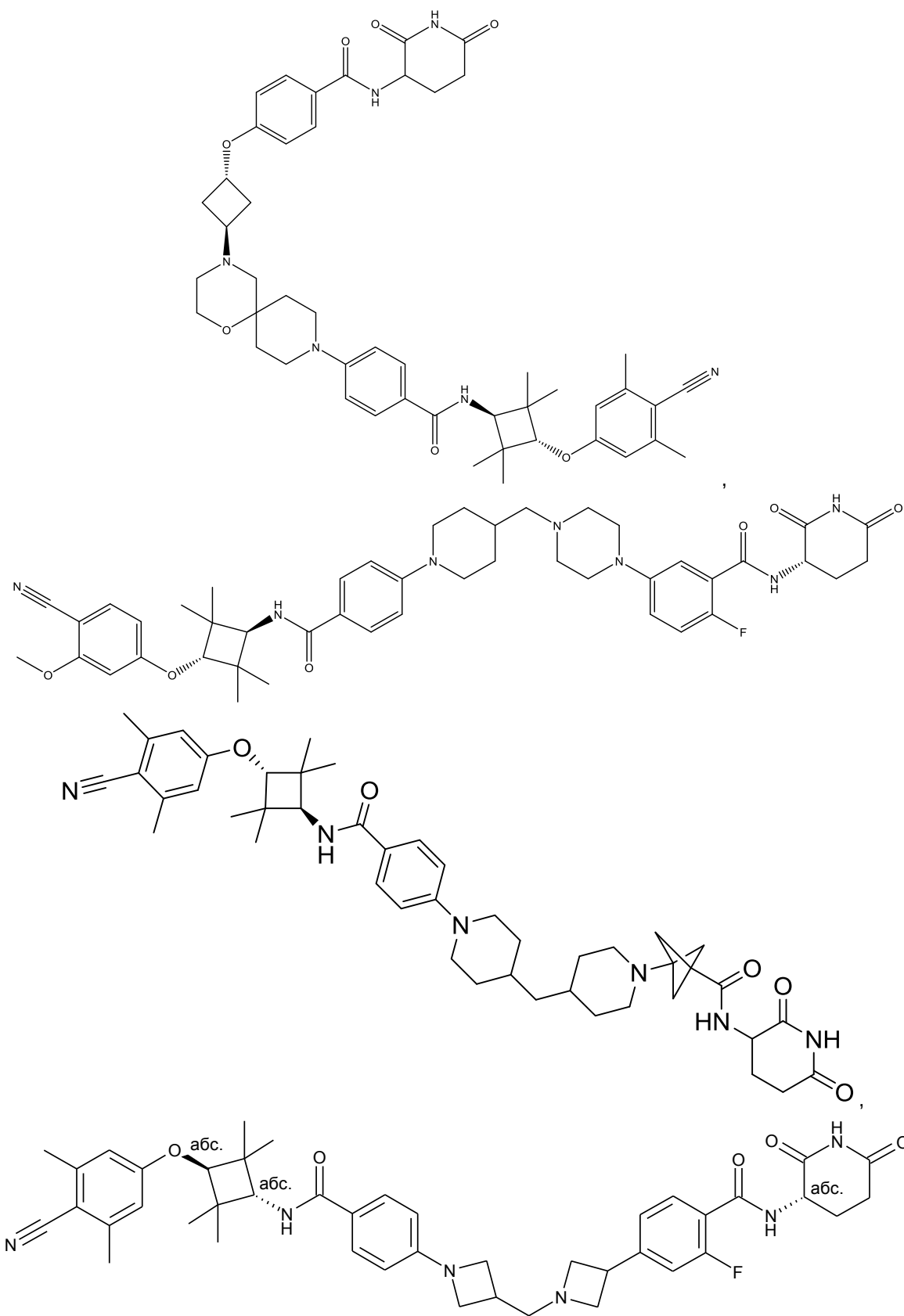
1

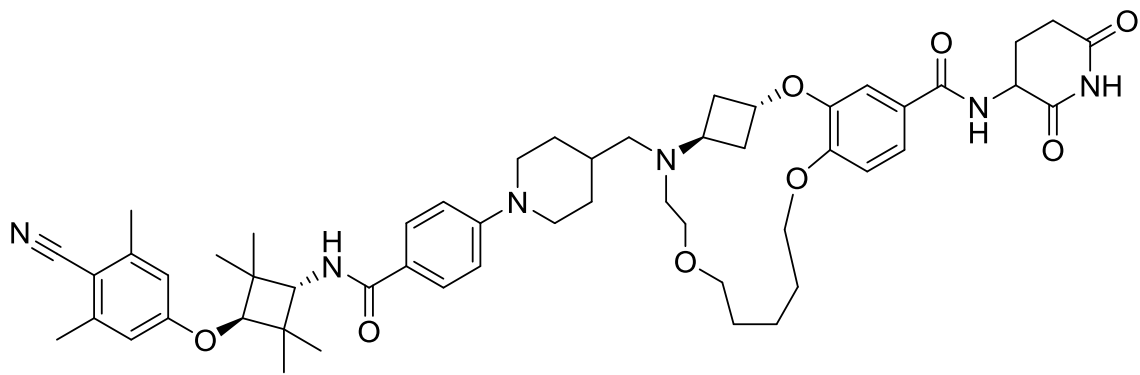


1

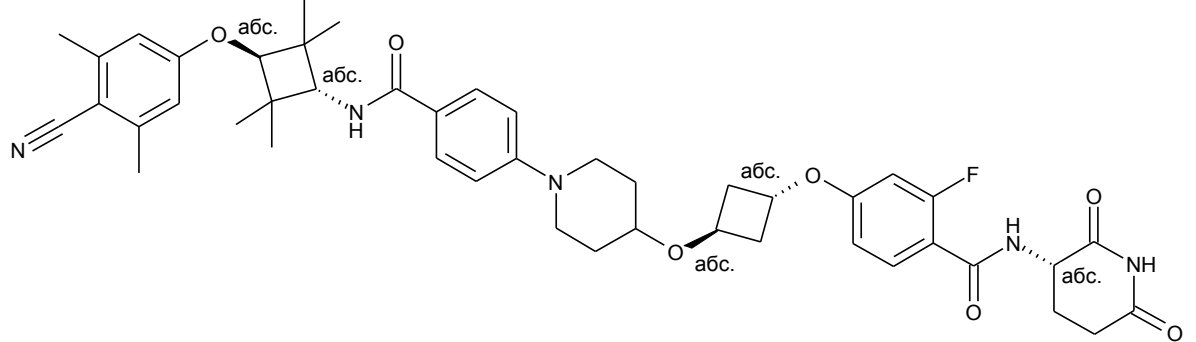


1

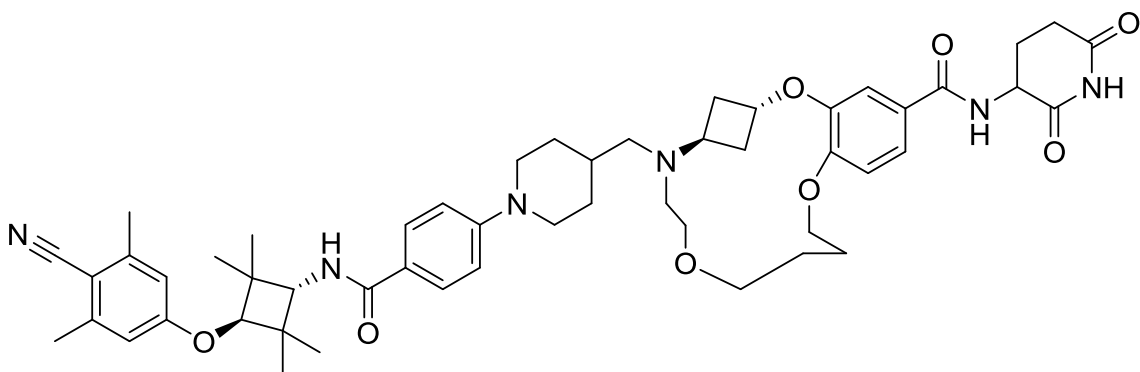




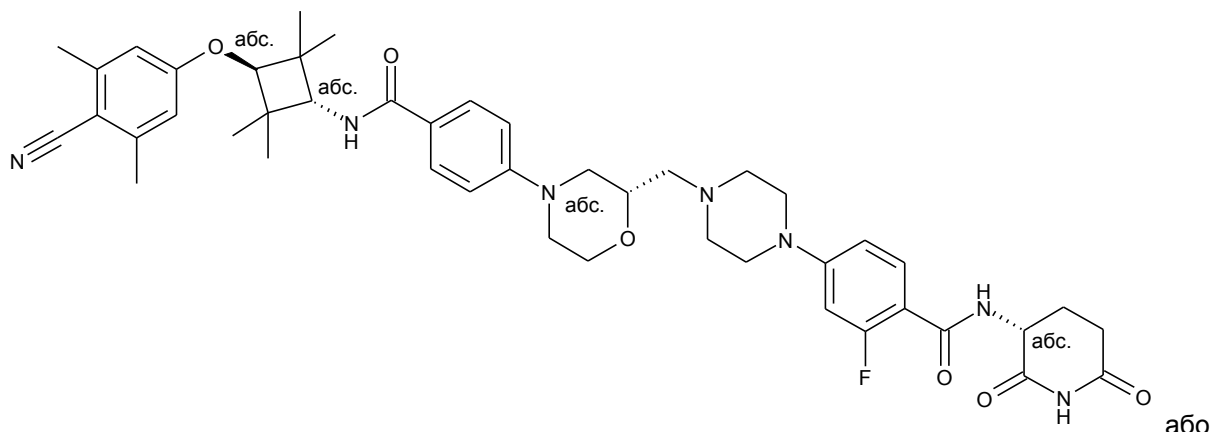
1



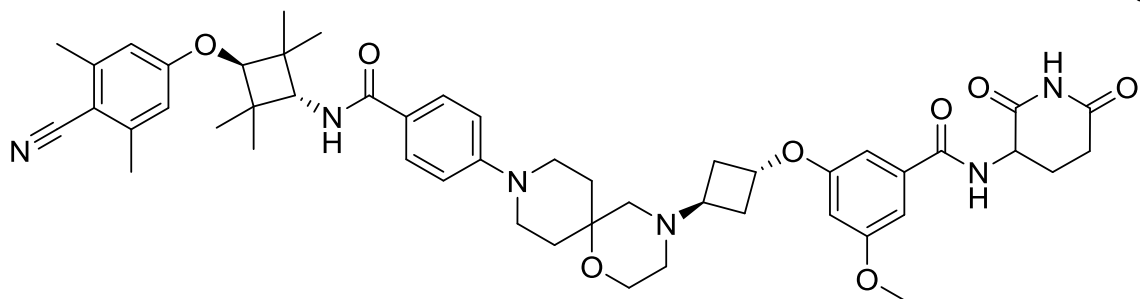
1



1



1



1

або фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер, стереоізомер або ізотопна похідна будь-якого з вищезазначених.

В одному варіанті здійснення в даній заявці представлена фармацевтична композиція, що містить біфункціональну сполуку, описану в даному документі, і одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин.

В одному варіанті здійснення композиція складена у вигляді таблетки і містить одне або більше з наступного: емульгатор; поверхнево-активна речовину; зв'язувальну речовину; розпушувач; речовину, що сприяє ковзанню; та змашувальний засіб.

В одному варіанті здійснення композиція додатково містить ефективну кількість щонайменше одного додаткового протиракового засобу.

В одному варіанті здійснення протираковий засіб являє собою естрамустин, доцетаксел, кетоконазол, гозерелін, гістрелін, трипторелін, бусерелін, ципротерон, флутамід, бікалутамід, нілутамід, памідронат або золедронат.

В одному варіанті здійснення в даній заявці представлений спосіб лікування раку передміхурової залози у суб'єкта, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості біфункціональної сполуки, описаної в даному документі, або терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, описаної в даному документі.

В одному варіанті здійснення терапевтично ефективну кількість біфункціональної сполуки вводять суб'єкту перорально.

В одному варіанті здійснення терапевтично ефективну кількість біфункціональної сполуки вводять суб'єкту один раз на день, два рази на день, три рази на день або чотири рази на день.

В одному варіанті здійснення терапевтично ефективну кількість біфункціональної сполуки вводять суб'єкту один раз на день.

В одному варіанті здійснення терапевтично ефективну кількість біфункціональної сполуки вводять суб'єкту за один раз або вводять у вигляді двох, трьох або чотирьох розділених доз.

В одному варіанті здійснення терапевтично ефективна кількість біфункціональної сполуки становить від приблизно 1 мг до приблизно 1000 мг.

В одному варіанті здійснення терапевтично ефективна кількість біфункціональної сполуки становить від приблизно 5 мг до приблизно 750 мг.

В одному варіанті здійснення терапевтично ефективна кількість біфункціональної сполуки становить від приблизно 10 мг до приблизно 500 мг.

В одному варіанті здійснення терапевтично ефективна кількість біфункціональної сполуки становить від приблизно 20 мг до приблизно 250 мг.

В одному варіанті здійснення під час введення суб'єкт знаходиться у стані не натще.

В одному варіанті здійснення під час введення суб'єкт знаходиться у стані натще.

В одному варіанті здійснення спосіб додатково включає введення ефективної кількості щонайменше одного додаткового протиракового засобу суб'єкту, який потребує цього.

В одному варіанті здійснення протираковий засіб являє собою абіратерон, естрамустин, доцетаксел, кетоконазол, гозерелін, гістрелін, трипторелін, бусерелін, ципротерон, флутамід, бікалутамід, нілутамід, памідронат або золедронат.

В одному варіанті здійснення у суб'єкта, який має рак передміхурової залози, наявна щонайменше одна соматична мутація AR, асоційована з пухлиною.

В одному варіанті здійснення рак передміхурової залози являє собою кастраційно-резистентний рак передміхурової залози.

В одному варіанті здійснення рак передміхурової залози являє собою метастатичний рак передміхурової залози.

В одному варіанті здійснення в даній заявці представлений спосіб лікування раку передміхурової залози у субгрупі суб'єктів, які мають рак передміхурової залози, що включає:

відбір суб'єкта, який має рак передміхурової залози, для лікування на основі біомаркерного статусу пухлини, асоційованої із соматичною AR, у суб'єкта і

введення терапевтично ефективної кількості біфункціональної сполуки формули (I) або фармацевтичної композиції, що містить ефективну кількість біфункціональної сполуки формули (I).

В одному варіанті здійснення біомаркерний статус пухлини, асоційованої із соматичною AR, у суб'єкта включає щонайменше одну соматичну мутацію AR, асоційовану з пухлиною.

В одному варіанті здійснення біомаркерний статус за AR у суб'єкта визначають за допомогою аналізу ctDNA, флуоресцентної гібридизації in situ, імуногістохімічного дослідження, ПЛР-аналізу або секвенування.

В одному варіанті здійснення біомаркерний статус за AR у суб'єкта визначають у зразку крові, одержаному від суб'єкта.

В одному варіанті здійснення біомаркерний статус за AR у суб'єкта визначають у зразку біопсії солідних утворень, одержаної з пухлини суб'єкта.

В одному варіанті здійснення рак передміхурової залози являє собою кастраційно-резистентний рак передміхурової залози.

В одному варіанті здійснення рак передміхурової залози являє собою метастатичний рак передміхурової залози.

В одному варіанті здійснення щонайменше одна соматична мутація AR, асоційована з пухлиною, вибрана із групи, що складається з L702H, M895V, M896V, T878A, F877L і H875Y.

Стислий опис графічних матеріалів

Супровідні графічні матеріали, які включені в опис і утворюють його частину, ілюструють декілька варіантів здійснення даного винаходу і разом з описом служать для пояснення ідей даного винаходу. Графічні матеріали призначені тільки для ілюстрації варіанта здійснення даного винаходу і не повинні тлумачитися як такі, що обмежують даний винахід. Додаткові об'єкти, ознаки та переваги даного винаходу стануть очевидними з наступного детального опису, розглянутого спільно з супровідними фігурами, що демонструють ілюстративні варіанти здійснення даного винаходу, в яких:

Фіг. 1A і 1B являють собою ілюстрацію загального принципу функції химерних сполук, що здійснюють спрямований вплив за допомогою протеолізу. На Фіг. 1A представлені ілюстративні химерні сполуки, що здійснюють спрямований вплив за допомогою протеолізу, що містять фрагмент, який спрямовано впливає на білок, (PTM; заштрихований прямокутник темного кольору), фрагмент, що зв'язується з цереблон-вмісною убіквітинлігазою, (CLM; незаштрихований трикутник) і лінкерний фрагмент (чорна лінія), зв'язувальний або такий, що приєднує PTM до CLM. На Фіг. 1B проілюстроване функціональне застосування химерних сполук, що здійснюють спрямований вплив за допомогою протеолізу, як описано в даному документі. Коротко, CLM розпізнає і зв'язується з цереблоном, убіквітинлігазою E3, і PTM зв'язує і рекрутує внутрішньоклітинний білок-мішень, приводячи його в безпосередню близькість з цереблон-вмісною убіквітинлігазою E3. Як правило, цереблон-вмісна убіквітинлігаза E3 утворює комплекс з білком, що кон'югує убіквітин E2, і або окремо, або за допомогою E2 білка каталізує прикріплення убіквітину (темні кола) до лізину на білку-мішені за допомогою ізопептидного зв'язку. На поліубіквітинований білок (крайній справа) потім спрямовано впливають з метою руйнування за допомогою протеосомального механізму клітини.

Фіг. 2 являє собою схему, що зображує синтез сполуки № 4.

Фіг. 3 являє собою схему, що зображує синтез сполуки № 9.

Фіг. 4 являє собою схему, що зображує синтез сполуки № 17.

Докладний опис

Визначення

Всі посилання на амінокислотні мутації в андрогеновому рецепторі пронумеровані відносно SEQ ID NO: 1, який представлений цим.

Термін «убіквітинлігаза» стосується сімейства білків, які полегшують перенесення убіквітину до конкретного субстратного білка, здійснюючи спрямований вплив на субстратний білок з метою його руйнування. Наприклад, цереблон є білком убіквітинлігазою E3, який окремо або в комбінації з білком, що кон'югує убіквітин E2 ферментом зумовлює приєднання убіквітину до лізину на білку-мішені та в подальшому здійснює націлювання конкретних білкових субстратів для руйнування за допомогою протеасоми. У такий спосіб, убіквітинлігаза E3 окремо або у комплексі з ферментом, що кон'югує убіквітин E2, відповідає за перенесення убіквітину до білків-мішеней. У цілому, убіквітинлігаза залучена в поліубіквітинування так, що другий убіквітин приєднується до першого, третій приєднується до іншого тощо. За допомогою поліубіквітинування білки мітяться для деградації за допомогою протеасоми. Однак існують деякі явища убіквітинування, які обмежені моноубіквітинуванням, за якого до молекули субстрату убіквітинлігазою додається тільки один убіквітин. Моноубіквітиновані білки не є мішенями для протеасоми для руйнування, але замість цього їхнє розташування в клітині або функція можуть бути змінені, наприклад, за допомогою зв'язування інших білків, які містять домени, здатні до зв'язування убіквітину. Додатково ускладнює завдання те, що E3 здатен цілеспрямовано впливати на різні лізини в убіквітині з утворенням ланцюгів. Найбільш поширений лізин являє собою Lys48 в ланцюзі убіквітину. Даний лізин використовується для утворення поліубіквітину, який розпізнається протеасомою.

Застосовуваний в даному документі термін «сполука», «біфункціональна сполука» або «сполука за даним винаходом», застосовувані в даному документі, стосується сполук, що розкриті за допомогою структури в наступних таблицях і прикладах.

Під терміном «заміщений» або «необов'язково заміщений» слід розуміти незалежно (тобто якщо зустрічається більше одного замісника, кожний замісник є незалежним від іншого замісника) один або більше замісників (незалежно не більше п'яти замісників, переважно не більше трьох замісників, часто 1 або 2 замісники за фрагмента в сполуці згідно з даним винаходом, і може включати замісники, які самі можуть бути додатково заміщені) у положенні атома вуглецю (або азоту) у будь-якому місці в молекулі у відповідному контексті, і включає як замісники гідроксил, тіол, карбоксил, ціан ($C\equiv N$), нітро (NO_2), галоген (переважно, 1, 2 або 3 галогени, особливо за алкілу, особливо метильної групи, такої як, трифторметил), алкільна група (переважно, C_1 - C_{10} , більш переважно, C_1 - C_6), арил (особливо феніл

і заміщений феніл, наприклад, бензил або бензоїл), алкоксигрупа (переважно, C₁-C₆алкіл або арил, у тому числі феніл і заміщений феніл), тіоетер (C₁-C₆алкіл або арил), ацил (переважно, C₁-C₆ацил), естер або тіоестер (переважно, C₁-C₆алкіл або арил), у тому числі алкіленовий естер (у такий спосіб, що приєднання відбувається за алкіленовою групою, а не за естерною функціональною групою, яка є переважно заміщеною C₁-C₆алкільною або арильною групою), переважно, C₁-C₆алкіл або арил, галоген (переважно, F або Cl), амін (у тому числі п'яти- або шести-членний циклічний алкіленовий амін, що додатково включає C₁-C₆алкіламін або C₁-C₆діалкіламін, при цьому алкільні групи можуть бути заміщені однією або двома гідроксильними групами) або необов'язково заміщена група -N(Co-C₆алкіл)C(O)(O-C₁-C₆алкіл) (яка може бути необов'язково заміщена поліетиленгліколевим ланцюгом, з яким додатково зв'язана алкільна група, що містить один атом галогену, переважно замісник, що являє собою атом хлору), гідразин, амід, переважно заміщений однією або двома C₁-C₆алкільними групами (у тому числі карбоксамід, який необов'язково заміщений однією або двома C₁-C₆алкільними групами), алканол (переважно, C₁-C₆алкіл або арил) або алканова кислота (переважно, C₁-C₆алкіл або арил). Замісники згідно з даним винаходом можуть включати, наприклад, групи -SiR₁R₂R₃, де кожний з R₁ і R₂ описаний далі в даному документі, і R₃ являє собою H або C₁-C₆алкільну групу, переважно R₁, R₂, R₃ в даному контексті являють собою C₁-C₃алкільну групу (у тому числі ізопропілову або трет-бутильну групу). Кожна з вищеописаних груп може бути безпосередньо з'єднана з заміщеним фрагментом, або як альтернатива замісник може бути зв'язаним із заміщеним фрагментом (переважно у випадку арильного або гетероарильного фрагмента) за допомогою необов'язково заміщеної групи -(CH₂)_m- або як альтернатива необов'язково заміщених груп -(OCH₂)_m-, -(OCH₂CH₂)_m- або -(CH₂CH₂O)_m-, які можуть бути заміщені будь-яким одним або більше з вищеописаних замісників. Алкіленові групи -(CH₂)_m-, або групи -(CH₂)_n-, або інші ланцюги, такі як етиленгліколеві ланцюги, визначені вище, можуть бути заміщені у будь-якому місці в ланцюзі. Переважні замісники за алкіленових груп включають галоген або C₁-C₆алкільні групи (переважно C₁-C₃), які можуть бути необов'язково заміщені однією або двома гідроксильними групами, однією або двома етерними групами (групами O-C₁-C₆), не більше ніж трьома галогенвмісними групами (переважно F), або бічний ланцюг амінокислоти, як далі описано в даному документі, і необов'язково заміщений амід (переважно карбоксамід, заміщений, як описано вище) або уретанові групи (часто з одним або двома замісниками, що являють собою C₀-C₆алкіл, при цьому група (групи) може (можуть) бути додатково заміщена (заміщені)). У визначених варіантах здійснення алкіленова група (часто одна метиленова група) заміщена однією або двома необов'язково заміщеними C₁-C₆алкільними групами, переважно C₁-C₄алкільною групою, найчастіше метильною або O-метилюючою групами або бічним ланцюгом амінокислоти, як далі описано в даному документі. У даному винаході фрагмент в молекулі може бути необов'язково заміщений не більше ніж п'ятьма замісниками, переважно не більше ніж трьома замісниками. Найчастіше в даному винаході фрагменти, які є заміщеними, заміщені одним або двома замісниками.

Під терміном «заміщений» (кожний замісник є незалежним від будь-якого іншого замісника) в контексті його застосування також слід розуміти C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкокси, галоген, амід, карбоксамід, сульфон, у тому числі сульфонамід, кето, карбокси, C₁-C₆естер (оксиестер або естер карбонової кислоти), C₁-C₆кето, уретан -O-C(O)-NR₁R₂ або -N(R₁)-C(O)-O-R₁, нітро, ціано і амін (у тому числі, зокрема, C₁-C₆алкілен-NR₁R₂, моно- або дизаміщені C₁-C₆алкілом аміни, які можуть бути необов'язково заміщені однією або двома гідроксильними групами). Кожна з даних груп містить, якщо не вказано інше, у відповідному контексті 1-6 атомів вуглецю. У визначених варіантах здійснення переважні замісники будуть включати, наприклад, -NH-, -NHC(O)-, -O-, =O, -(CH₂)_m- (в даному контексті m і n дорівнюють 1, 2, 3, 4, 5 або 6), -S-, -S(O)-, SO₂- або -NH-C(O)-NH-, -(CH₂)_nOH-, -(CH₂)_nSH-, -(CH₂)_nCOOH, C₁-C₆алкіл, -(CH₂)_nO-(C₁-C₆алкіл), -(CH₂)_nC(O)-(C₁-C₆алкіл), -(CH₂)_nOC(O)-(C₁-C₆алкіл), -(CH₂)_nC(O)O-(C₁-C₆алкіл), -(CH₂)_nNHC(O)-R₁, -(CH₂)_nC(O)-NR₁R₂, -(OCH₂)_nOH-, -(CH₂O)_nCOOH, C₁-C₆алкіл, -(OCH₂)_nO-(C₁-C₆алкіл), -(CH₂O)_nC(O)-(C₁-C₆алкіл), -(OCH₂)_nNHC(O)-R₁, -(CH₂O)_nC(O)-NR₁R₂, -S(O)₂-R_s, -S(O)-R_s (R_s являє собою C₁-C₆алкіл або групу -(CH₂)_m-NR₁R₂), NO₂, CN або галоген (F, Cl, Br, I, переважно F або Cl), в залежності від контексту застосування замісника. кожний з R₁ і R₂ у відповідному контексті являє собою H або C₁-C₆алкільну групу (яка може бути необов'язково заміщена однією або двома гідроксильними групами або не більше ніж трьома галогенвмісними групами, переважно фтором). В хімічному контексті визначеної сполуки і застосовуваного замісника під терміном «заміщений» також слід розуміти необов'язково заміщену арильну або гетероарильну групу або необов'язково заміщену гетероциклічну групу, як описано далі в даному документі. Алкіленові групи також можуть бути заміщені, як далі розкрито в даному документі, переважно необов'язково заміщеними C₁-C₆алкільними групами (метил, етил, або гідроксиметил, або гідроксиетил є переважними, забезпечуючи у такий спосіб хіральний центр), бічним ланцюгом амінокислоти, як далі описано в даному документі, амідогрупою, як описано вище в даному документі, або уретановою групою O-C(O)-NR₁R₂, де R₁ і R₂ є такими, як описано далі в даному документі, хоча як замісники також можна застосовувати численні інші групи. Різні необов'язково заміщені фрагменти можуть бути заміщені 3 або більше замісниками, переважно не більше ніж 3 замісниками і переважно 1 або 2

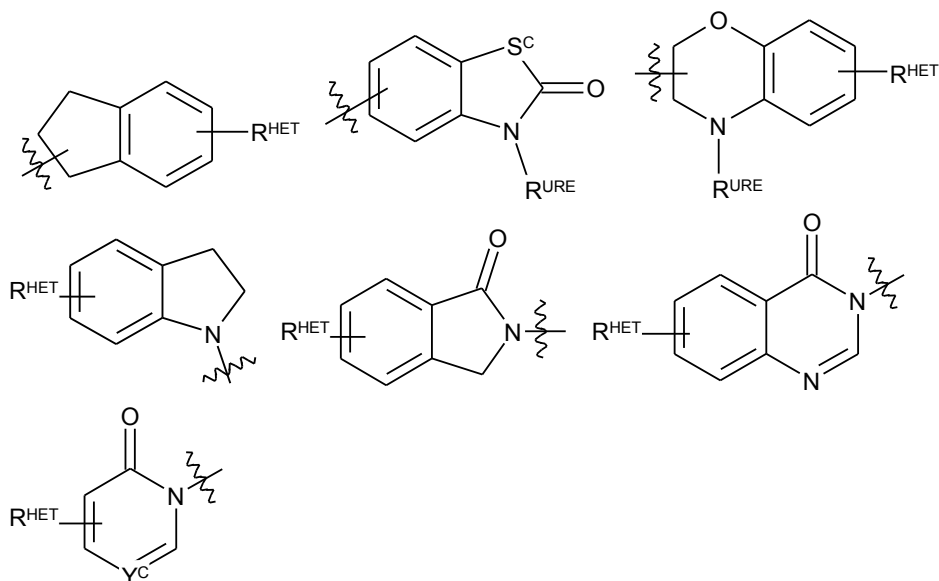
замісниками. Слід зазначити, що у випадках, де в сполучі в конкретному положенні молекули необхідне заміщення (здебільшого, через валентність), але заміщення не указане, то даний замісник тлумачать або розуміють як Н, якщо контекст заміщення не передбачає інше.

Термін «арил» або «ароматичний» у відповідному контексті стосується заміщеного (як далі описано в даному документі) або незаміщеного одновалентного ароматичного радикала, що має одне кільце (наприклад, бензол, феніл, бензил) або конденсовані кільця (наприклад, нафтил, антраценіл, фенантренил тощо), і він може бути зв'язаний зі сполукою згідно з даним винаходом у будь-якому доступному стійкому положенні на кільці (кільцях), або як вказано в іншому випадку в представленій хімічній структурі. Інші приклади арильних груп у відповідному контексті можуть включати, з-поміж інших, гетероциклічні ароматичні кільцеві системи, «гетероарильні» групи, що містять один або більше атомів азоту, кисню або сірки у кільці (моноциклічному), такі як імідазол, фурил, пірол, фураніл, тієн, тіазол, піридин, піримідин, піразин, триазол, оксазол, або конденсовані кільцеві системи, такі як індол, хінолін, індолізін, азаіндолізін, бензофуразан тощо, які можуть бути необов'язково заміщені, як описано вище. В число гетероарильних груп, які можуть бути згадані, включені, з-поміж інших, азотвмісні гетероарильні групи, такі як пірол, піридин, піридон, піридазин, піримідин, піразин, піразол, імідазол, триазол, триазин, тетразол, індол, ізоіндол, індолізін, азаіндолізін, пурин, індазол, хінолін, дигідрохінолін, тетрагідрохінолін, ізохінолін, дигідрізохінолін, тетрагідрізохінолін, хінолізин, фталазин, нафтиридин, хіноксалін, хіназолін, цинолін, птеридин, імідазопіридин, імідазотриазин, піразинопіридазин, акридин, фенантридин, карбазол, карбазолін, піримідин, фенантролін, фенацен, оксадіазол, бензимидазол, піролопіридин, піролопіримідин і піридопіримідин; сірковмісні ароматичні гетероцикли, такі як тіофен і бензотіофен; кисневмісні ароматичні гетероцикли, такі як фуран, піран, циклопентапіран, бензофуран і ізобензофуран; а також ароматичні гетероцикли, що містять 2 або більше гетероатомів, вибраних з азоту, сірки і кисню, такі як тіазол, тіадізол, ізотіазол, бензоксазол, бензотіазол, бензотіадіазол, фенотіазин, ізоксазол, фуразан, феноксазин, піразолоксазол, імідазотіазол, тієнофуран, фуропірол, піридоксазин, фуропіридин, фуропіримідин, тієнопіримідин і оксазол, всі з яких можуть бути необов'язково заміщені.

Термін «заміщений арил» стосується ароматичної карбоциклічної групи, що складається з щонайменше одного ароматичного кільця або декількох конденсованих кілець, щонайменше одне з яких є ароматичним, де кільце(-я) є заміщеним(-і) одним або більше замісниками. Наприклад, арильна група може містити замісник(-и), вибраний(-і) з $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкілу}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкілу}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{алкілу}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{алкілу}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{OC}(\text{O})(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{алкілу}$, аміну, моно- або ді- $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкіл}(\text{аміну})$, де алкільна група за аміну необов'язково заміщена 1 або 2 гідроксильними групами або не більше ніж трьома галогенвмісними групами (переважно F, Cl), OH, COOH, $\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкілу}$, переважно CH_3 , CF_3 , OMe, OCF₃, NO₂ або групи CN (заміщення кожної з яких може відбуватися в орто-, мета- та/або пара-положеннях фенільного кільця, переважно пара-), необов'язково заміщеної фенільної групи (фенільна група як така переважно заміщена лінкерною групою, приєднаною до групи ABM, у тому числі до групи ULM), та/або щонайменше одного з F, Cl, OH, COOH, CH_3 , CF_3 , OMe, OCF₃, NO₂ або групи CN (в орто-, мета- та/або пара-положеннях фенільного кільця, переважно пара-), нафтильної групи, яка може бути необов'язково заміщена, необов'язково заміщеного гетероарилу, переважно необов'язково заміщеного ізоксазолу, у тому числі метилзаміщеного ізоксазолу, необов'язково заміщеного оксазолу, у тому числі метилзаміщеного оксазолу, необов'язково заміщеного тіазолу, у тому числі метилзаміщеного тіазолу, необов'язково заміщеного ізотіазолу, в тому числі метилзаміщеного ізотіазолу, необов'язково заміщеного піролу, у тому числі метилзаміщеного піролу, необов'язково заміщеного імідазолу, у тому числі метилімідазолу, необов'язково заміщеного бензимидазолу або метоксибензилімідазолу, необов'язково заміщеного оксиімідазолу або метилоксиімідазолу, необов'язково заміщеної діазольної групи, у тому числі метилдіазольної групи, необов'язково заміщеної триазольної групи, у тому числі метилзаміщеної триазольної групи, необов'язково заміщеної піридинової групи, у тому числі галогено- (переважно, F) або метилзаміщеної піридинової групи або оксапіридинової групи (де піридинова група зв'язана з фенільною групою за допомогою атома кисню), необов'язково заміщеного фурану, необов'язково заміщеного бензофурану, необов'язково заміщеного дигідробензофурану, необов'язково заміщеного індолу, індолізіну або азаіндолізіну (2-, 3- або 4-азаіндолізіну), необов'язково заміщеного хіноліну та їхніх комбінацій.

Термін «гетероарил» або «гетарил» може означати без обмеження необов'язково заміщений хінолін (який може бути приєднаний до фармакофору або заміщений за будь-якого атому вуглецю в хіноліновому кільці), необов'язково заміщений індол (у тому числі дигідріндол), необов'язково заміщений індолізін, необов'язково заміщений азаіндолізін (2-, 3- або 4-азаіндолізін), необов'язково заміщений бензимидазол, бензодіазол, бензоксофуран, необов'язково заміщений імідазол, необов'язково заміщений ізоксазол, необов'язково заміщений оксазол (переважно метилзаміщений), необов'язково заміщений діазол, необов'язково заміщений триазол, тетразол, необов'язково заміщений бензофуран, необов'язково заміщений тіофен, необов'язково заміщений тіазол (переважно метил- та/або тіолзаміщений), необов'язково заміщений ізотіазол, необов'язково заміщений триазол

(переважно 1,2,3-триазол, заміщений метильною групою, триізопропілсилільною групою, необов'язково заміщеною $-(CH_2)_m-O-C_1-C_6$ алкільною групою або необов'язково заміщеною $-(CH_2)_m-C(O)-O-C_1-C_6$ алкільною групою), необов'язково заміщений піридин (2-, 3- або 4-піридин) або групу згідно з хімічною структурою:



де

S^c являє собою CHR^{SS} , NR^{URE} або O ;

R^{HET} являє собою H , CN , NO_2 , атом галогену (переважно Cl або F), необов'язково заміщений C_1-C_6 алкіл (переважно заміщений однією або двома гідроксильними групами або не більше ніж трьома галогенвмісними групами (наприклад, CF_3), необов'язково заміщений $O(C_1-C_6$ алкіл) (переважно заміщений однією або двома гідроксильними групами або не більше ніж трьома галогенвмісними групами) або необов'язково заміщену ацетиленову групу $-C\equiv C-R_a$, де R_a являє собою H або C_1-C_6 алкільну групу (переважно C_1-C_3 алкіл);

R^{SS} являє собою H , CN , NO_2 , атом галогену (переважно F або Cl), необов'язково заміщений C_1-C_6 алкіл (переважно заміщений однією або двома гідроксильними групами або не більше ніж трьома галогенвмісними групами), необов'язково заміщений $O-(C_1-C_6$ алкіл) (переважно заміщений однією або двома гідроксильними групами або не більше ніж трьома галогенвмісними групами) або необов'язково заміщений $-C(O)(C_1-C_6$ алкіл) (переважно заміщений однією або двома гідроксильними групами або не більше ніж трьома галогенвмісними групами);

R^{URE} являє собою H , C_1-C_6 алкіл (переважно H або C_1-C_3 алкіл) або $-C(O)(C_1-C_6$ алкіл), при цьому кожна з цих груп необов'язково заміщена однією або двома гідроксильними групами або не більше ніж трьома галогенвмісними, переважно фторвмісними групами, або необов'язково заміщений гетероцикл, наприклад, піперидин, морфолін, піролідін, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен, піперидин, піперазин, кожний з яких необов'язково заміщений, і

Y^c являє собою N або $C-R^{Yc}$, де R^{Yc} являє собою H , OH , CN , NO_2 , атом галогену (переважно Cl або F), необов'язково заміщений C_1-C_6 алкіл (переважно заміщений однією або двома гідроксильними групами або не більше ніж трьома галогенвмісними групами (наприклад, CF_3), необов'язково заміщений $O(C_1-C_6$ алкіл) (переважно заміщений однією або двома гідроксильними групами або не більше ніж трьома галогенвмісними групами) або необов'язково заміщену ацетиленову групу $-C\equiv C-R_a$, де R_a являє собою H або C_1-C_6 алкільну групу (переважно C_1-C_3 алкіл).

Термін «гетероцикл» стосується циклічної групи, яка містить щонайменше один гетероатом, наприклад, N , O або S , і може бути ароматичною (гетероарил) або неароматичною. Отже, гетероарильні фрагменти включені у визначення гетероциклу в залежності від контексту їхнього застосування. Ілюстративні гетероарильні групи описані вище в даному документі.

Ілюстративні гетероциклічні групи включають, з-поміж інших, азетидиніл, бензимидазоліл, 1,4-бензодіоксаніл, 1,3-бензодіоксоліл, бензоксазоліл, бензотіазоліл, бензотієніл, дигідроімідазоліл, дигідропіраніл, дигідрофураніл, діоксаніл, діоксоланіл, етиленсечовину, 1,3-діоксолан, 1,3-діоксан, 1,4-діоксан, фурил, гомопіперидиніл, імідазоліл, імідазолідиніл, індолініл, індоліл, ізохінолініл, ізотіазолідиніл, ізотіазоліл, ізоксазолідиніл, ізоксазоліл, морфолініл, нафтиридиніл, оксазолідиніл, оксазоліл, піридон, 2-піролідон, піридин, піперазиніл, N -метилпіперазиніл, піперидиніл, фталімід, сукцинімід, піразиніл, піразолініл, піридил, піримідиніл, піролідиніл, піролініл, піроліл, хінолініл,

тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, тетрагідрохінолін, тіазолідиніл, тіазоліл, тієніл, тетрагідротіофен, оксан, оксетаніл, оксатіоланіл, тіан.

Гетероциклічні групи можуть бути необов'язково заміщені членом, вибраним із групи, що складається з алкокси, заміщеного алкокси, циклоалкілу, заміщеного циклоалкілу, циклоалкенілу, заміщеного циклоалкенілу, ацилу, ациламіно, ацилокси, аміно, заміщеного аміно, аміноацилу, аміноацилокси, оксиаміноацилу, азидо, ціано, галогену, гідроксилу, кето, тіокето, карбокси, карбоксиалкілу, тіоарилокси, тіогетероарилокси, тіогетероциклоокси, тіолу, тіоалкокси, заміщеного тіоалкокси, арилу, арилокси, гетероарили, гетероарилокси, гетероциклічної групи, гетероциклоокси, гідроксиаміно, алкоксиаміно, нітро, -SO-алкілу, -SO-заміщеного алкілу, -SO-арили, -SO-гетероарили, -SO₂-алкілу, -SO₂-заміщеного алкілу, -SO₂-арили, оксо (=O) і -SO₂-гетероарили. Такі гетероциклічні групи можуть мати одне кільце або декілька конденсованих кілець. Приклади гетероциклів і гетероарилів, що містять азот, включають без обмеження пірол, імідазол, піразол, піридин, піразин, піримідин, піридазин, індолізін, ізоіндол, індол, індазол, пурин, хінолізін, ізохінолін, хінолін, фталазін, нафтилпіридин, хіноксалін, хіназолін, цинолін, птеридин, карбазол, карболін, фенантридин, акридин, фенантролін, ізотіазол, феназін, ізоксазол, феноксазін, фенотіазін, імідазолідин, імідазолін, піперидин, піперазін, індолін, морфоліно, піперидиніл, тетрагідрофураніл тощо, а також гетероцикли, що містять N-алкоксиазот. Термін «гетероциклічна група» також включає біциклічні групи, в яких будь-яке з гетероциклічних кілець конденсоване з бензольним кільцем або циклогексановим кільцем або іншим гетероциклічним кільцем (наприклад, індоліл, хіноліл, ізохіноліл, тетрагідрохіноліл тощо).

Термін «циклоалкіл» може означати без обмеження одновалентні групи, одержані з моноциклічних або поліциклічних алкільних груп або циклоалканів, визначених в даному документі, наприклад, насичені моноциклічні вуглеводневі групи, що містять від трьох до двадцяти атомів вуглецю у кільці, у тому числі без обмеження циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил тощо. Термін «заміщений циклоалкіл» може означати без обмеження моноциклічну або поліциклічну алкільну групу і передбачає заміщення одним або більше замісниками, наприклад, аміно, галогеном, алкілом, заміщеним алкілом, карбілокси, карбілмеркапто, арилом, нітро, меркапто або сульфо, при цьому ці загальні групи-замісники мають значення, які ідентичні визначенням відповідних груп, визначених у даному позначенні.

Термін «гетероциклоалкіл» стосується моноциклічної або поліциклічної алкільної групи, в якій щонайменше один атом вуглецю у кільці його циклічної структури замінений гетероатомом, вибраним із групи, що складається з N, O, S або P. Термін «заміщений гетероциклоалкіл» стосується моноциклічної або поліциклічної алкільної групи, в якій щонайменше один атом вуглецю у кільці її циклічної структури замінений гетероатомом, вибраним із групи, що складається з N, O, S або P, і при цьому група містить один або більше замісників, вибраних із групи, що складається з галогену, алкілу, заміщеного алкілу, карбілокси, карбілмеркапто, арилу, нітро, меркапто або сульфо, при цьому ці загальні групи-замісники мають значення, які ідентичні визначенням відповідних груп, визначених в даному позначенні.

Термін «спіроцикл» або «спіроконденсований циклоалкіл» стосується поліциклічної алкільної групи, що містить щонайменше два кільця, в якій два кільця містять точно один спільний атом у кільці. Термін «спірогетероцикл» або «спіроконденсований гетероциклоалкіл» стосується спіроконденсованої циклоалкільної групи, в якій щонайменше один атом вуглецю у кільці її циклічної структури замінений гетероатомом, вибраним із групи, що складається з N, O, S і P. Спіроконденсовані циклоалкільні та спіроконденсовані гетероциклоалкільні групи можуть бути додатково визначені за допомогою числа їхніх кілець, наприклад, біциклічні, трициклічні, тетрациклічні тощо.

Термін «містковий циклоалкіл» або стосується поліциклічної алкільної групи, що містить щонайменше два кільця, в якій два кільця містять щонайменше три спільних атоми у кільці. Термін «містковий гетероцикл» стосується місткової циклоалкільної групи, в якій щонайменше один атом вуглецю у кільці її циклічної структури замінений гетероатомом, вибраним із групи, що складається з N, O, S і P. Місткові циклоалкільні та спіроконденсовані гетероциклоалкільні групи можуть бути додатково визначені за допомогою числа їхніх кілець, наприклад, біциклічні, трициклічні, тетрациклічні тощо.

Термін «галоген» або «атом галогену» стосується фтору (F), хлору (Cl), бромів (Br) або йоду (I).

Термін «C₁-C₆алкіл» стосується насиченого вуглеводню з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить 1-6 атомів вуглецю. Приклади (C₁-C₆)алкільної групи включають без обмеження метил, етил, пропіл, бутіл, пентил, гексил, ізопропіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, ізопентил, неопентил і ізогексил.

Термін «фармацевтично прийнятна сіль», застосовуваний в даному документі щодо сполуки за даним винаходом, означає сольову форму сполуки за даним винаходом, а також гідрати сольової форми за наявності однієї або більше молекул води. Такі сольові і гідратовані форми зберігають біологічну активність сполуки за даним винаходом і не є небажаними з біологічної або іншої точки зору, тобто демонструють мінімальну кількість або відсутність токсикологічних ефектів. Ілюстративні «фармацевтично прийнятні солі» включають, наприклад, розчинні у воді та нерозчинні у воді солі, такі

як ацетатні, амсонатні (4,4-діаміностильбен-2,2-дисульфонат), бензолсульфонатні, бензонатні, бікарбонатні, бісульфатні, бітартратні, боратні, бромідні, бутиратні, кальцієві, кальцію едетат, камзилатні, карбонатні, хлоридні, цитратні, клавуларіатні, дигідрохлоридні, едетатні, едизилатні, естолатні, езилатні, фумаратні, глюцептатні, глюконатні, глутаматні, гліколіларсанілатні, гексафторфосфатні, гексилрезорцинатні, гідрабамінові, гідробромідні, гідрохлоридні, гідроксинафтоатні, йодидні, ізотіонатні, лактатні, лактобіонатні, лауратні, магнієві, малатні, малеатні, манделатні, мезилатні, метилбромідні, метилнітратні, метилсульфатні, мукатні, напсилатні, нітратні, N-метилглюкамінамонієву сіль, 3-гідрокси-2-нафтоат, олеатні, оксалатні, пальмітатні, памоатні (1,1-метен-біс-2-гідрокси-3-нафтоат, ейнбонат), пантотенатні, фосфатні/дифосфатні, пікратні, полігалактуронатні, пропіонатні, p-толуолсульфонатні, саліцилатні, стеаратні, субацетатні, сукцинатні, сульфатні, сульфосаліцилатні, сураматні, танатні, тартратні, теоклатні, тозилатні, триетйодидні та валератні солі.

Термін «ізомер» стосується солей та/або сполук, які характеризуються однаковим складом і молекулярною масою, проте відрізняються за фізичними та/або хімічними властивостями. Структурні відмінності можуть полягати у будові (геометричні ізомери) або у здатності обертати площину поляризованого світла (стереоізомери). Що стосується стереоізомерів, солі сполук за даним винаходом можуть мати один або більше асиметричних атомів вуглецю і можуть зустрічатися у вигляді рацематів, рацемічних сумішей і окремих енантіомерів або діастереомерів.

Сполуки за даним винаходом можуть існувати як в несольватованих, а також в сольватованих формах, таких як, наприклад, гідрати.

Термін «сольват» означає форму приєднання розчинника, яка містить або стехіометричні, або нестехіометричні кількості розчинника. Необмежувальні приклади придатних сольватів включають етанолат, метанолат тощо. Деякі сполуки мають тенденцію утримувати молекули розчинника в кристалічному твердому стані за фіксованого молярного співвідношення, у такий спосіб утворюючи сольват. Якщо розчинник являє собою воду, утворений сольват являє собою гідрат, якщо розчинник являє собою спирт, утворений сольват являє собою алкогольат. Гідрати утворюються за допомогою сполучення однієї або більше молекул води з однією з речовин, де вода зберігає свій молекулярний стан у вигляді H_2O , при цьому в результаті такого сполучення здатні утворюватися один або більше гідратів. В гідратах молекули води приєднані через вторинні валентності за допомогою сил міжмолекулярної взаємодії, зокрема, водневих містків. Тверді гідрати містять воду у вигляді так званої кристалічної води в стехіометричних співвідношеннях, при цьому молекули води не повинні бути еквівалентними з точки зору їхнього зв'язувального стану. Приклади гідратів являють собою сесквігідрати, моногідрати, дигідрати або тригідрати. Гідрати солей сполук за даним винаходом є однаковою мірою придатними.

Термін «ізотопна похідна», згадуваний в даному документі, стосується сполуки за даним винаходом, яка є ізотопно збагаченою або міченою (щодо однієї або більше атомів сполуки) за допомогою одного або більше стабільних ізотопів. Отже, в даній заявці сполуки за даним винаходом включають, наприклад, сполуки, які є ізотопно збагаченими або міченими за допомогою одного або більше атомів, таких як дейтерій.

Метастатичний рак передміхурової залози або метастази стосуються раку передміхурової залози, який поширився за межі передміхурової залози в інші частини тіла, наприклад, кістки, лімфатичні вузли, печінку, легені, головний мозок.

Кастраційно-резистентний рак передміхурової залози або кастрат-резистентний рак передміхурової залози (або рак передміхурової залози, який є кастраційно-резистентним або кастрат-резистентним) являє собою тип раку передміхурової залози, який продовжує рости, навіть якщо кількість тестостерону в організмі знижується до дуже низьких рівнів.

Метастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози являє собою тип раку передміхурової залози, який метастазував і продовжує рости, навіть якщо кількість тестостерону в організмі знижується до дуже низьких рівнів.

Застосовуваний в даному документі термін «лікування» описує ведення і догляд за суб'єктом з метою боротьби із захворюванням, станом або порушенням і включає зниження або полегшення симптомів або ускладнень, або усунення захворювання, стану або порушення.

Застосовуваний в даному документі термін «запобігання» описує припинення початку симптомів або ускладнень захворювання, стану або порушення.

Термін «введення» стосується внесення засобу, такого як сполука за даним винаходом, в організм суб'єкта. Пов'язані з ним терміни «здійснювати введення» і «введення будь-чого» (і граматичні еквіваленти) стосуються як безпосереднього введення, яке може являти собою введення суб'єкту фахівцем в галузі медицини або самостійне введення суб'єктом, так та/або опосередкованого введення, яке може являти собою дію за призначенням лікарського засобу. Наприклад, лікар-куратор, який дає вказівки пацієнту щодо самостійного введення лікарського засобу та/або виписує пацієнту рецепт на лікарський засіб, здійснює введення лікарського засобу пацієнту.

Терміни «сумісне введення» і «здійснення сумісного введення» або «комбінована терапія»

стосується як одночасного введення (введення двох або більше терапевтичних засобів у той самий час), так і розділеного у часі введення (введення одного або більше терапевтичних засобів у момент часу, відмінний від моменту введення додаткового терапевтичного засобу або засобів), за умови, що терапевтичні засоби є присутніми у пацієнта до деякої міри, переважно в ефективних кількостях, у той самий час. У визначених переважних аспектах одну або більше даних сполук, описаних у даному документі, вводять сумісно в комбінації з щонайменше одним додатковим біологічно активним засобом, у тому числі, зокрема, протираковим засобом. В особливо переважних аспектах сумісне введення сполук приводить до синергічної активності та/або терапії, в тому числі протиракової активності.

Термін «терапевтично ефективна кількість», застосовуваний в даному документі, означає кількість вільної основи сполуки за даним винаходом, достатню для лікування, полегшення або запобігання вказаному захворюванню (наприклад, раку передміхурової залози), симптому захворювання, порушенню або стану, або для демонстрації виявлюваного терапевтичного або інгібувального ефекту. Ефект можна виявляти за допомогою будь-якого способу аналізу, відомого з рівня техніки. Ефективна кількість для конкретного суб'єкта може залежати від ваги тіла, розміру і стану здоров'я суб'єкта; природи і поширеності стану, а також від необхідності введення суб'єкту додаткових терапевтичних засобів. Терапевтично ефективні кількості для заданої ситуації можна визначати за допомогою стандартних експериментів, що знаходяться в рамках навичок і думки клініциста.

Термін «C_{max}», застосовуваний в даному документі, стосується спостережуваної максимальної (пікової) концентрації вказаної сполуки у плазмі крові у суб'єкта після введення дози даної сполуки суб'єкту.

Термін «AUC», застосовуваний в даному документі, стосується загальної площі під кривою залежності концентрації у плазмі крові від часу, яка являє собою міру впливу сполуки, що становить інтерес, і являє собою інтеграл від кривої залежності концентрації від часу після введення одноразової дози або у стані рівноваги. AUC виражають в одиницях, що являють собою нг × год./мл (нг × год./мл), де «Н» стосується годин.

Термін «AUC₀₋₂₄», застосовуваний в даному документі, стосується AUC від 0 годин до кінця інтервалу введення доз.

Термін «AUC₀₋₂₄» означає AUC від 0 годин до 24 годин після введення одноразової дози.

Термін «контрольоване вивільнення» або «CR», застосовуваний в даному документі щодо лікарської форми для перорального застосування, стосується ситуації, в якій сполука за даним винаходом вивільняється з лікарської форми згідно з попередньо визначеним профілем, який може включати час та місце здійснення вивільнення після перорального введення та/або указану швидкість вивільнення протягом вказаного проміжку часу.

Термін «засіб, що забезпечує контрольоване вивільнення», застосовуваний щодо лікарської форми для перорального застосування за даним винаходом, стосується однієї або більше речовин або матеріалів, які модулюють вивільнення сполуки за даним винаходом з лікарської форми. Засоби, що забезпечують контрольоване вивільнення, можуть являти собою матеріали, які є органічними або неорганічними, що зустрічаються в природі або синтетичними, такі як полімерні матеріали, тригліцериди, похідні тригліцеридів, жирні кислоти і солі жирних кислот, тальк, борна кислота, колоїдний діоксид кремнію та їхні комбінації.

Термін «ентеросолюбільна оболонка», застосовуваний в даному документі щодо лікарської форми за даним винаходом, стосується рН-залежного матеріалу, який оточує ядро, що містить сполуку за даним винаходом, і який по суті залишається незмінним у кислому середовищі шлунка, але який розчиняється за рН середовища кишечника.

Термін «стійкий до дії шлункового соку» або «GR» застосовно до лікарської форми CR для перорального застосування, описаної в даному документі, означає, що вивільнення сполуки за даним винаходом у шлунку суб'єкта не повинне перевищувати 5 %, 2,5 %, 1 % або 0,5 % від загальної кількості сполуки за даним винаходом в лікарській формі.

Термін «лікарська форма для перорального застосування», застосовуваний в даному документі, стосується фармацевтичного продукту у вигляді лікарського препарату, який містить указану кількість (дозу) сполуки за даним винаходом як активний інгредієнт або його фармацевтично прийнятну сіль та/або сольват і неактивні компоненти (допоміжні речовини), складені в конкретну конфігурацію, яка є придатною для перорального введення, таку як таблетка, рідина або капсула для перорального застосування. В одному варіанті здійснення композиції представлені у формі таблетки, яка може мати ризик.

Термін «носіє», застосовуваний у даному винаході, охоплює фармацевтично прийнятні допоміжні речовини та розріджувачі і означає матеріал, композицію або середовище-носіє, як, наприклад, рідкий або твердий наповнювач, розріджувач, допоміжна речовина, розчинник або матеріал для інкапсуляції, що бере участь у перенесенні або транспортуванні фармацевтичного засобу з одного органа або частини тіла в інший орган або частину тіла суб'єкта.

Термін «приблизно» як частина кількісного виразу, такого як «приблизно X», включає будь-яке

значення, яке на 10 % вище або нижче ніж X, а також включає будь-яке чисельне значення, яке знаходиться в діапазоні від X-10 % до X+10 %. Отже, наприклад, вага, що становить приблизно 40 г, включає вагу, що становить від 36 г до 44 г.

Термін «що передбачає» або «передбачає» застосовно до конкретної лікарської форми, композиції, застосуванню, способу або процесу, описаному або такому, що заявляється у даному документі, означає, що лікарська форма, композиція, застосування, спосіб або процес включають всі перелічені елементи в конкретному описі або пункті формули винаходу, але не виключають інші елементи. Вираз «по суті складається з» і «що по суті складається з» означає, що композиція, лікарська форма, спосіб, застосування або процес, що описується або заявляється, не виключають інші матеріали або стадії, які суттєво не впливають на перелічені фізичні, фармакологічні, фармакокінетичні властивості або терапевтичні ефекти композиції, лікарську форму, спосіб, застосування або процес. Вираз «складається з» і «що складається з» означає виключення більше ніж слідових елементів інших інгредієнтів і суттєвих стадій способу або процесу.

Вираз «в умовах натще» або «стан натще», застосовуваний для опису суб'єкта, означає, що суб'єкт не приймав їжу протягом щонайменше 4 годин до моменту часу, що становить інтерес, такого як час введення сполуки за даним винаходом. В одному варіанті здійснення суб'єкт, який знаходиться у стані натще, не приймав їжу протягом щонайменше будь-яких з 6, 8, 10 або 12 годин до введення сполуки за даним винаходом.

Вираз «в умовах не натще» або «стан не натще», застосовуваний в даному документі для опису суб'єкта, означає, що суб'єкт приймав їжу менше ніж за 4 години до моменту часу, що становить інтерес, такого як час введення сполуки за даним винаходом. В одному варіанті здійснення суб'єкт, який знаходиться у стані не натще, приймав їжу протягом щонайменше будь-яких з 3, 2, 1 або 0,5 години до введення сполуки за даним винаходом.

Застосовуваний в даному документі термін «протираковий засіб» застосовують для опису протиракового засобу або терапевтичного засобу, який вводять одночасно з протираковим засобом (наприклад, палоносетроном), з яким може бути введено сумісно та/або складено сумісно із сполукою за даним винаходом для лікування раку і побічних ефектів, асоційованих з лікуванням раку. Такі засоби включають, наприклад, еверолімус, трабектедин, абраксан, TLK 286, AV-299, DN-101, пазопаніб, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, ензастаурин, вандетаніб, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, інгібітор FLT-3, інгібітор VEGFR, інгібітор TK EGFR, інгібітор кінази Aurora, модулятор PIK-1, інгібітор Bcl-2, інгібітор HDAC, інгібітор c-MET, інгібітор PARP, інгібітор Cdk, інгібітор TK EGFR, інгібітор IGFR-TK, антитіло до HGF, інгібітор кінази PI3, інгібітор AKT, інгібітор mTORC1/2, інгібітор JAK/STAT, інгібітор контрольної точки 1 або 2, інгібітор кінази фокальної адгезії, інгібітор кінази Мар-кінази (mek), антитіло до пастки VEGF, пеметрексед, ерлотиніб, дазатаніб, нілотиніб, декатаніб, панітумумаб, амрубіцин, ореговомаб, Lep-etu, нолатрексед, azd2171, батабулін, офатумумаб, занолімумаб, едотекарин, тетрандрин, рубітекан, тесміліфен, облімерсен, тицилімумаб, іпілімумаб, госипол, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, циленгітид, гіматекан, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR1 KRX-0402, лукантон, LY317615, нейрадіаб, вітеспан, Rta 744, Sdx 102, талампанель, атразентан, Xr 311, ромідепсин, ADS-100380, сунітиніб, 5-фторурацил, вориностат, етопозид, гемцитабін, доксорубіцин, ліпосомальний доксорубіцин, 5'-дезоксид-5-фторуридин, вінкристин, темозоломід, ZK-304709, селицикліб; PD0325901, AZD-6244, капецитабін, L-глутамінову кислоту, N-[4-[2-(2-аміно-4,7-дигідро-4-оксо-1H-піроло[2,3-d]піримідин-5-іл)етил]бензоїл]-, динатрієву сіль, гептагідрат, камптотецин, PEG-мічений іринотекан, тамоксифен, тореміфену цитрат, анастразол, ексеместан, летрозол, DES (діетилстилбестрол), естрадіол, естроген, кон'югований естроген, бевацизумаб, IMC-1C11, CHIR-258; 3-[5-(метилсульфоніл)піперадинметил]індолілхінолон, ваталаніб, AG-013736, AVE-0005, гозереліну ацетат, лейпролід ацетат, триптореліну памоат, медроксипрогестерону ацетат, гідроксипрогестерону капроат, мегестролу ацетат, ралоксифен, бікалутамід, флутамід, нілутамід, мегестролу ацетат, CP-724714; TAK-165, HKI-272, ерлотиніб, лапатаніб, канертиніб, антитіло до ABX-EGF, ербітукс, EKB-569, PKI-166, GW-572016, лонафарніб, BMS-214662, типіфарніб; аміфостин, NVP-LAQ824, субероїланілідгідроксамову кислоту, вальпроєву кислоту, трихостатин A, FK-228, SU11248, сорафеніб, KRN951, аміноглютетимід, арнсакрин, анагрелід, L-аспарагіназу, вакцину на основі бацил Кальметта-Герена (BCG), адріаміцин, блеоміцин, бусерелін, бусульфан, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, дісплатин, кладрибін, клодронат, ципротерон, цитарабін, дакарбазин, дактиноміцин, даунорубіцин, діетилстилбестрол, епірубіцин, флударабін, флуорокортизон, флуоксиместерон, флутамід, глібек, гемцитабін, гідроксисечовину, ідарубіцин, іфосфамід, іматиніб, лейпролід, левамизол, ломустин, мехлоретамін, мелфалан, 6-меркаптопурин, месну, метотрексат, мітоміцин, мітотан, мітоксантрон, нілутамід, октреотид, оксаліплатин, памідронат, пентостатин, плікаміцин, порфімер, прокарбазин, ралтитрексид, ритуксимаб, стрептозоцин, теніпозид, тестостерон, талідомід, тіогуанін, тіотепу, третиноїн, віндезин, 13-цис-ретиноєву кислоту, фенілаланін мустард, урацил мустард, естрамустин, алтретамін, флоксуридин, 5-деооксиуридин, цитозину арабінозид, 6-мекаптопурин, дезоксикоформіцин, кальцитріол, валрубіцин, митраміцин, вінбластин, вінорелбін, топотекан,

разоксин, маримастат, COL-3, неовастан, BMS-275291, скваламін, ендостатин, SU5416, SU6668, EMD121974, інтерлейкін-12, IM862, ангіостатин, вітаксин, дролоксифен, ідоксифен, спіронолактон, фінастерид, циметидин, трастузумаб, денілейкін дифтотокс, гефітініб, бортезоміб, паклітаксел, що не містить кремофор паклітаксел, доцетаксел, епітлон В, BMS-247550, BMS-310705, дролоксифен, 4-гідрокситамоксифен, піпендоксифен, ERA-923, арзоксифен, фулвестрант, аколбіфен, лазофоксифен, ідоксифен, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, топотекан, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, рапаміцин, 40-O-(2-гідроксиетил)рапаміцин, темсиролімум, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, вортманін, ZM336372, L-779,450, PEG-філграстим, дарбепоетин, еритропоетин, гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор, золендронат, преднізон, цетуксимаб, гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулювальний фактор, гістрелін, пегільований інтерферон альфа-2а, інтерферон альфа-2а, пегільований інтерферон альфа-2b, інтерферон альфа-2b, азацитидин, PEG-L-аспарагіназу, леналідомід, гемтузумаб, гідрокортизон, інтерлейкін-11, дексразоксан, алемтузумаб, повністю транс-ретиноеву кислоту, кетоконазол, інтерлейкін-2, мегестрол, імуноглобулін, азотистий іприт, метилпреднізолон, ібритгумомаб тіуксетан, андрогени, децитабін, гексаметилмеламін, бексаротен, тоситумомаб, триоксид арсену, кортизон, едитронат, мітотан, циклоспорин, ліпосомальний даунорубіцин, аспарагіназу Edwina, стронцій 89, касопітант, нетупітант, антагоніст рецептора NK-1, палоносетрон, апретітант, дифенгідрамін, гідроксизин, метоклопрамід, лоразепам, алпразолам, галоперидол, дроперидол, дронабінол, дексаметазон, метилпреднізолон, прохлорперазин, гранісетрон, ондансетрон, доласетрон, тропісетрон, PEG-філграстим, еритропоетин, епоетин альфа, дарбепоетин альфа та їхні суміші. В одному варіанті здійснення протираковий засіб вибраний із групи, що складається з абіратерону, естрамустину, доцетакселу, кетоконазолу, гозереліну, гістреліну, триптореліну, бусереліну, ципротерону, флутаміду, бікалутаміду, нілутаміду, памідронату і золендронату. В одному варіанті здійснення протираковий засіб вибраний із групи, що складається з інгібітора FLT-3, інгібітора андрогенового рецептора, інгібітора VEGFR, інгібітора EGFR TK, інгібітора кінази Aurora, модулятора PIK-1, інгібітора Bcl-2, інгібітора HDAC, інгібітора c-Met, інгібітора PARP, інгібітора CDK 4/6, антитіла до HGF, інгібітора IGFR TK, інгібітора кінази PI3, інгібітора AKT, інгібітора JAK/STAT, інгібітора контрольної точки 1, інгібітора контрольної точки 2, інгібітора кінази фокальної адгезії, інгібітора кінази Мар-кінази, антитіла до пастки VEGF і засобу хімічної кастрації.

В одному варіанті здійснення протираковий засіб вибраний із групи, що складається з темозоломід, капецитабін, іринотекану, тамоксифену, анастразолу, ексеместану, летрозолу, DES, естрадіолу, естрогену, бевацизумабу, гозереліну ацетату, лейпролід ацетату, триптореліну памоату, медроксипрогестерону ацетату, гідроксипрогестерону капроату, ралоксифену, мегестролу ацетату, карбоплатину, цисплатину, дакарбазину, метотрексату, вінбластину, вінорелбіну, топотекану, фінастериду, арзоксифену, фулвестранту, преднізону, абіратерону, ензалутаміду, апалутаміду, даролутаміду, сипулейцелу-Т, пембролізумабу, ніволумабу, цеміплімабу, атезолізумабу (Tecentriq), авелумабу (Bavencio), дурвалумабу (Imfinzi), доцетакселу (Taxotere), кабазитакселу (Jevtana), мітоксантрон (Novantrone), естрамустину (Emcyt), доцетакселу, кетоконазолу, гістреліну, триптореліну, бусереліну, ципротерону, флутаміду, бікалутаміду, нілутаміду, памідронату і золендронату.

Ацетат абіратерону являє собою комерційно доступний лікарський засіб для лікування метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози, що розроблене Janssen і продається під торговельною назвою Zytiga®.

Форми однини застосовуються в даному описі для позначення одного або більше ніж одного (тобто щонайменше одного) граматичного об'єкта даної форми однини. Як приклад «елемент» означає один елемент або більше одного елемента.

Термін «та/або» застосовується в даному описі для позначення або «і», або «або», якщо не вказане інше.

Терміни «пацієнт» і «суб'єкт» застосовуються в даному документі взаємозамінно і стосуються ссавця, наприклад, людини, миші, пацюка, морської свинки, собаки, kota, коня, корови, свині або примату, відмінного від людини, такого як мавпа, шимпанзе, бабуїн або резус.

В одному варіанті здійснення суб'єкт являє собою людину.

В одному варіанті здійснення суб'єкт являє собою людину, у якій був діагностований рак передміхурової залози.

В одному варіанті здійснення суб'єкт являє собою людину, у якій був діагностований метастатичний рак передміхурової залози.

В одному варіанті здійснення суб'єкт являє собою людину, у якій був діагностований кастраційно-резистентний рак передміхурової залози.

В одному варіанті здійснення суб'єкт являє собою людину, у якій був діагностований метастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози.

Сполуки за даним винаходом.

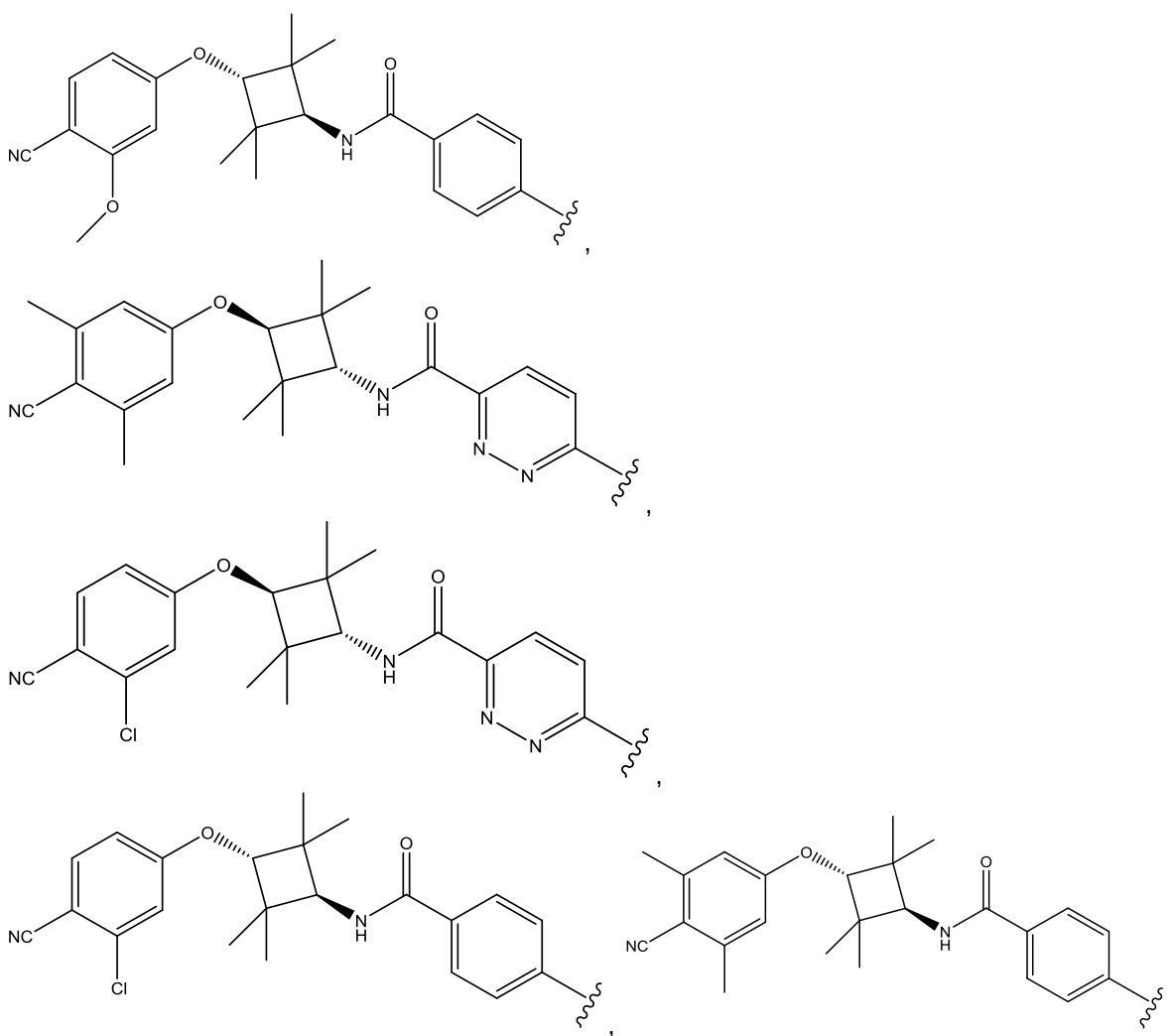
В одному аспекті дана заявка стосується біфункціональних або мультифункціональних сполук,

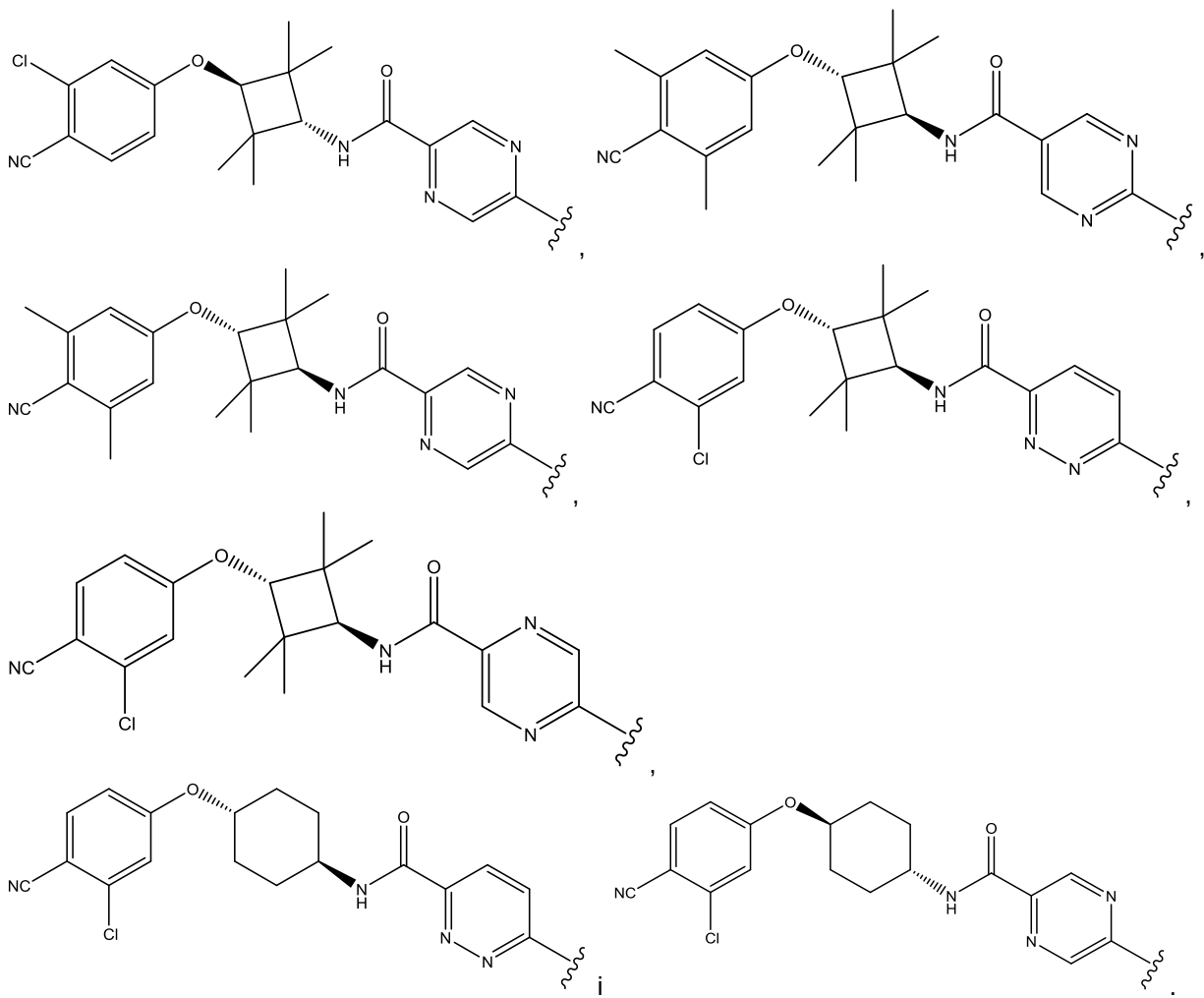
застосовних для регулювання активності білка за допомогою індукування руйнування білка-мішені. В деяких варіантах здійснення біфункціональна сполука містить фрагмент, що зв'язує убіквітинлігазу E3, і фрагмент, що спрямовано впливає на білок, переважно зв'язаний за допомогою лінкерного фрагмента, як далі описано в даному документі, де фрагмент, що зв'язує убіквітинлігазу E3, зв'язаний з фрагментом, що спрямовано впливає на білок, і при цьому фрагмент, що зв'язує убіквітинлігазу E3, розпізнає білок убіквітинового шляху (наприклад, убіквітинлігазу, переважно убіквітинлігазу E3) і фрагмент, що спрямовано впливає на білок, розпізнає білок-мішень у такий спосіб, що руйнування білка-мішені відбувається, якщо білок-мішень поміщають в безпосередній близькості від убіквітинлігази, що отже приводить до руйнування білка-мішені/пригніченню його ефектів і контролю рівнів білка. В деяких варіантах здійснення біфункціональна сполука містить зв'язаний CLM, наприклад, зв'язаний ковалентно, безпосередньо або опосередковано з хімічним лінкером L і PTM, яка може бути зображена як

PTM-L-CLM

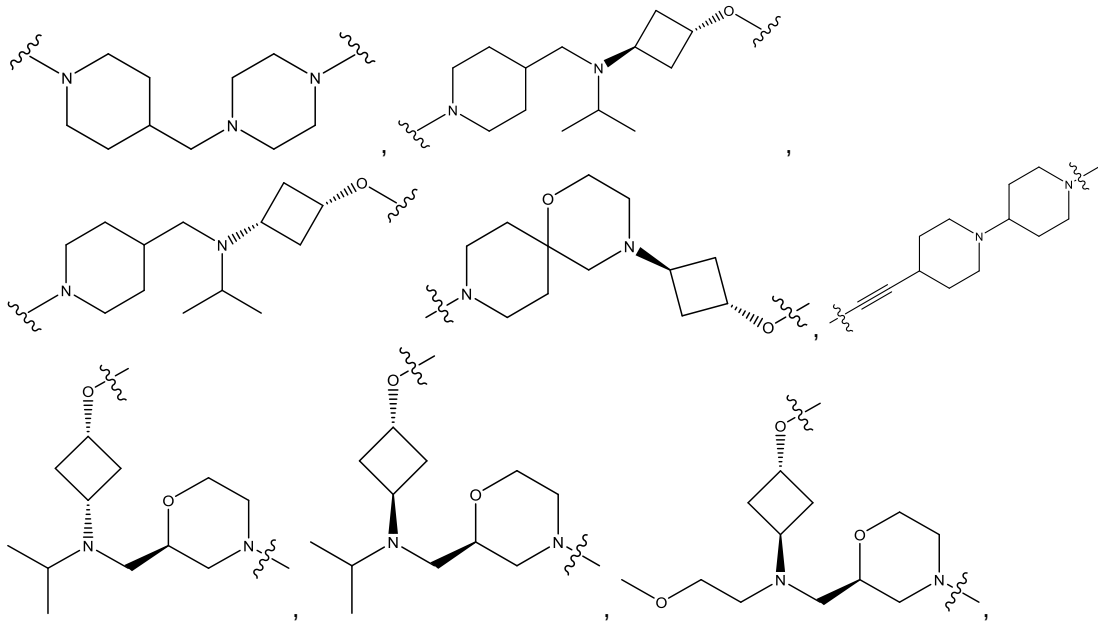
CLM розпізнає і зв'язується з цереблном, убіквітинлігазою E3. PTM являє собою низькомолекулярний фрагмент, що зв'язує білок, який зв'язує і рекрутує внутрішньоклітинний білок-мішень або поліпептид-мішень, приводячи його в безпосередню близькість з CLM для здійснення руйнування білка-мішені, що приводить до убіквітинування білка-мішені. В деяких варіантах здійснення PTM являє собою фрагмент, що зв'язується з AR (ABM).

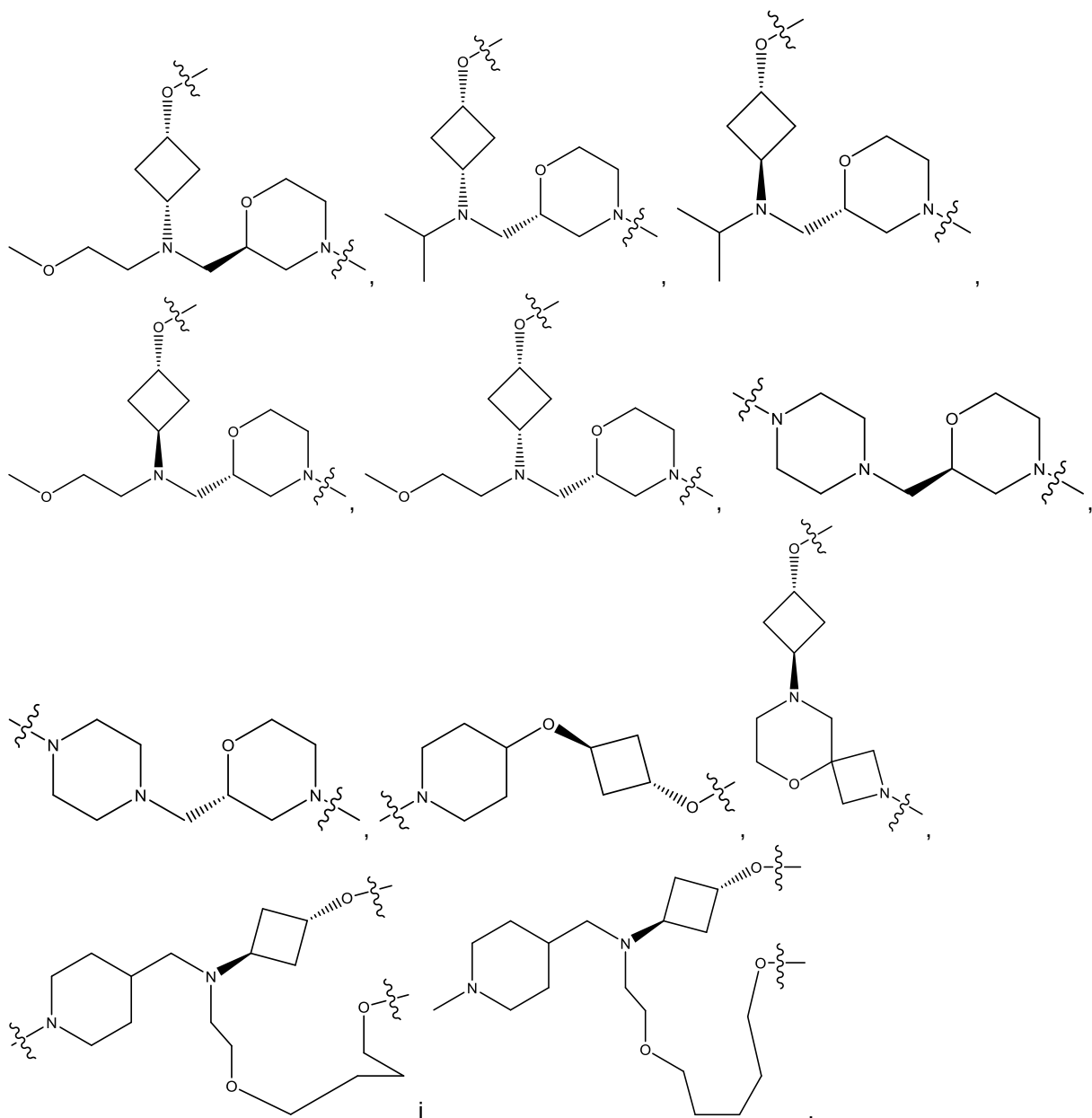
В будь-якій із сполук, описаних в даному документі, PTM передбачає наступні хімічні структури:



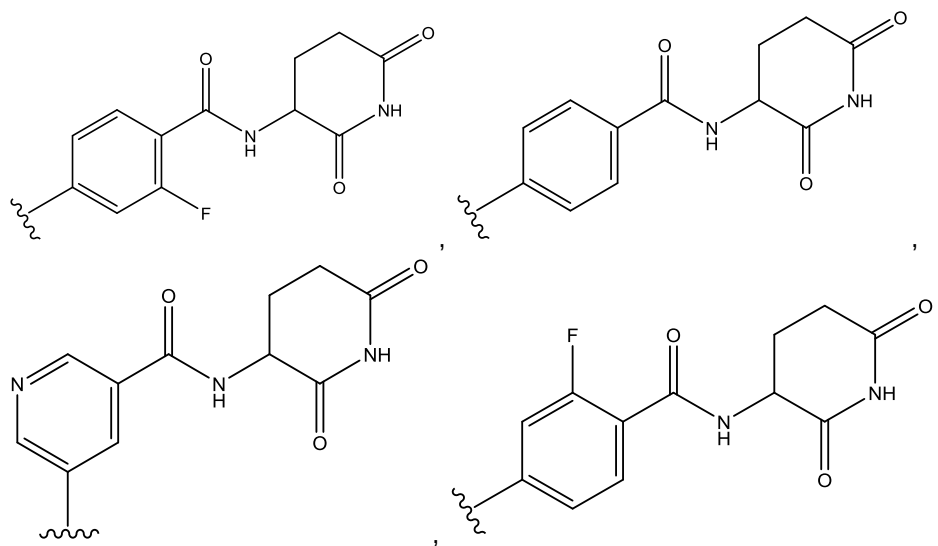


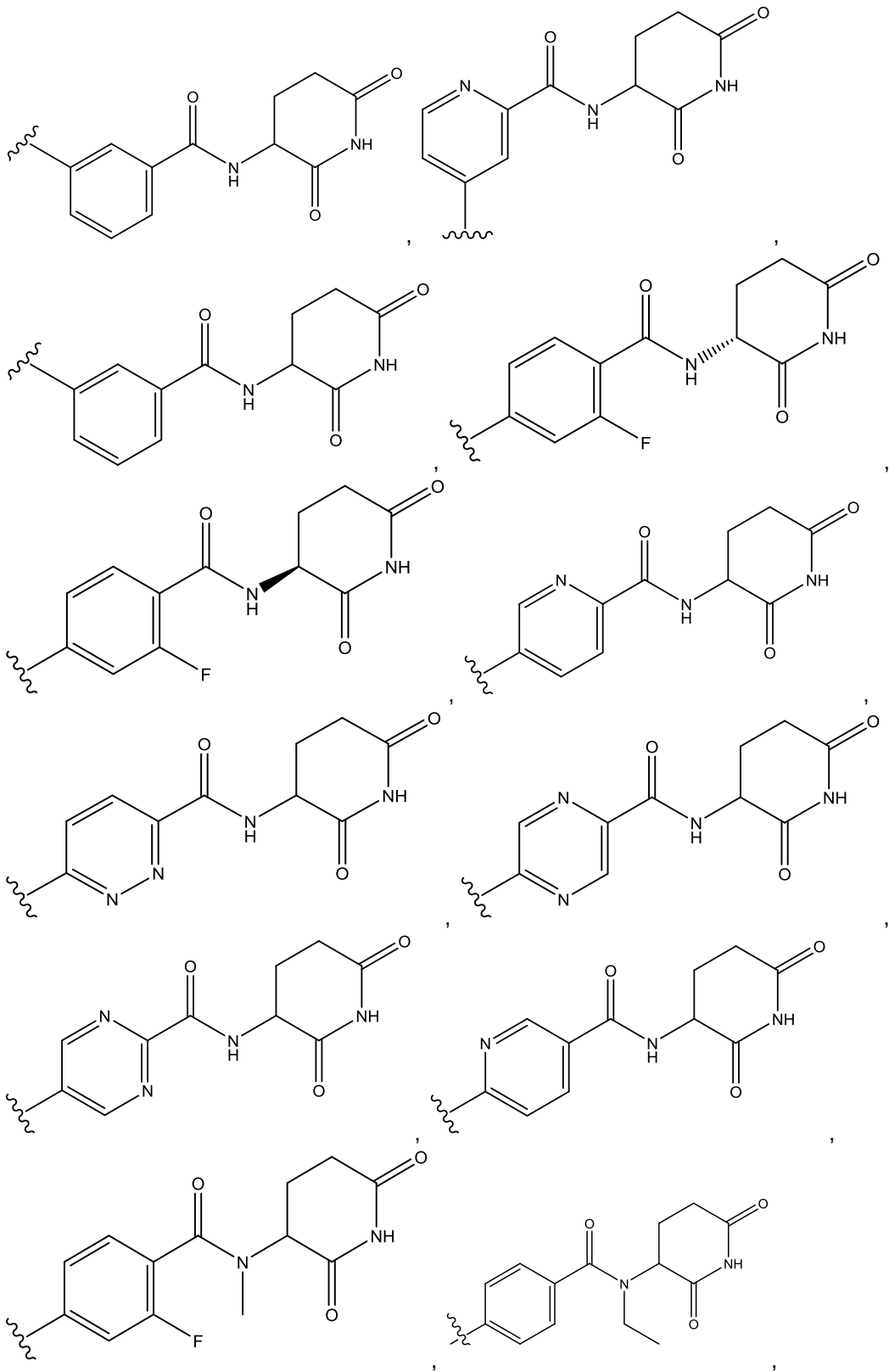
В будь-якій із сполук, описаних в даному документі, L передбачає наступні хімічні структури:

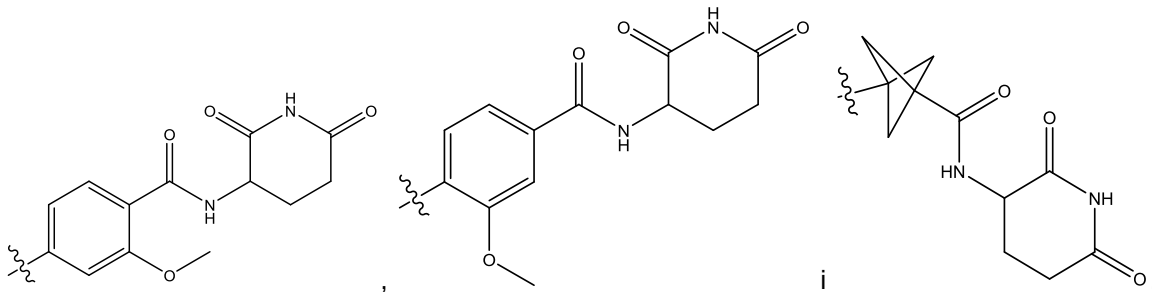




В будь-якій із сполук, описаних в даному документі, CLM передбачає наступні хімічні структури:







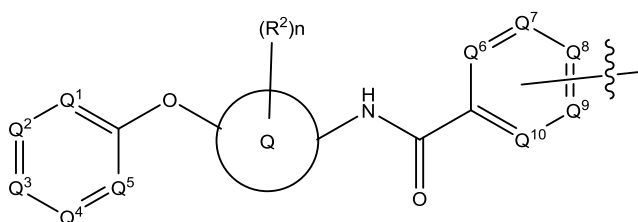
В іншому аспекті дана заявка стосується біфункціональної сполуки, що характеризується структурою,

ABM-L-CLM,

або її фармацевтично прийнятних солі, сольову, енантіомеру, стереоізомеру або ізотопної похідної,

де

(а) АВМ являє собою фрагмент, що зв'язується з андрогеновим рецептором (AR), що характеризується структурою,



де

кожний з Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 і Q^5 незалежно являє собою CR^1 або N;



являє собою 4-6-членний циклоалкіл, C_6 - C_{10} арил, 4-6-членний гетероциклоалкіл або 4-6-членний гетероарил, де гетероциклоалкіл або гетероарил містить 0-4 гетероатоми;

кожний з Q^6 , Q^7 , Q^8 , Q^9 і Q^{10} незалежно являє собою CR^3 або N;

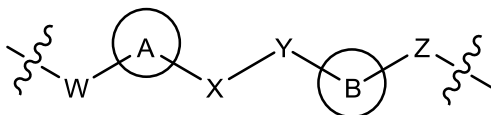
кожний R^1 незалежно вибраний із групи, що складається з Н, необов'язково заміщеного лінійного або розгалуженого C_1 - C_6 алкілу, ціано, галогену і необов'язково заміщеного лінійного або розгалуженого C_1 - C_6 алкокси, де алкіл або алкоксигрупа необов'язково заміщені одним або більше атомами галогену;

кожний R^2 незалежно вибраний із групи, що складається з необов'язково заміщеного лінійного або розгалуженого C_1 - C_6 алкілу, ціано, галогену і необов'язково заміщеного лінійного або розгалуженого C_1 - C_6 алкокси, де алкіл або алкоксигрупа необов'язково заміщені одним або більше атомами галогену;

кожний R^3 незалежно вибраний із групи, що складається з необов'язково заміщеного Н, лінійного або розгалуженого C_1 - C_6 алкілу, ціано, галогену і необов'язково заміщеного лінійного або розгалуженого C_1 - C_6 алкокси, де алкіл або алкоксигрупа необов'язково заміщені одним або більше атомами галогену; і

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

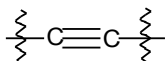
(b) L являє собою хімічний лінкерний фрагмент, що характеризується структурою,



де

ABM зв'язаний з W, і CLM зв'язаний з Z або

ABM зв'язаний з Z, і CLM зв'язаний з W;



W є відсутнім або

A

являє собою 4-7-членний циклоалкіл, 4-7-членний гетероцикл або спіробіциклічний гетероциклоалкіл, де кожне кільце у спіробіциклі є 4-7-членним;

X являє собою $-\text{CH}_2-$ або є відсутнім;

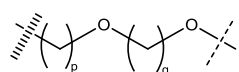
Y являє собою $-\text{NR}^6-$, $-\text{O}-$ або є відсутнім;

B

являє собою 4-7-членний циклоалкіл або 4-7-членний гетероцикл;

Z являє собою $-\text{C}(\text{R}^7)_2-$, $-\text{NR}^7-$, $-\text{O}-$ або є відсутнім;

R^6 являє собою H, лінійний або розгалужений C_{1-6} алкіл, лінійний або розгалужений C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкіл або



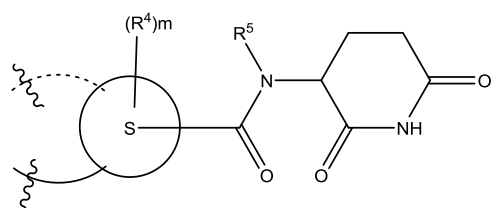
, де  указує на зв'язок з Y, і  указує на зв'язок з  ;

кожний R^7 незалежно вибраний із групи, що складається з H, лінійного або розгалуженого C_{1-6} алкілу і лінійного або розгалуженого C_{1-6} алкокси;

p дорівнює 1, 2, 3 або 4; i

q дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5;

(c) CLM являє собою фрагмент, що зв'язується з цереблон-вмісною убіквітинлігазою E3, що характеризується структурою,



де



являє собою C_6-C_{10} арил, 4-7-членний гетероарил або містковий біциклічний циклоалкіл;



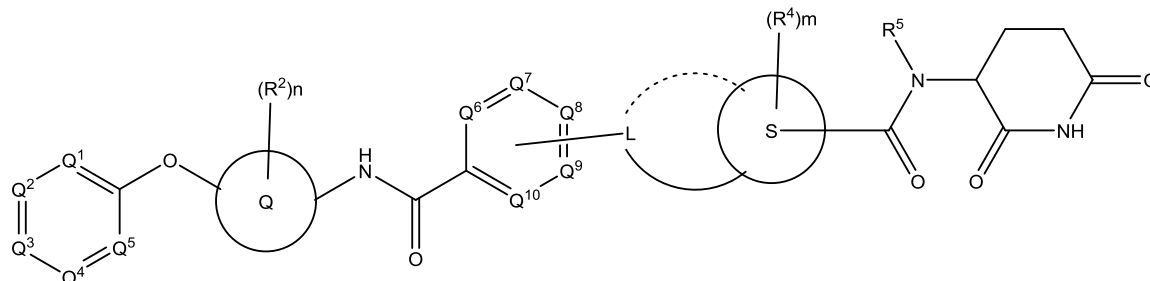
указує на приєднання лінкерного фрагмента L до кільця S за допомогою одного або двох ковалентних зв'язків;

кожний R^4 незалежно вибраний із групи, що складається з необов'язково заміщеного лінійного або розгалуженого C_{1-6} алкілу, ціано, галогену і необов'язково заміщеного лінійного або розгалуженого C_{1-6} алкокси, де алкіл або алкоксигрупа необов'язково заміщені одним або більше атомами галогену;

R^5 являє собою H, необов'язково заміщений лінійний або розгалужений C_{1-6} алкіл або необов'язково заміщений лінійний або розгалужений C_{1-6} алкокси, де алкіл або алкоксигрупа необов'язково заміщені одним або більше атомами галогену; i

m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

В іншому аспекті дана заявка стосується сполуки формули (I),



(I)

або її фармацевтично прийнятних солі, сольвату, енантіомеру, стереоізомеру або ізотопної похідної,

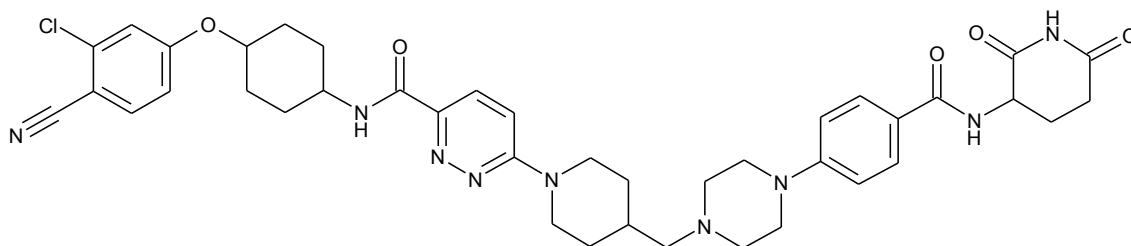
де всі змінні визначені в даному документі.



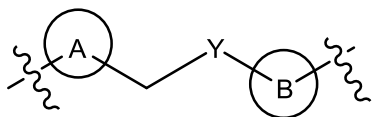
В деяких варіантах здійснення, якщо (S) являє собою піридил, (Q) являє собою тетраметилциклобутил, Q² являє собою CR¹ і Q⁴ являє собою CR¹, то R¹ не являє собою хлор.

В деяких варіантах здійснення сполука формули (I) не являє собою N-(4-(3-хлор-4-ціанофенокси)циклогексил)-6-(4-((4-(4-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)карбамоїл)феніл)піперазин-1-іл)метил)піперидин-1-іл)піридазин-3-карбоксамід.

В деяких варіантах здійснення сполука формули (I) не являє собою



В деяких варіантах здійснення L являє собою



де



являє собою 4-7-членний циклоалкіл або 4-7-членний гетероцикл;

Y являє собою -NR⁶-, -O- або є відсутнім;

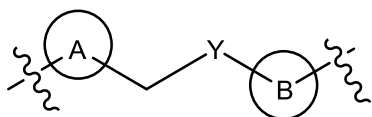
R⁶ являє собою H, лінійний або розгалужений C₁₋₆алкіл або лінійний або розгалужений C₁₋₆алкокси;

i



являє собою 4-7-членний циклоалкіл або 4-7-членний гетероцикл.

В деяких варіантах здійснення L являє собою



де



являє собою 4-7-членний циклоалкіл або 4-7-членний гетероцикл;

Y являє собою -NR⁶- або -O-;

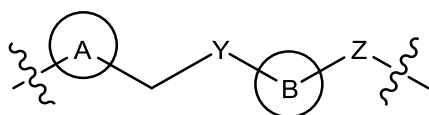
R⁶ являє собою H, лінійний або розгалужений C₁₋₆алкіл або лінійний або розгалужений C₁₋₆алкокси;

i



являє собою 4-7-членний циклоалкіл або 4-7-членний гетероцикл.

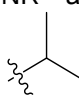
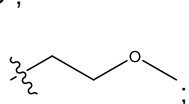
В деяких варіантах здійснення L являє собою



де

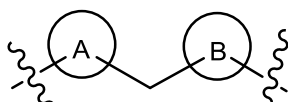


являє собою піперидиніл або морфолініл;
Y являє собою -NR⁶- або -O-;

R⁶ являє собою  або ;



являє собою циклобутил; i
Z являє собою -O-.
В деяких варіантах здійснення L являє собою



де



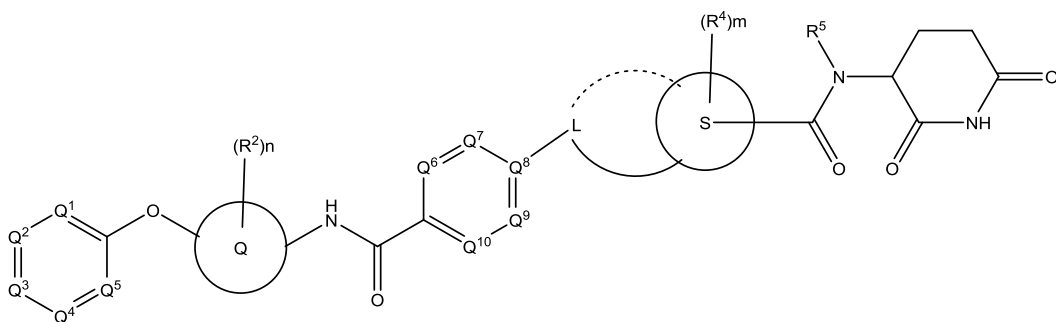
являє собою піперидиніл або морфолініл; i



являє собою піперазиніл.



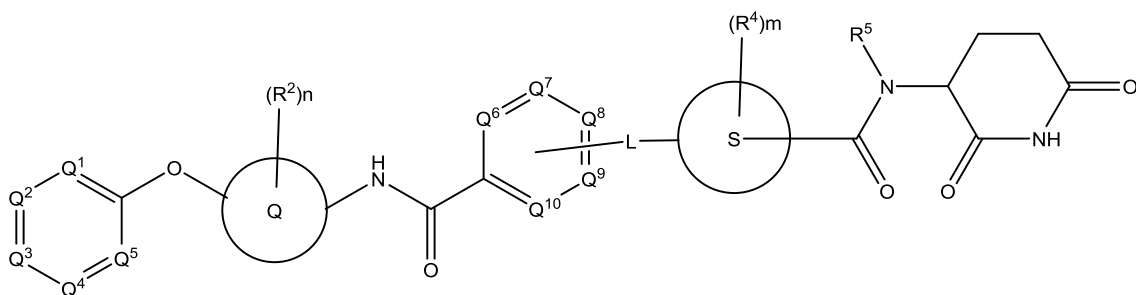
В деяких варіантах здійснення являє собою піперидиніл.
В деяких варіантах здійснення сполука являє собою сполуку формули (Ib),



(Ib),

де всі змінні визначені в даному документі.

В деяких варіантах здійснення сполука являє собою сполуку формули (Ic),



(Ic),

де всі змінні визначені в даному документі.

В деяких варіантах здійснення кожний з Q¹-Q⁵ являє собою CR¹. В деяких варіантах здійснення від 1 до 3 з Q¹-Q⁵ являють собою N. В деяких варіантах здійснення точно 1 з Q¹-Q⁵ являє собою N. В деяких варіантах здійснення точно 2 з Q¹-Q⁵ являють собою N. В деяких варіантах здійснення точно 3 з Q¹-Q⁵ являють собою N.

В деяких варіантах здійснення кожний з Q⁶-Q¹⁰ являє собою CR¹. В деяких варіантах здійснення

від 1 до 3 з Q^6-Q^{10} являють собою N. В деяких варіантах здійснення точно 1 з Q^6-Q^{10} являє собою N. В деяких варіантах здійснення точно 2 з Q^6-Q^{10} являють собою N. В деяких варіантах здійснення точно 3 з Q^6-Q^{10} являють собою N.

В деяких варіантах здійснення Q^1 являє собою CH, Q^2 являє собою C(CH₃), Q^3 являє собою C(CN), Q^4 являє собою C(CH₃) і Q^5 являє собою CH.

В деяких варіантах здійснення Q^1 являє собою CH, Q^2 являє собою C(OCH₃), Q^3 являє собою C(CN), Q^4 являє собою CH і Q^5 являє собою CH.

В деяких варіантах здійснення Q^1 являє собою CH, Q^2 являє собою C(Cl), Q^3 являє собою C(CN), Q^4 являє собою CH і Q^5 являє собою CH.

В деяких варіантах здійснення R^1 вибраний із групи, що складається з CN і CH₃. В деяких варіантах здійснення R^1 вибраний із групи, що складається з CN і OCH₃. В деяких варіантах здійснення R^1 вибраний із групи, що складається з CN і Cl. В деяких варіантах здійснення щонайменше один R^1 являє собою CF₃.

В деяких варіантах здійснення  являє собою 4-6-членний циклоалкіл. В деяких варіантах здійснення  являє собою циклобутил або циклогексил. В деяких варіантах здійснення  являє собою циклобутил. В деяких варіантах здійснення  являє собою циклопентил. В деяких варіантах здійснення  являє собою циклогексил.

В деяких варіантах здійснення n дорівнює 0. В деяких варіантах здійснення n дорівнює 1. В деяких варіантах здійснення n дорівнює 2. В деяких варіантах здійснення n дорівнює 3. В деяких варіантах здійснення n дорівнює 4.

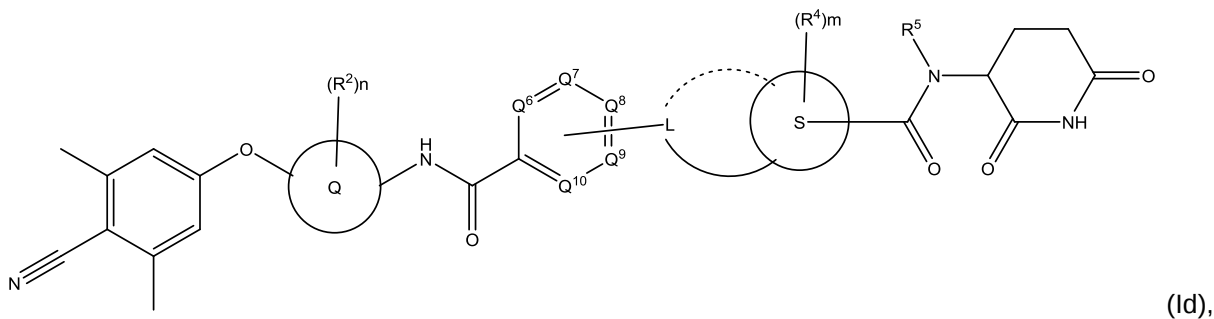
В деяких варіантах здійснення R^2 являє собою лінійний або розгалужений C₁-C₆алкіл. В деяких варіантах здійснення R^2 являє собою метил. В деяких варіантах здійснення R^2 являє собою етил. В деяких варіантах здійснення R^2 являє собою пропіл. В деяких варіантах здійснення R^2 являє собою n-пропіл. В деяких варіантах здійснення R^2 являє собою ізопропіл. В деяких варіантах здійснення R^2 являє собою бутил. В деяких варіантах здійснення R^2 являє собою n-бутил. В деяких варіантах здійснення R^2 являє собою ізобутил. В деяких варіантах здійснення R^2 являє собою втор-бутил. В деяких варіантах здійснення R^2 являє собою трет-бутил. В деяких варіантах здійснення R^2 являє собою пентил. В деяких варіантах здійснення R^2 являє собою гексил.

В деяких варіантах здійснення  являє собою феніл, піридиніл, піридазиніл, піримідиніл або піразиніл. В деяких варіантах здійснення  являє собою феніл. В деяких варіантах здійснення  являє собою піридиніл. В деяких варіантах здійснення  являє собою піридазиніл. В деяких варіантах здійснення  являє собою піримідиніл. В деяких варіантах здійснення  являє собою піразиніл.

В деяких варіантах здійснення кожний R^4 незалежно вибраний із групи, що складається з F, метокси, етокси, метилу і етилу. В деяких варіантах здійснення кожний R^4 незалежно вибраний із групи, що складається з F, метокси і метилу.

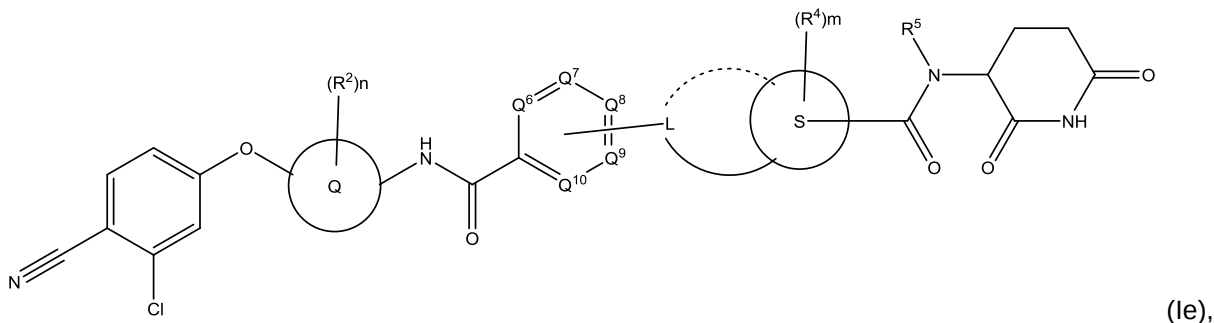
В деяких варіантах здійснення m дорівнює 0, 1 або 2. В деяких варіантах здійснення m дорівнює 0. В деяких варіантах здійснення m дорівнює 1. В деяких варіантах здійснення m дорівнює 2.

В одному аспекті дана заявка стосується сполуки формули (Id),



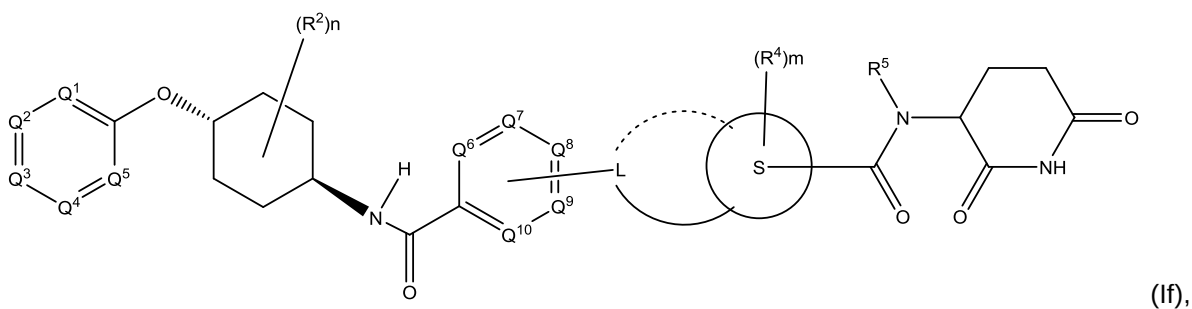
де всі змінні визначені в даному документі.

В одному аспекті дана заявка стосується сполуки формули (Ie),



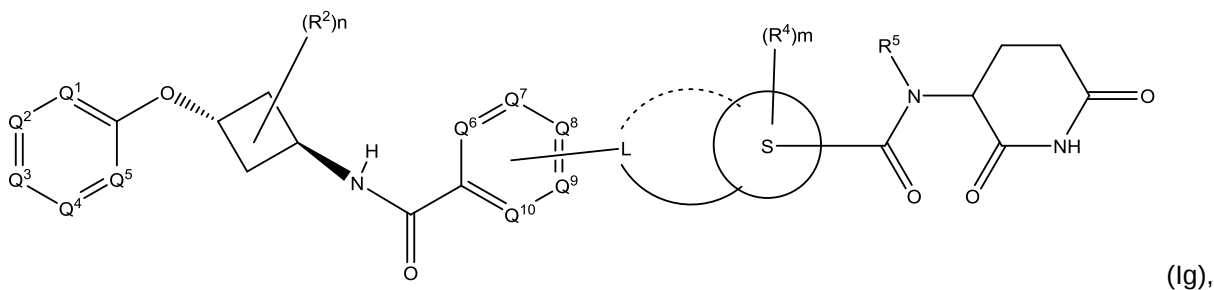
де всі змінні визначені в даному документі.

В одному аспекті дана заявка стосується сполуки формули (If),



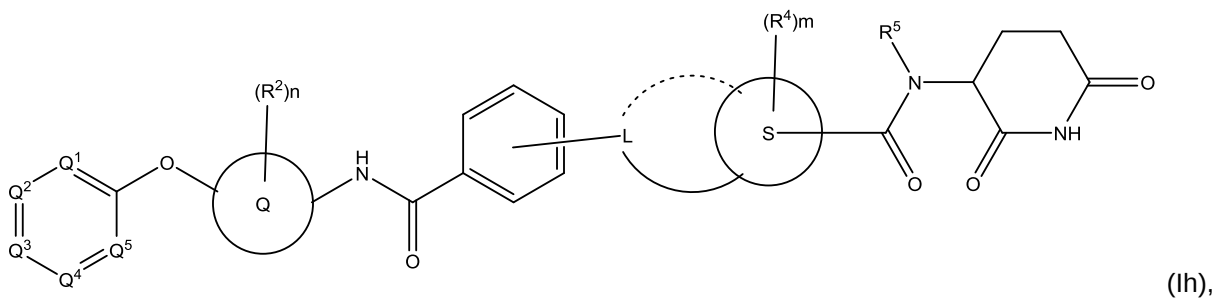
де всі змінні визначені в даному документі.

В одному аспекті дана заявка стосується сполуки формули (Ig),



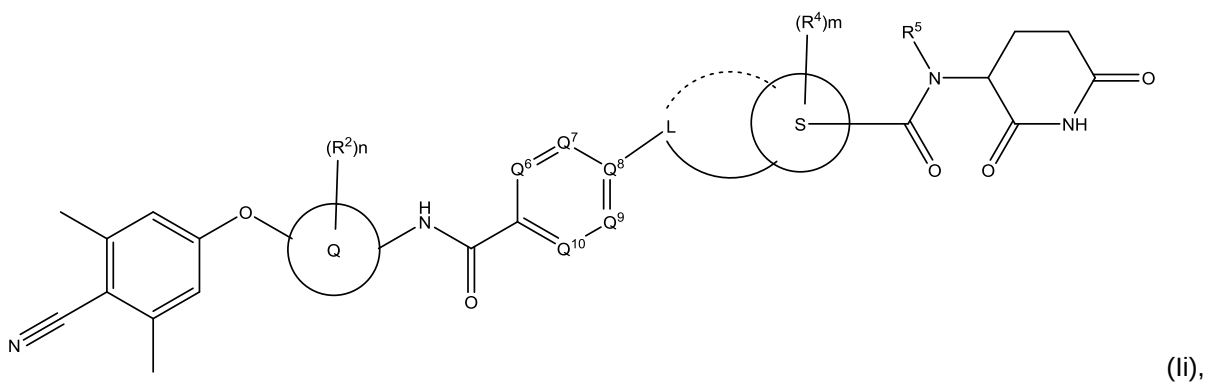
де всі змінні визначені в даному документі.

В одному аспекті дана заявка стосується сполуки формули (Ih),



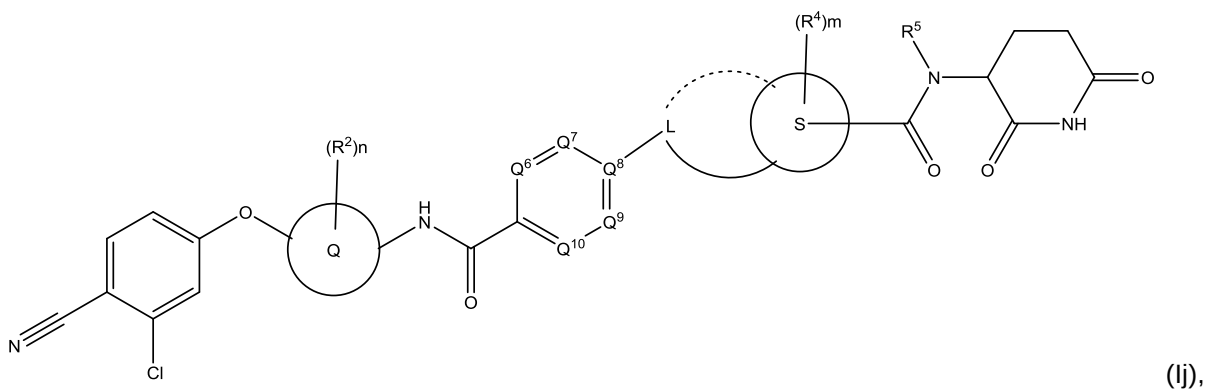
де всі змінні визначені в даному документі.

В одному аспекті дана заявка стосується сполуки формули (Ii),



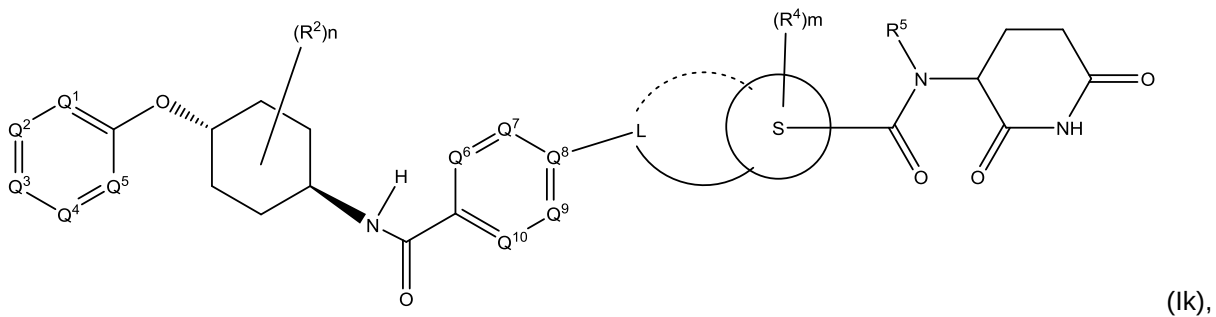
де всі змінні визначені в даному документі.

В одному аспекті дана заявка стосується сполуки формули (Ij),



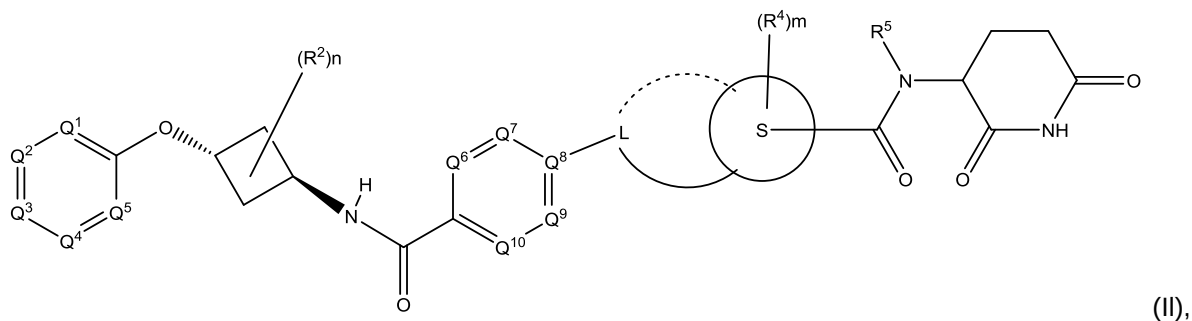
де всі змінні визначені в даному документі.

В одному аспекті дана заявка стосується сполуки формули (Ik),



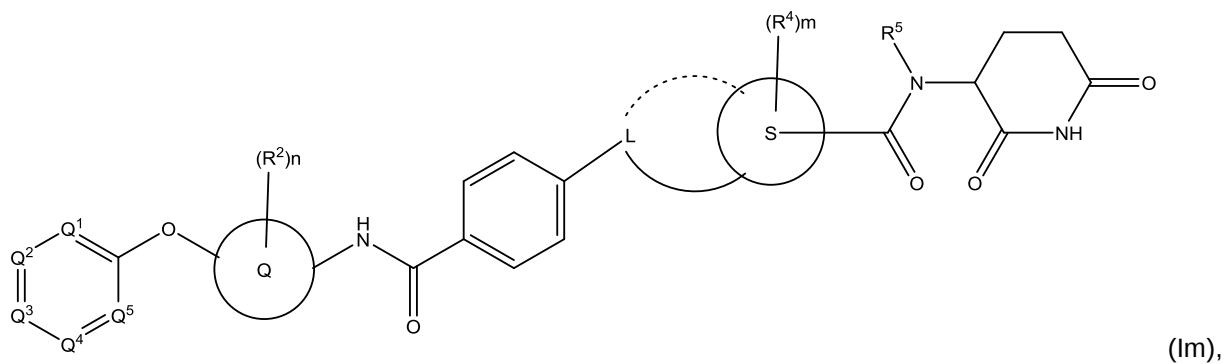
де всі змінні визначені в даному документі.

В одному аспекті дана заявка стосується сполуки формули (Il),



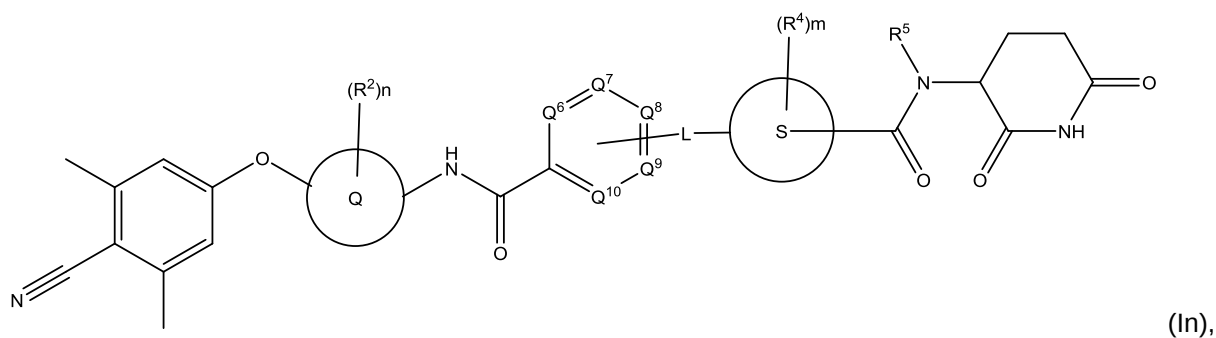
де всі змінні визначені в даному документі.

В одному аспекті дана заявка стосується сполуки формули (Im),



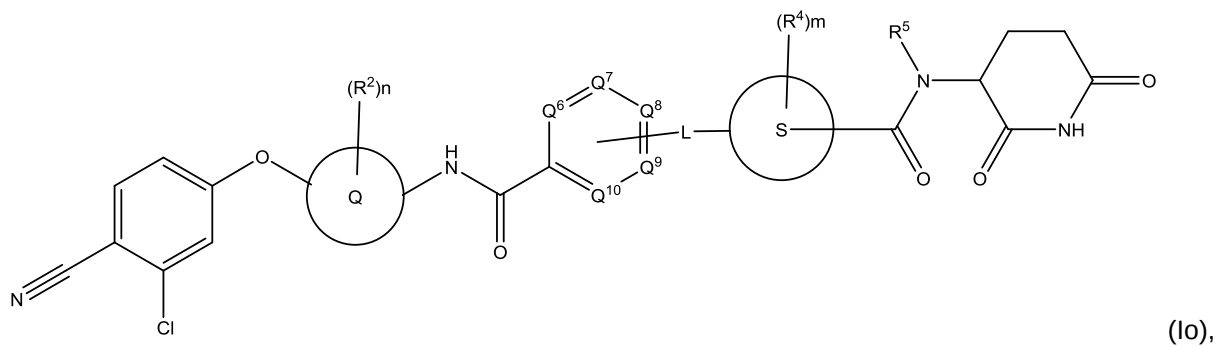
де всі змінні визначені в даному документі.

В одному аспекті дана заявка стосується сполуки формули (Io),



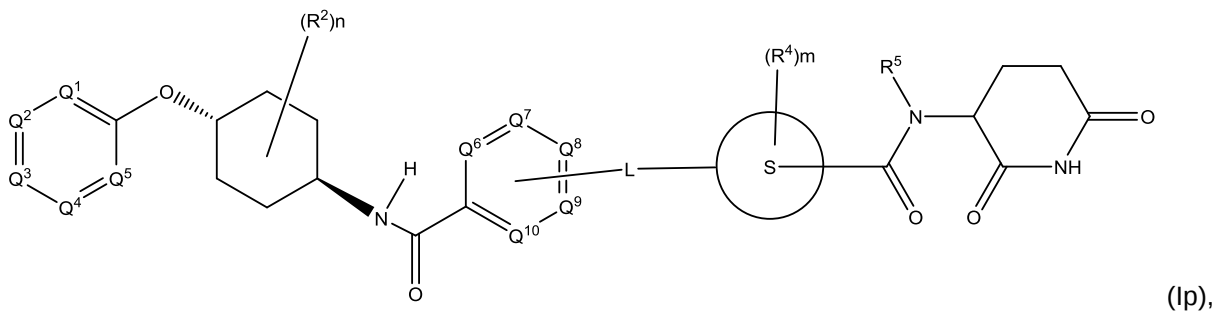
де всі змінні визначені в даному документі.

В одному аспекті дана заявка стосується сполуки формули (Ip),



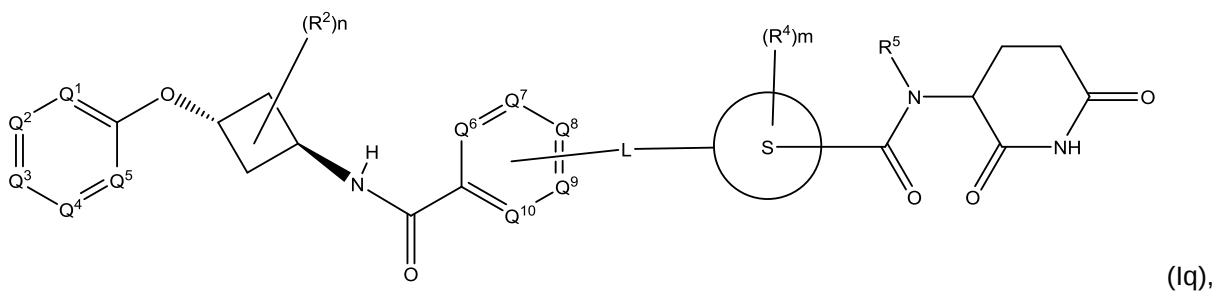
де всі змінні визначені в даному документі.

В одному аспекті дана заявка стосується сполуки формули (Iq),



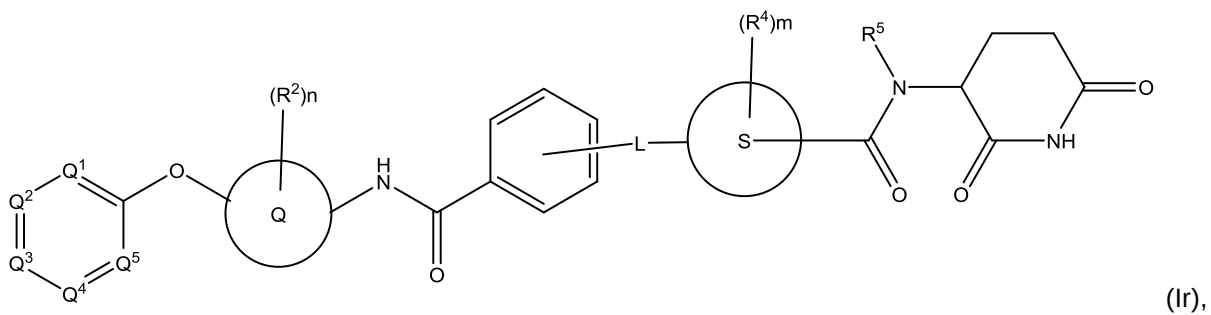
де всі змінні визначені в даному документі.

В одному аспекті дана заявка стосується сполуки формули (Ir),



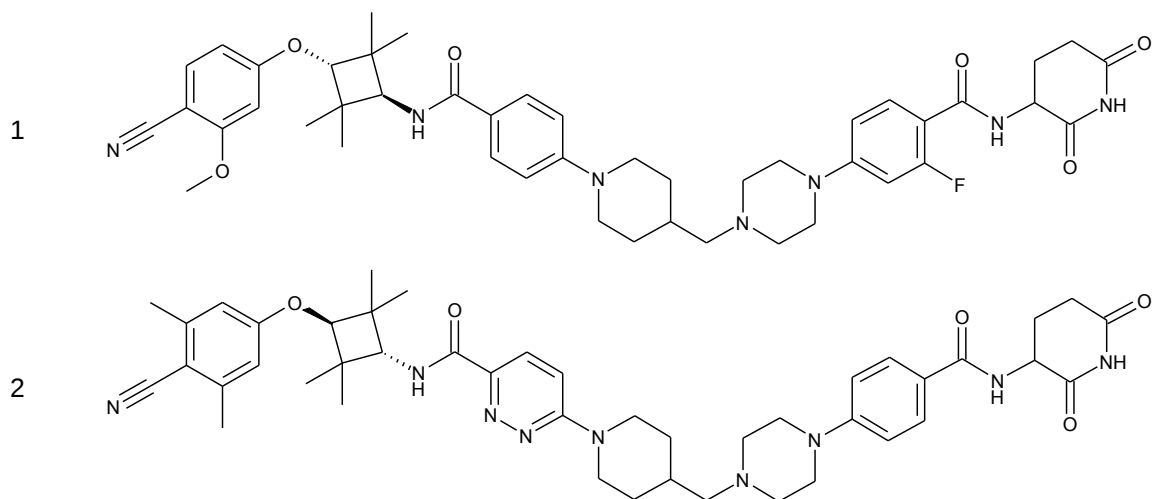
де всі змінні визначені в даному документі.

В одному аспекті дана заявка стосується сполуки формули (Is),

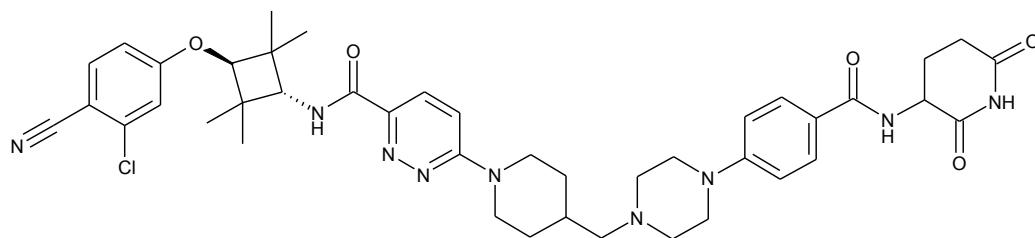


де всі змінні визначені в даному документі.

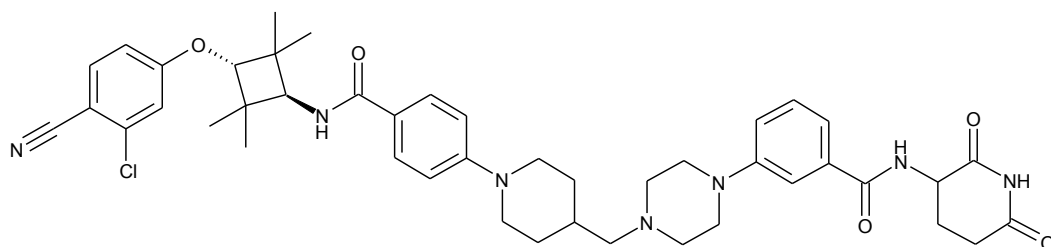
В іншому аспекті дана заявка стосується сполуки, де сполука являє собою



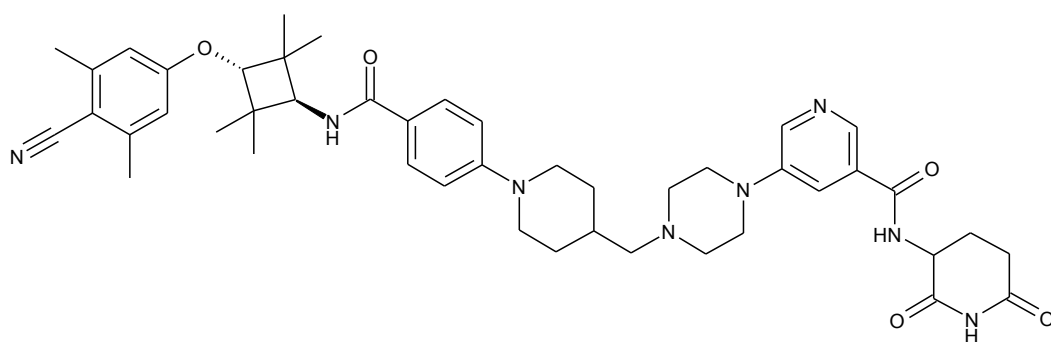
3



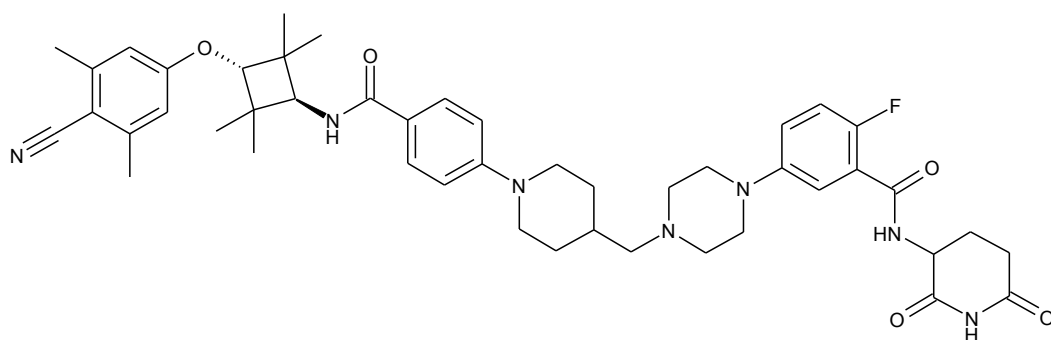
4



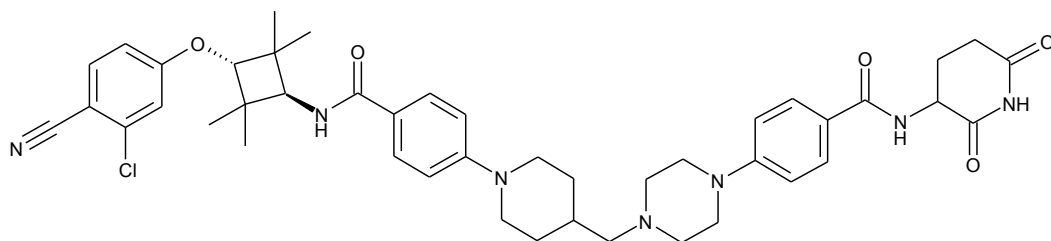
5



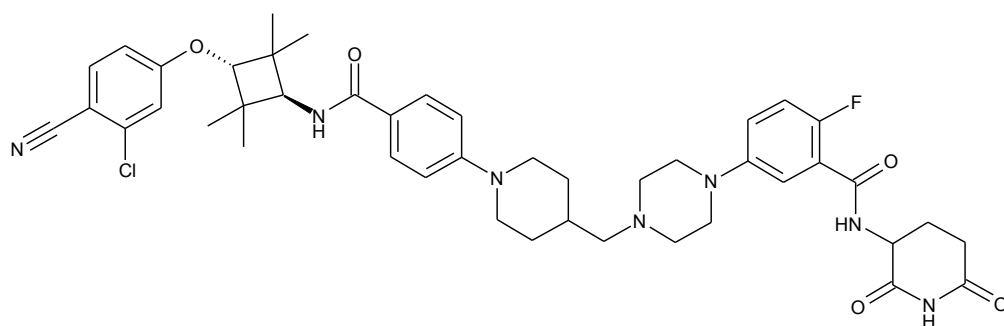
6



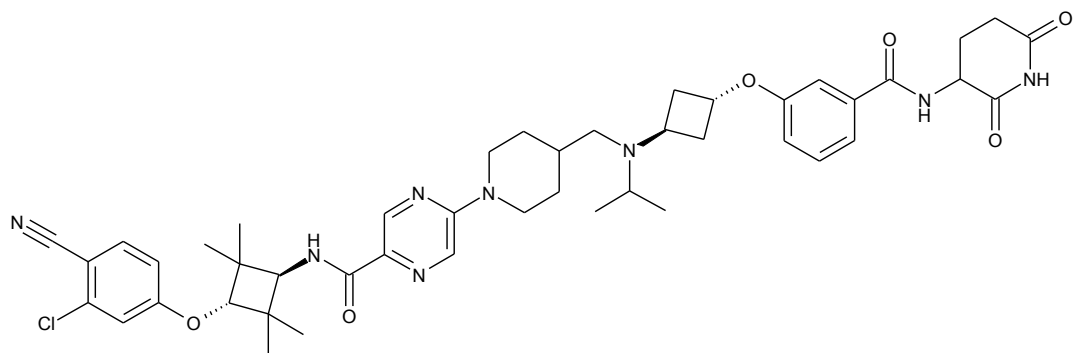
7



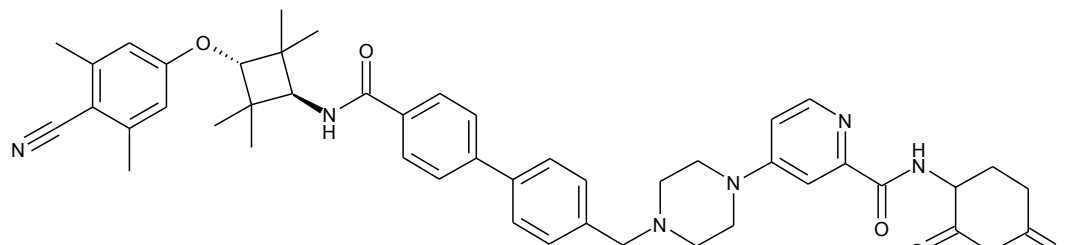
8



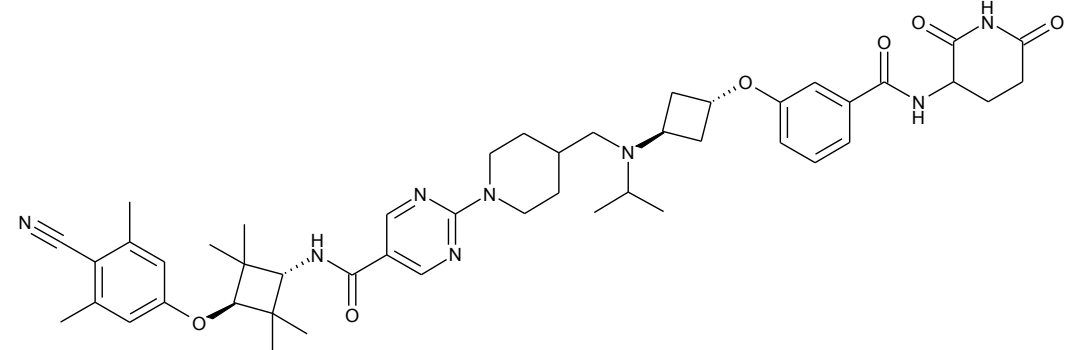
9



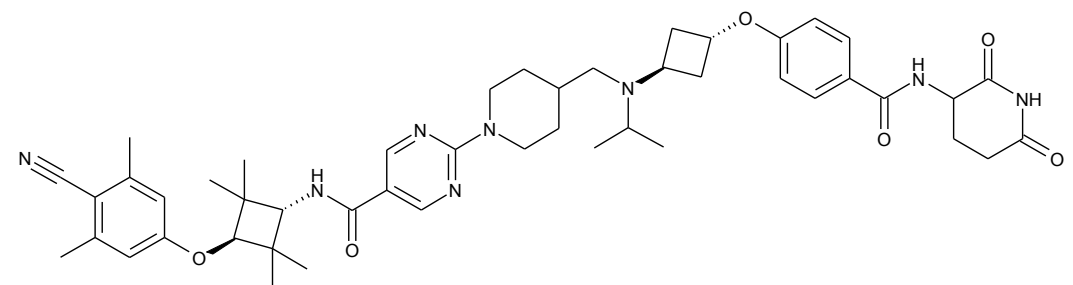
10



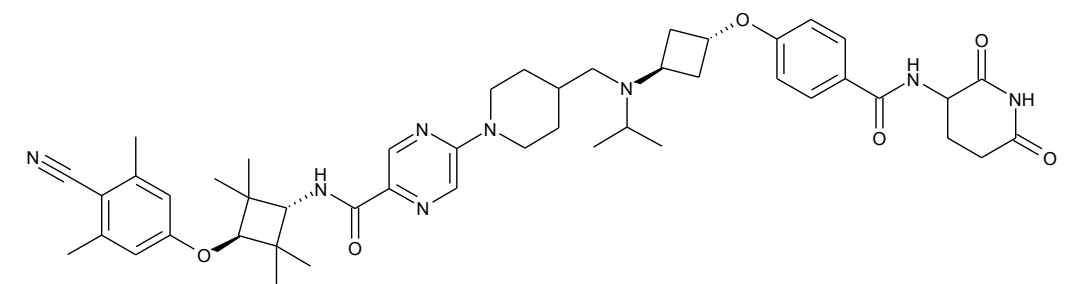
11



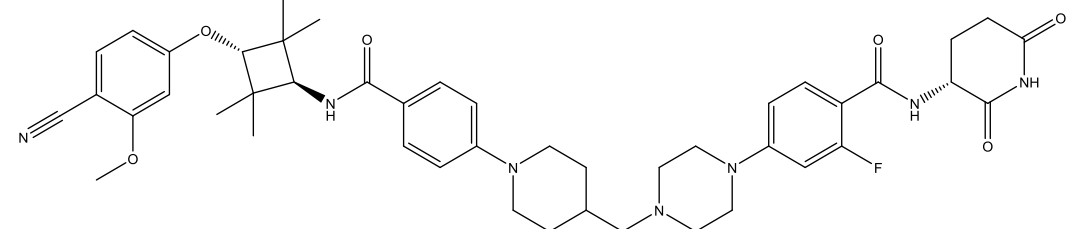
12



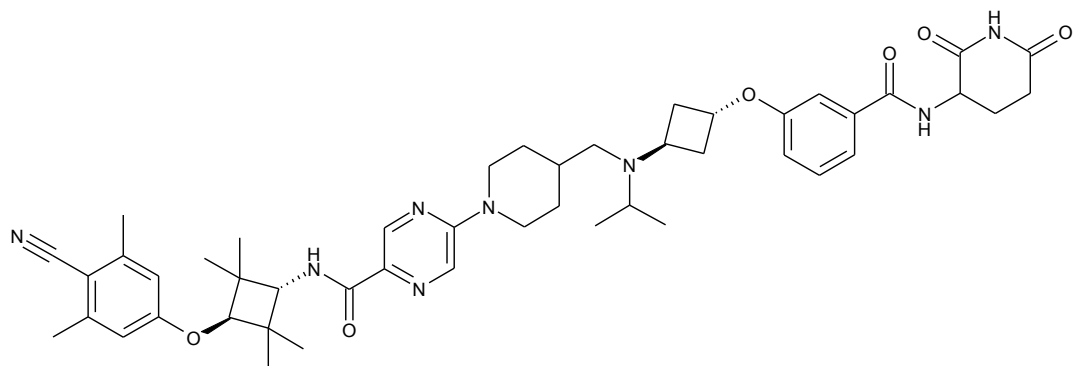
13



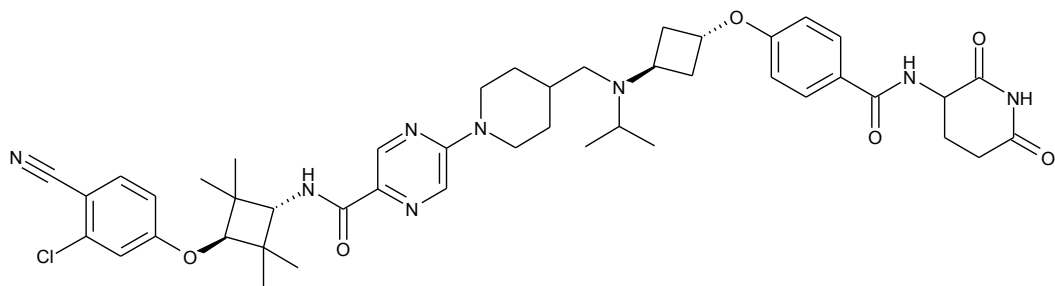
14



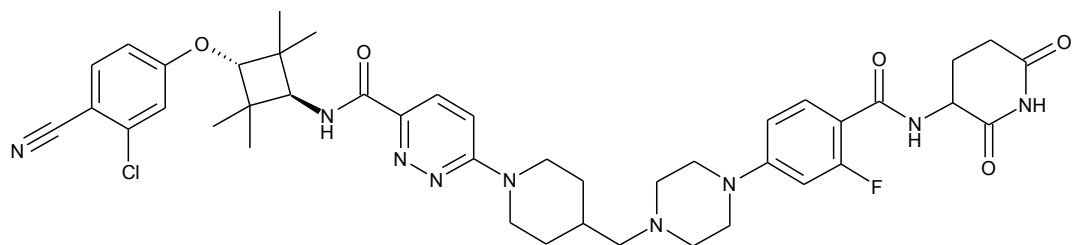
15



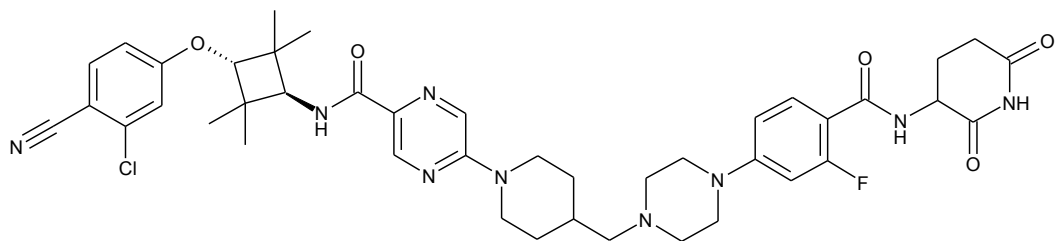
16



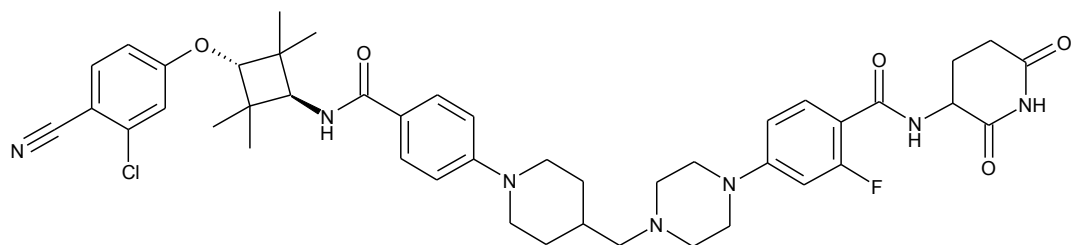
17



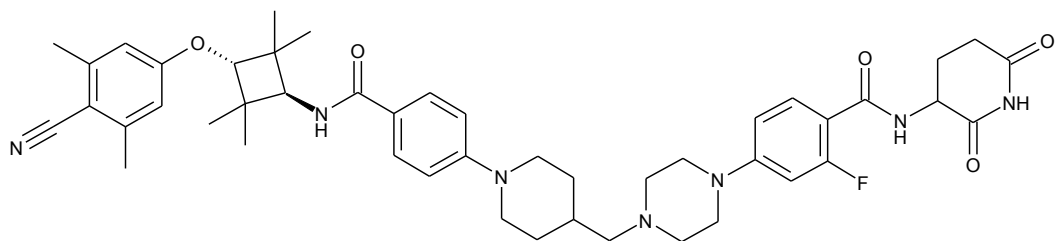
18



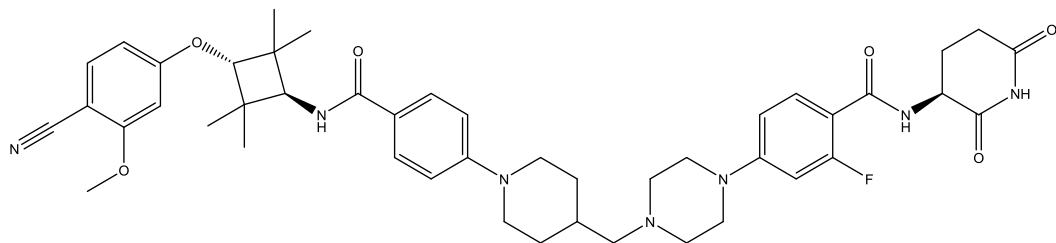
19



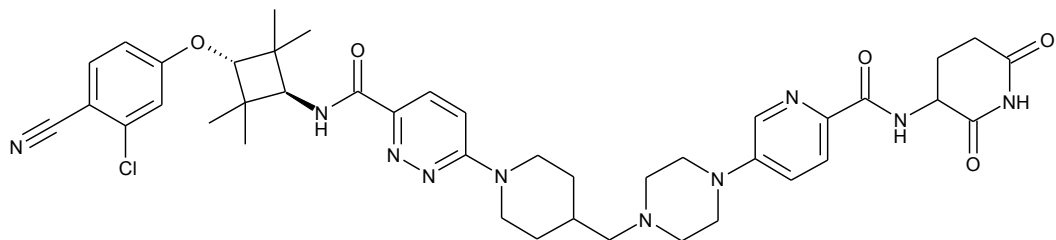
20



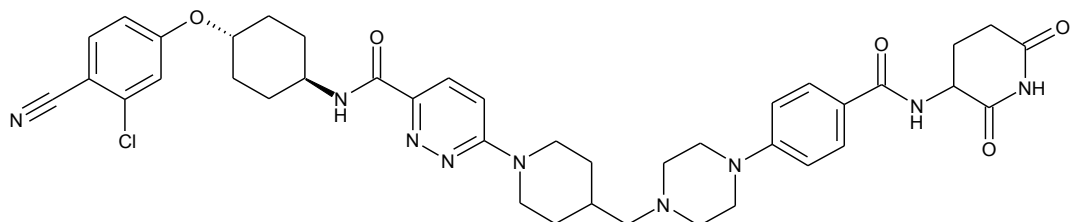
21



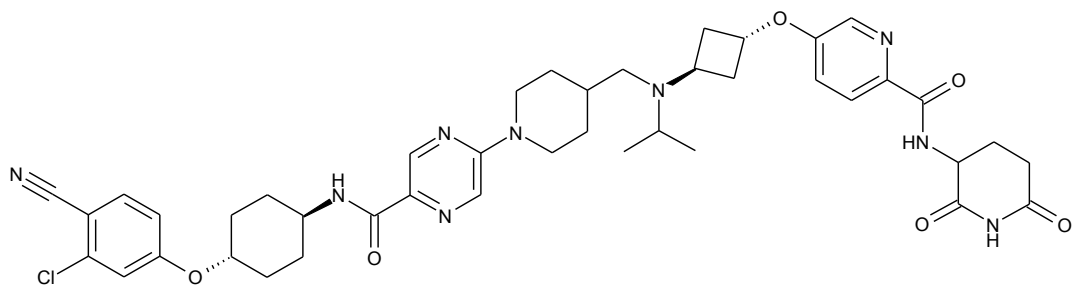
22



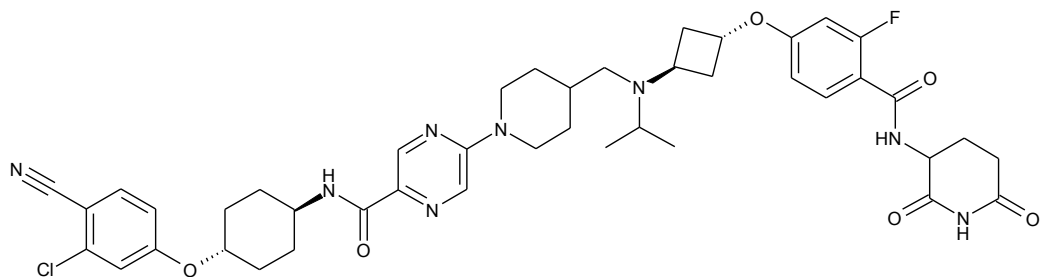
23



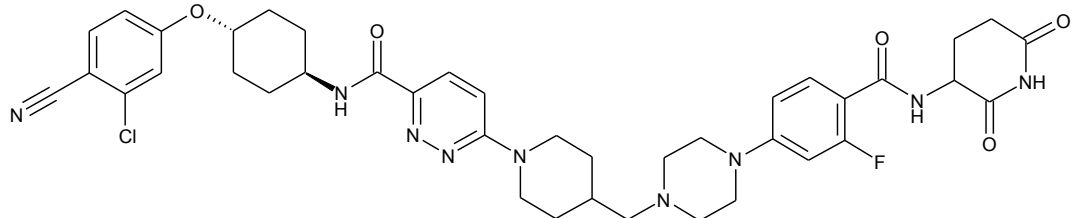
24



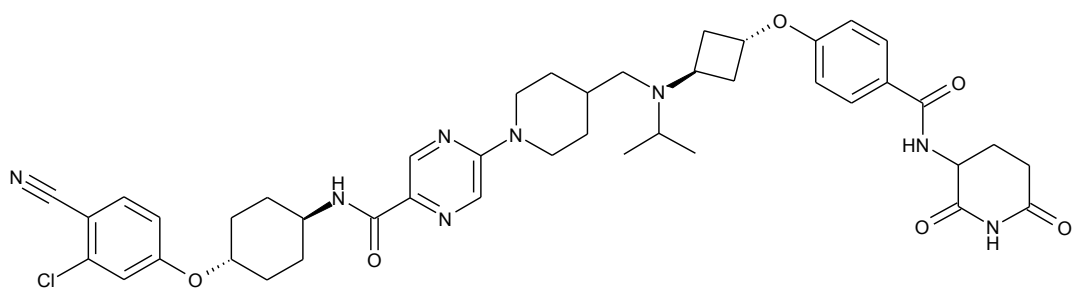
25



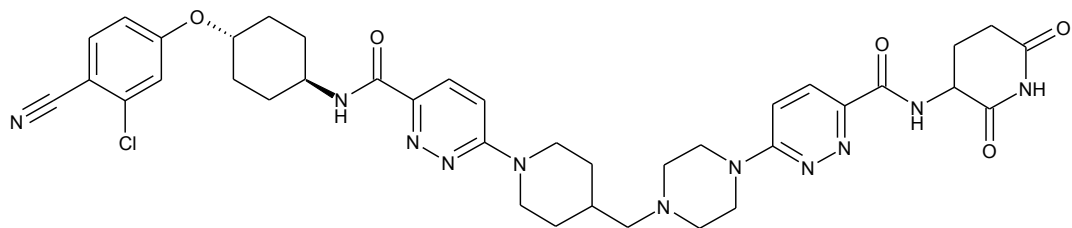
26



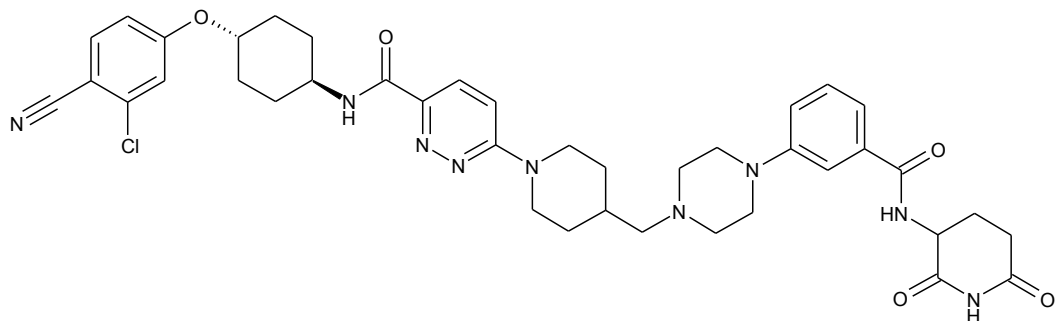
27



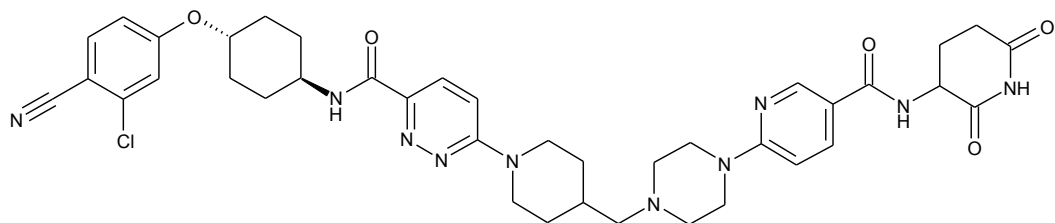
28



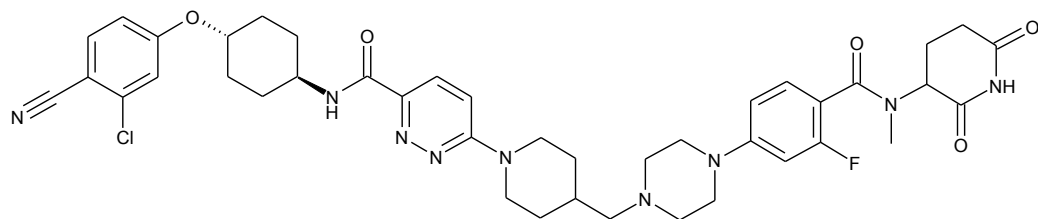
29



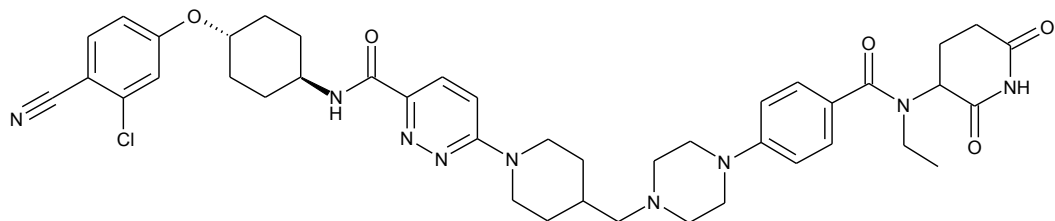
30



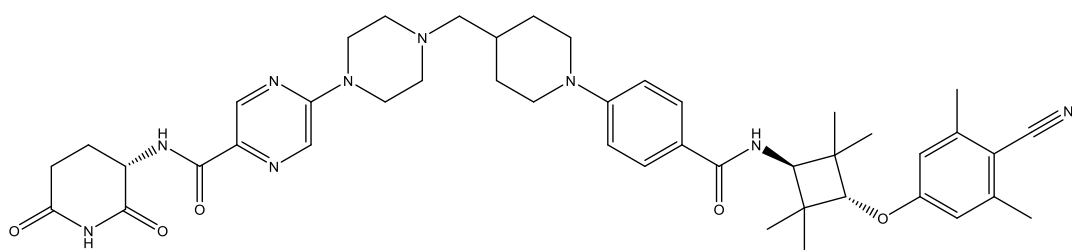
31



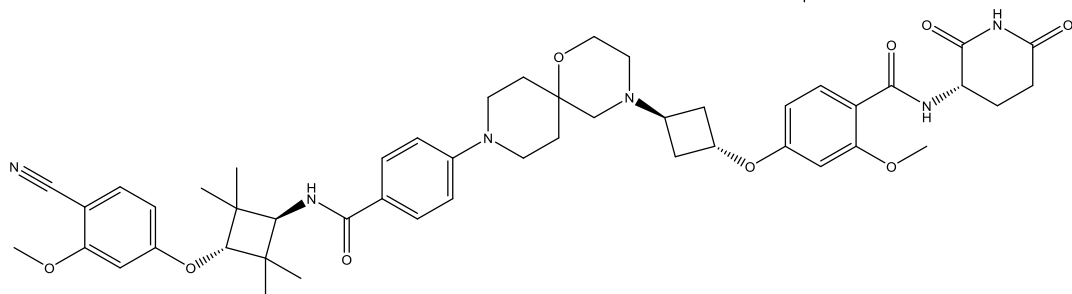
32



33



34



35

The chemical structure is a complex molecule with the following features:

- A morpholine ring (a six-membered ring with one nitrogen and one oxygen atom) is connected via its nitrogen atom to a piperidine ring (a six-membered ring with one nitrogen atom).
- The piperidine ring is further connected via its nitrogen atom to a benzene ring.
- The benzene ring is substituted with a methoxy group (-OCH₃) and an amide group (-C(=O)NH-).
- The amide group is connected to a cyclobutane ring (a four-membered ring with one nitrogen atom).
- The cyclobutane ring is connected via its nitrogen atom to another benzene ring.
- This second benzene ring is substituted with a methoxy group (-OCH₃) and an amide group (-C(=O)NH-).
- The amide group is connected to a piperidine ring (a six-membered ring with one nitrogen atom).
- The piperidine ring is further connected via its nitrogen atom to a benzene ring.
- This final benzene ring is substituted with a methoxy group (-OCH₃) and an amide group (-C(=O)NH-).
- The amide group is connected to a piperidine ring (a six-membered ring with one nitrogen atom).
- The piperidine ring is further connected via its nitrogen atom to a benzene ring.
- This final benzene ring is substituted with a methoxy group (-OCH₃) and an amide group (-C(=O)NH-).

36

Chemical structure 36 is a complex molecule. It features a 4-chloro-3-cyanophenyl group connected via an ether linkage to a 1,1,2,2-tetramethylcyclobutane ring. This ring is further connected to a benzamide group, which is linked via an alkyne to a piperidine ring. This piperidine is connected to another piperidine ring, which is then linked to a 4-fluorophenyl group. Finally, this phenyl group is connected to a 2,6-pyridinedicarboxamide moiety.

37

CN1C(=O)CNC(=O)N1C(=O)N(C(=O)N[C@H]2C(C)(C)C(C)(C)C2Oc3ccc(C#N)c(OC)c3)C4=CC=C(C=C4)N5CCN(CC5)CN6CCN(CC6)C7=CC=C(C=C7)C(=O)N[C@H]8C(C)(C)C(C)(C)C8Oc9ccc(C#N)c(OC)c9

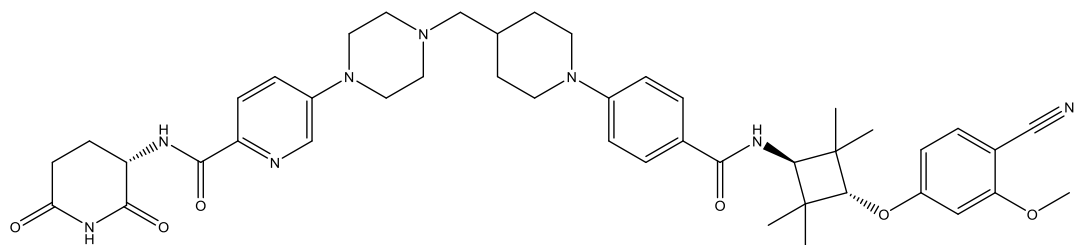
38

C#Cc1cc(C)c(O[C@H]2C[C@@H](C(C)(C)2)C(=O)Nc3ccc(cc3N4CCN(CC4)CCN5CCN(CC5)CC6=CN=CN=C6C(=O)N[C@@H]7C(=O)NC(=O)N7)C)cc1C

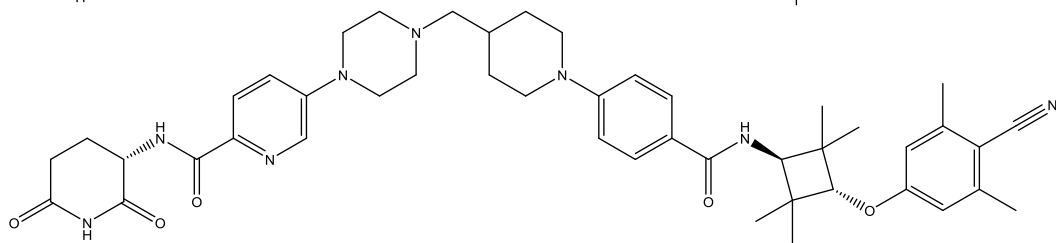
39

Chemical structure 39 is a complex molecule. It features a 2,6-pyridinedione ring (a six-membered ring with two carbonyl groups and one nitrogen atom) connected via an amide bond to a pyrimidine ring (a six-membered aromatic heterocycle with two nitrogen atoms). The pyrimidine ring is further connected to a piperazine ring (a six-membered saturated heterocycle with two nitrogen atoms). The piperazine ring is linked to a cyclohexane ring (a six-membered saturated ring). The cyclohexane ring is connected to a benzene ring (a six-membered aromatic ring). The benzene ring is linked to another amide bond, which is connected to a cyclobutane ring (a four-membered saturated ring). The cyclobutane ring is further connected to a benzene ring with a methoxy group (OCH₃) and an ethynyl group (C≡CH).

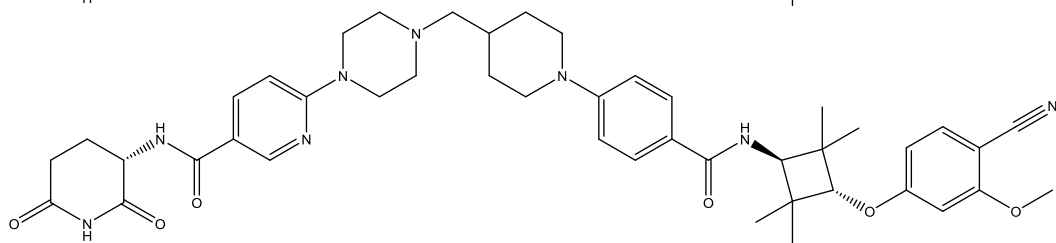
40



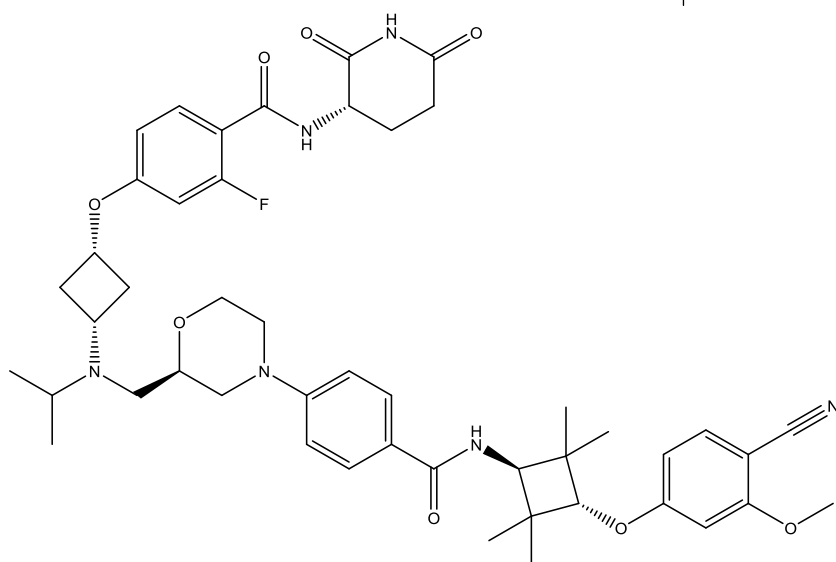
41



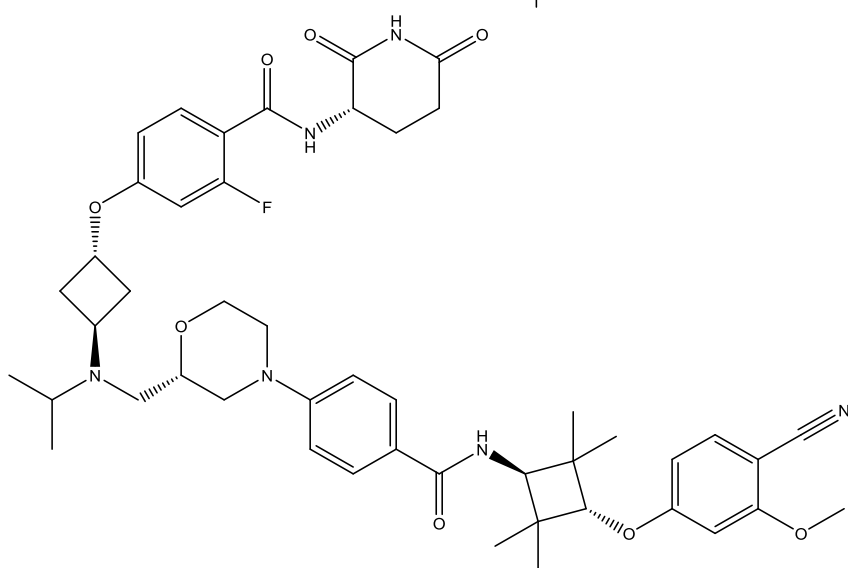
42



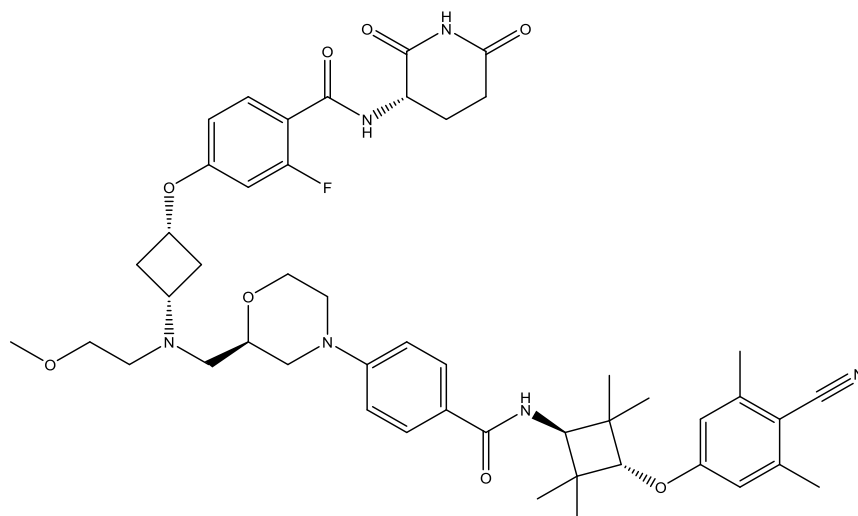
43



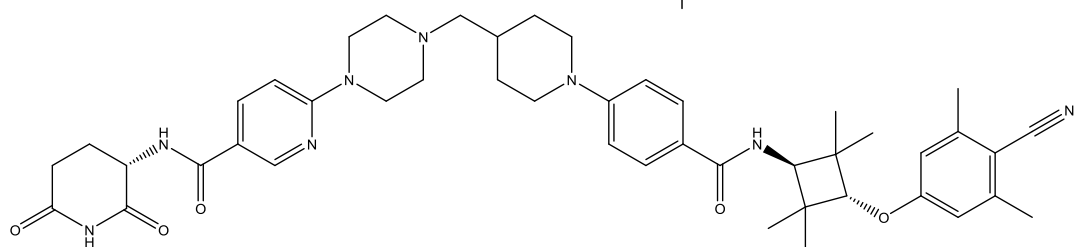
44



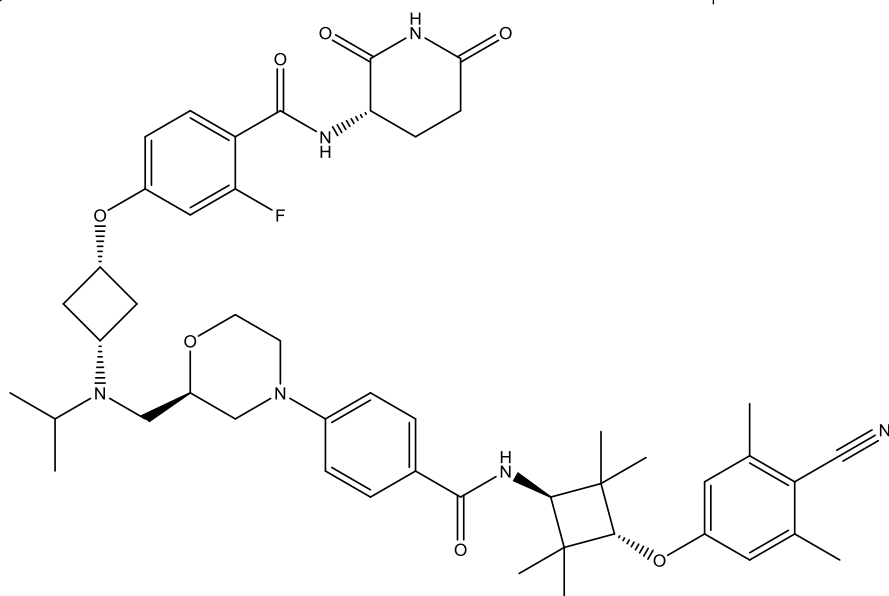
45



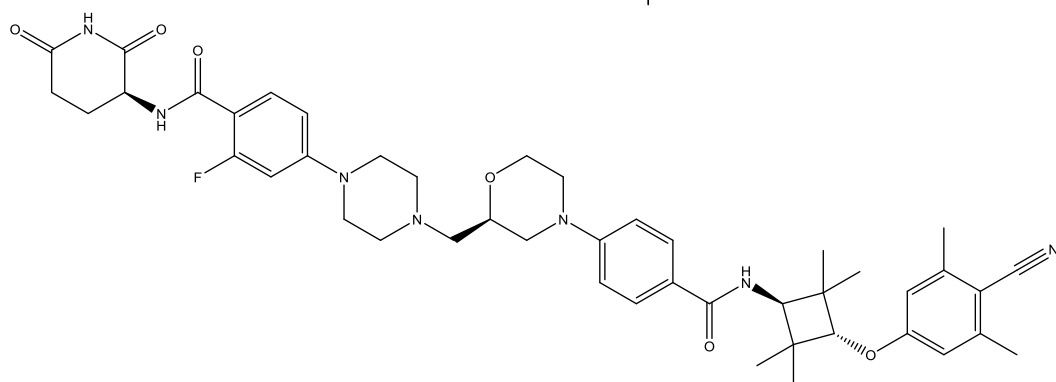
46



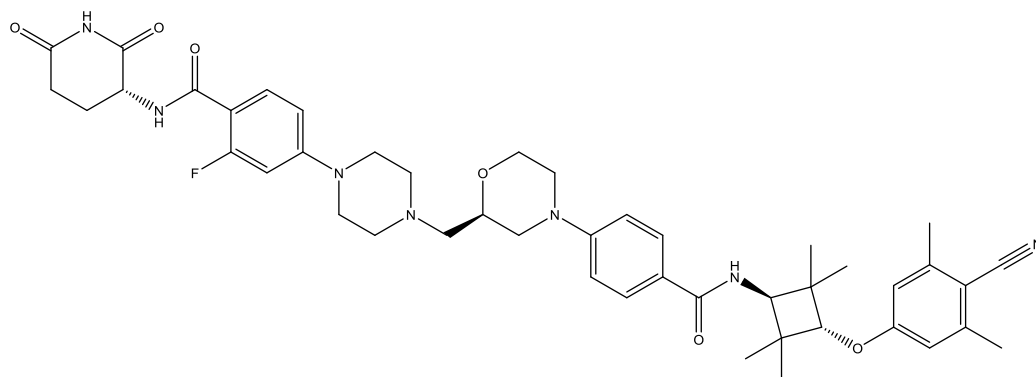
47



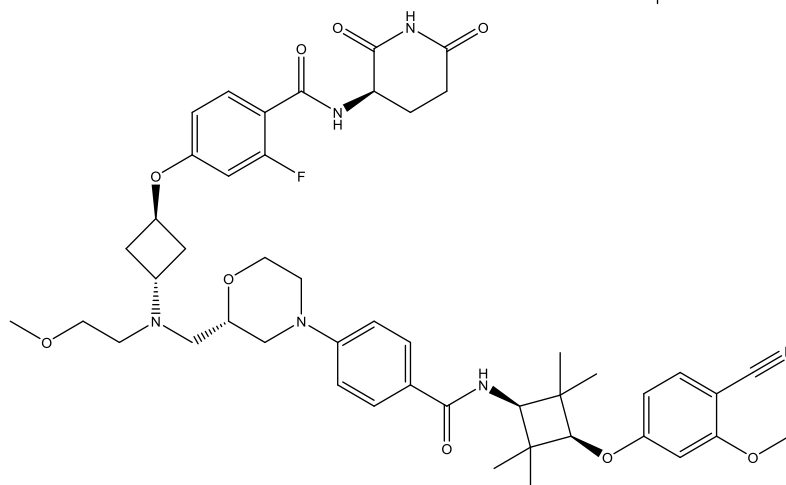
48



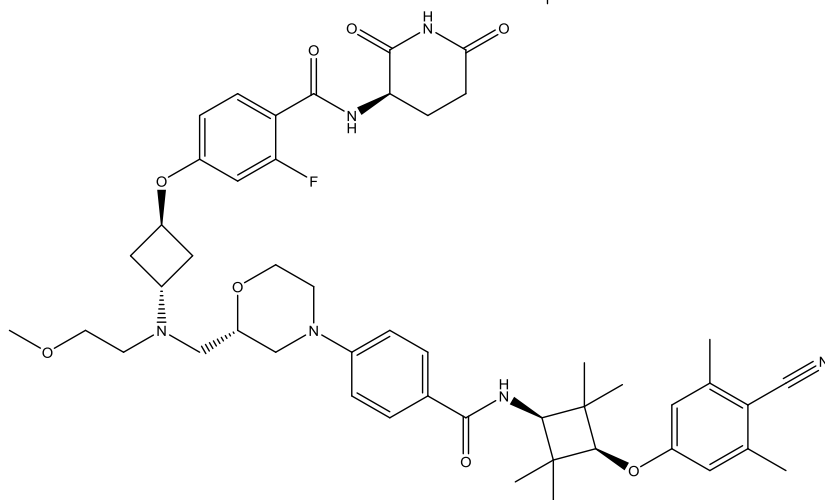
49



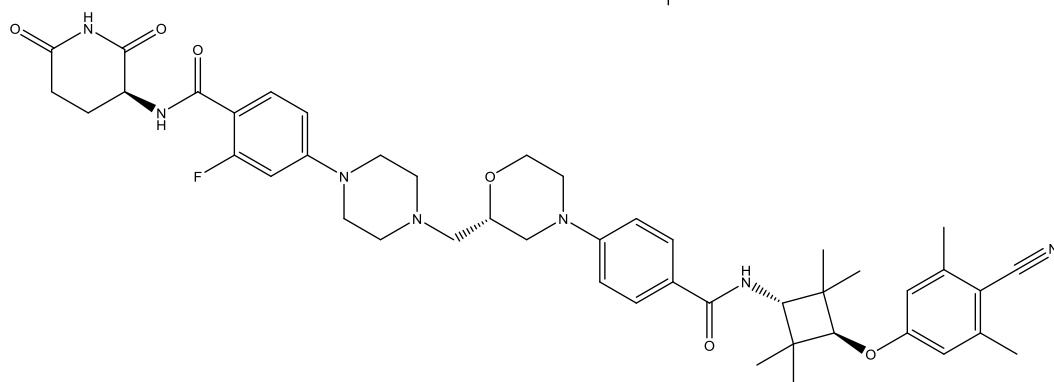
50



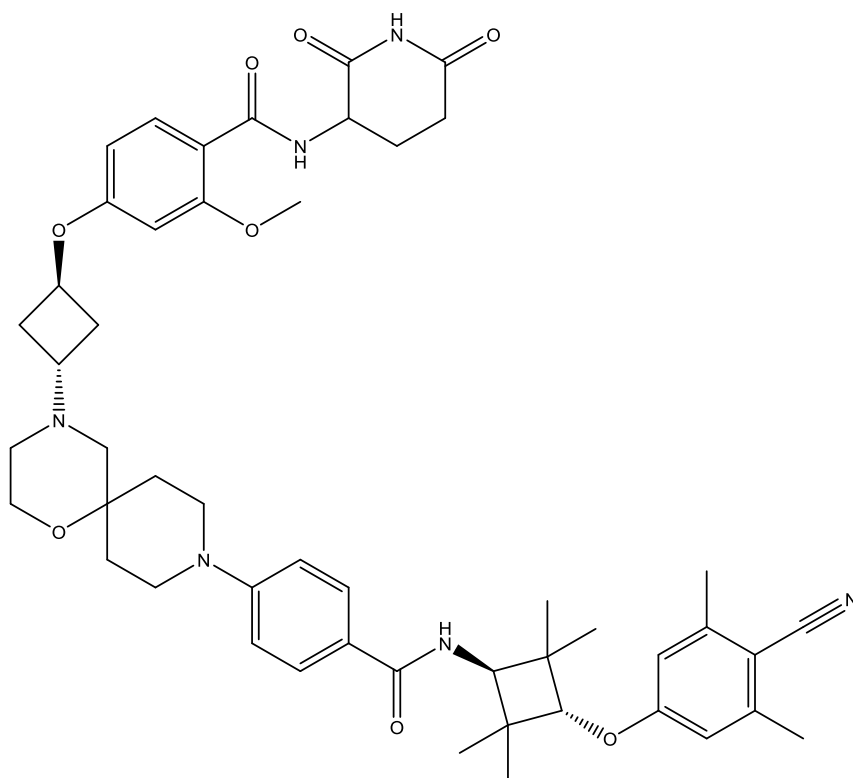
51



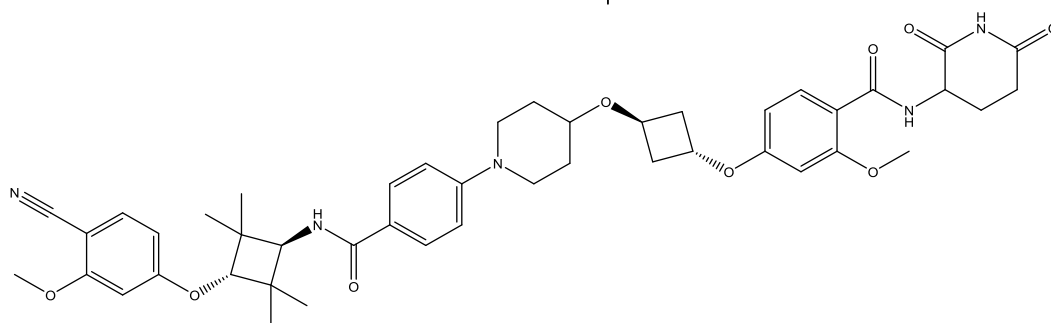
52



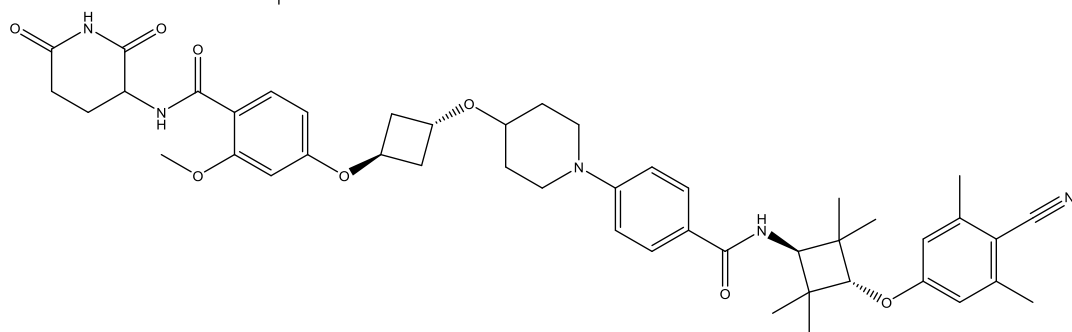
53



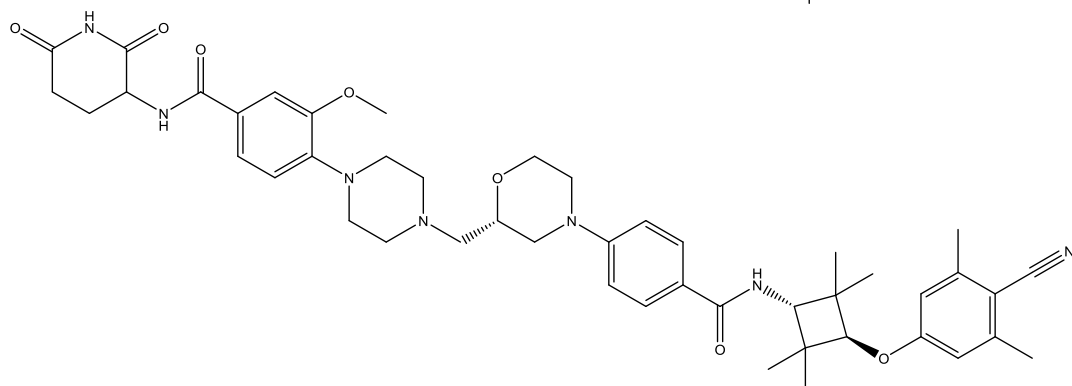
54



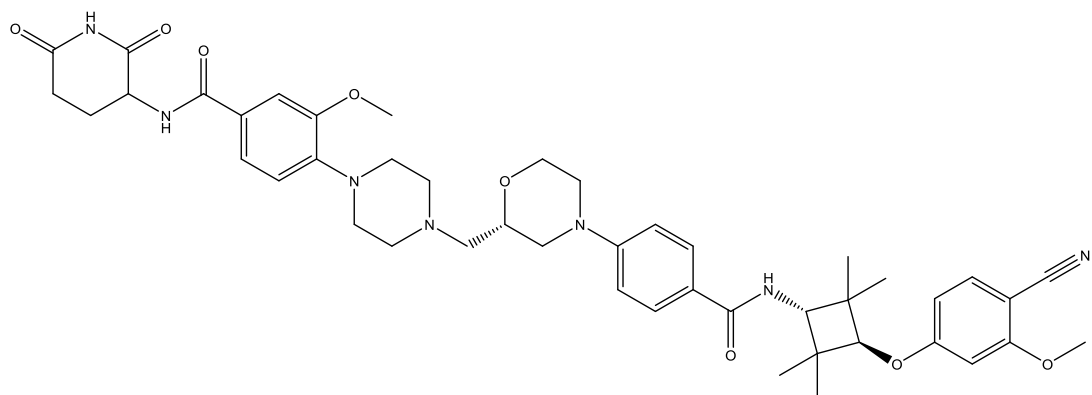
55



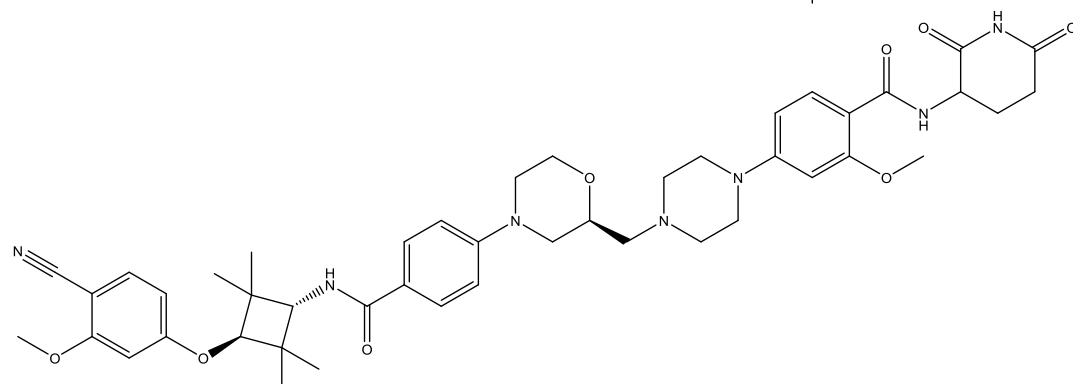
56



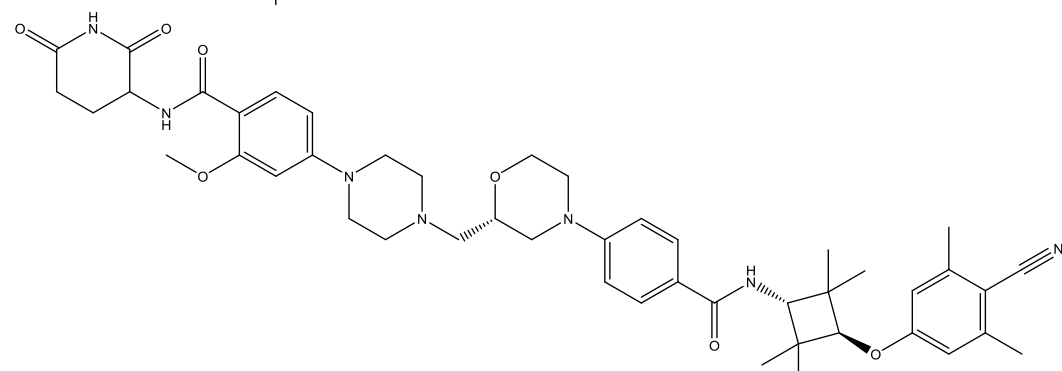
57



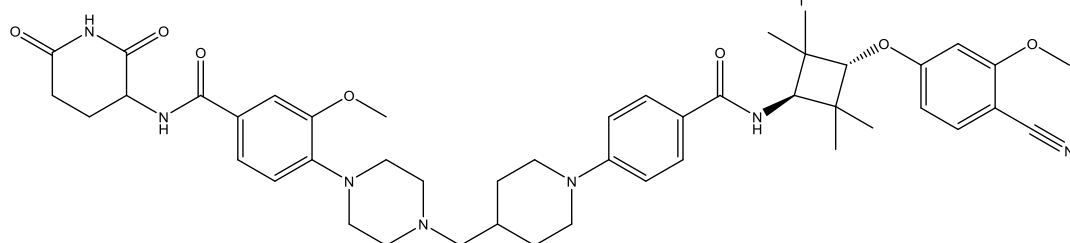
58



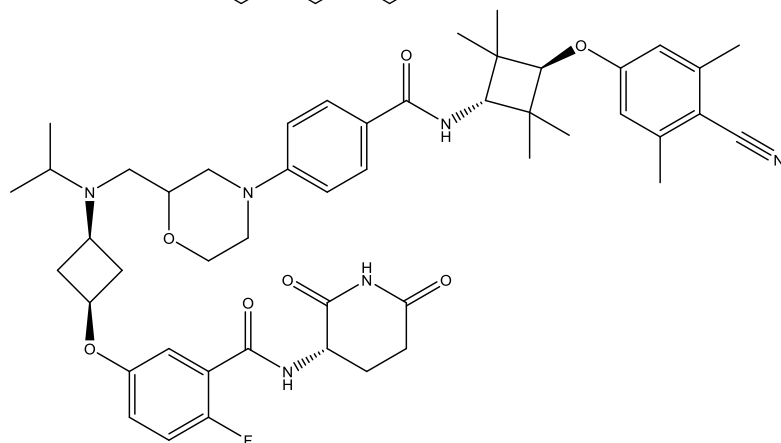
59



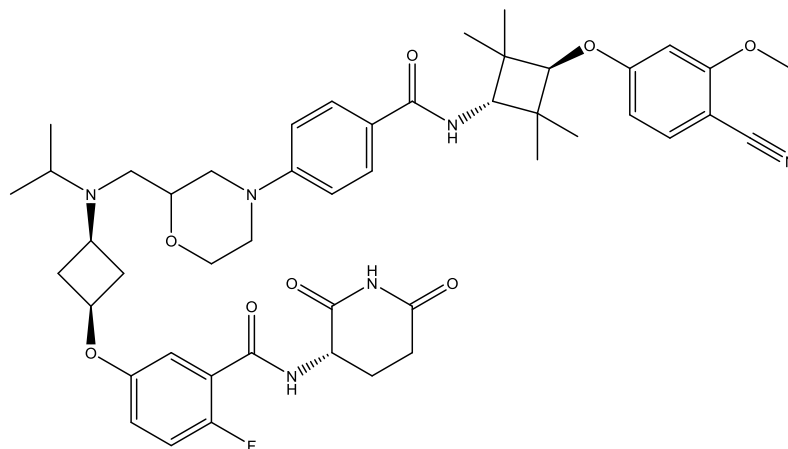
60



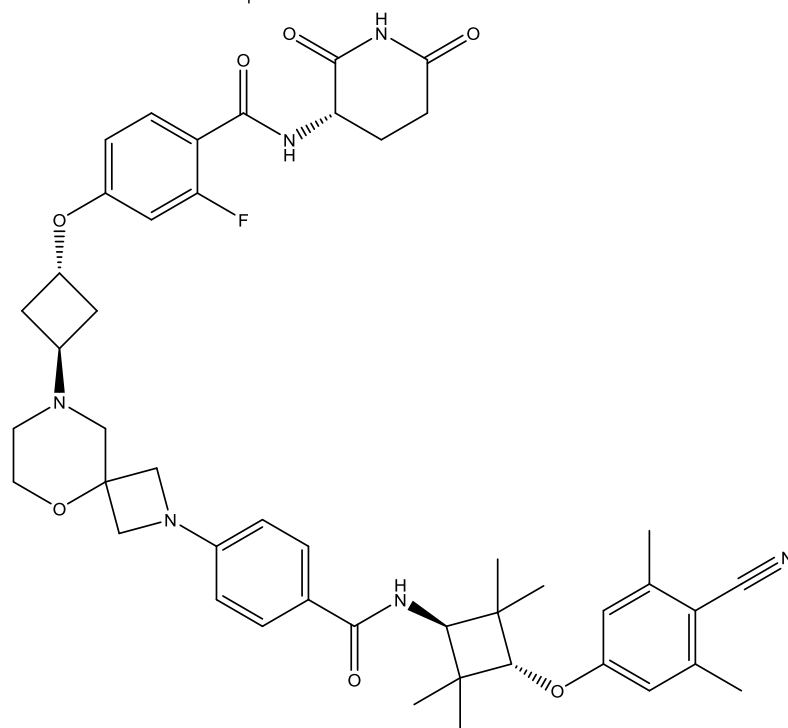
61



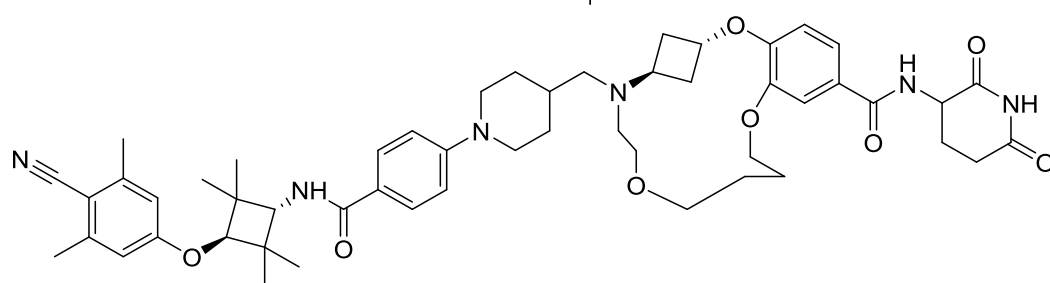
62



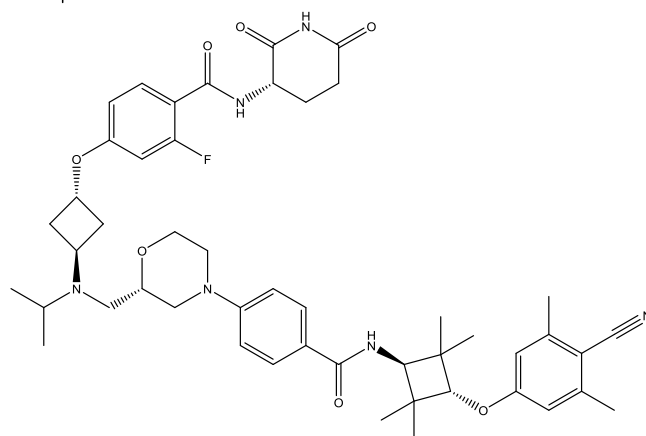
63



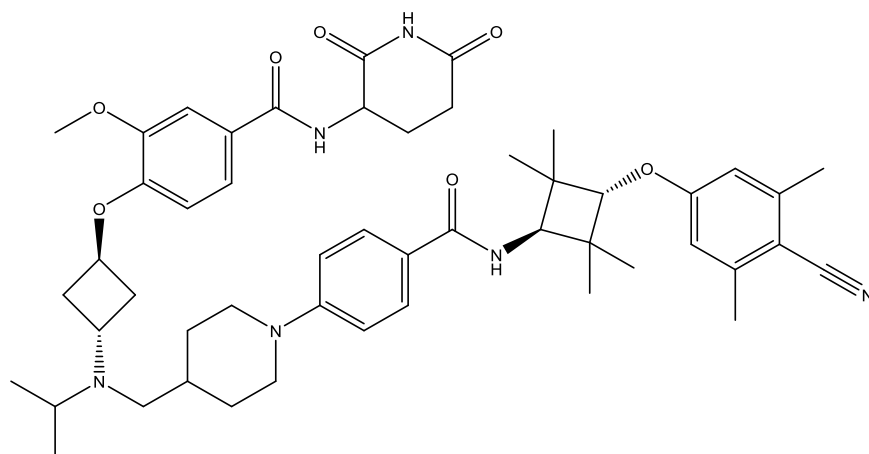
64



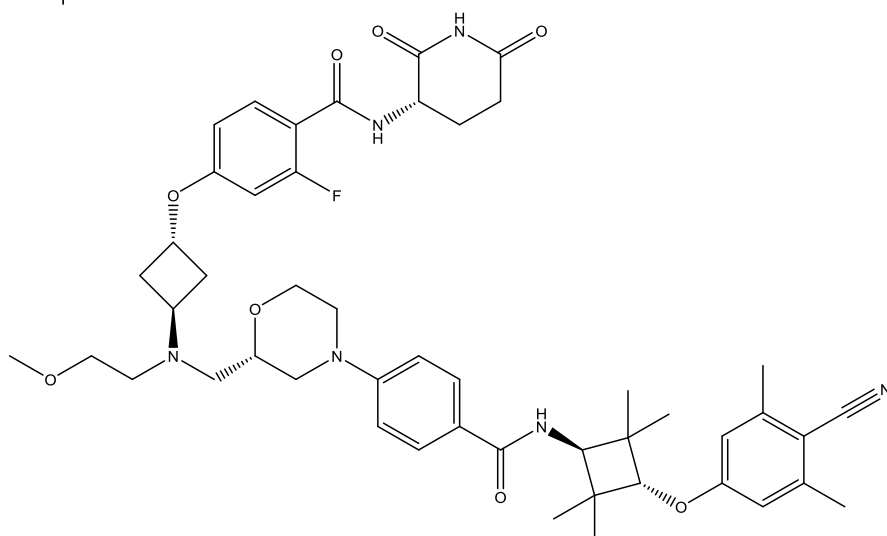
65



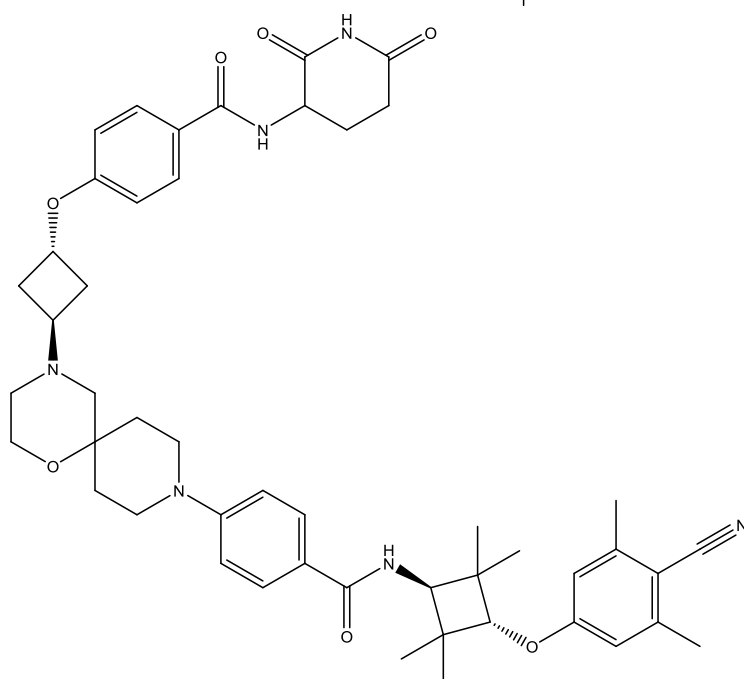
66



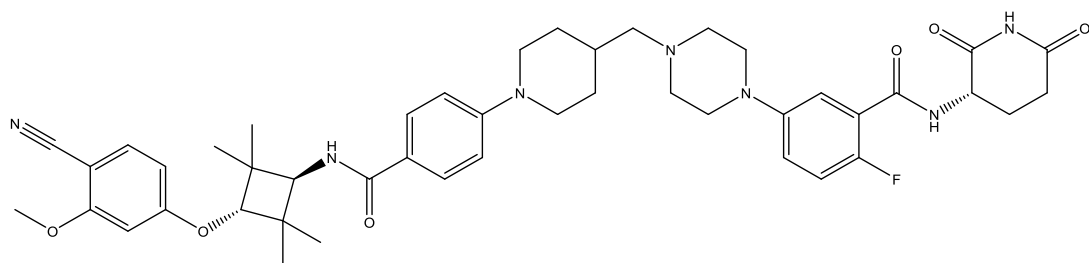
67



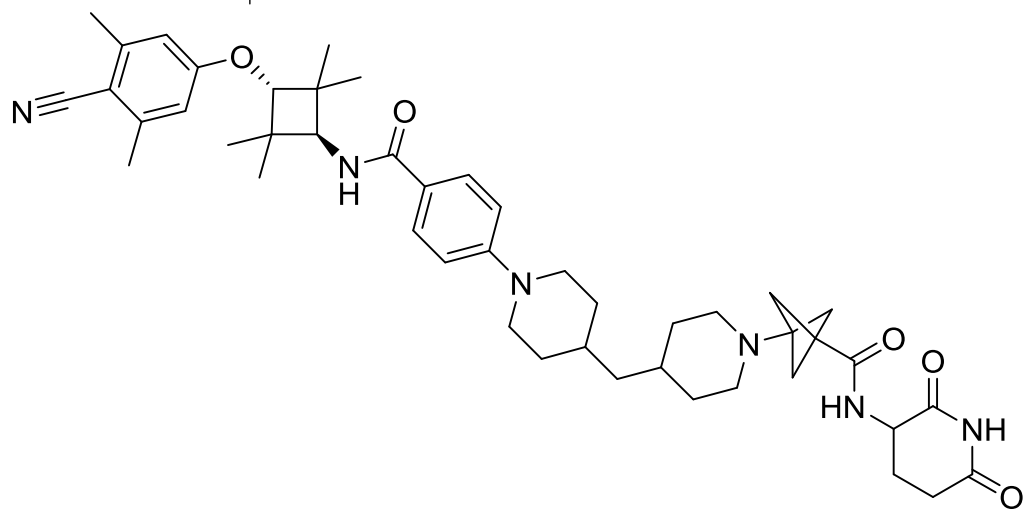
68



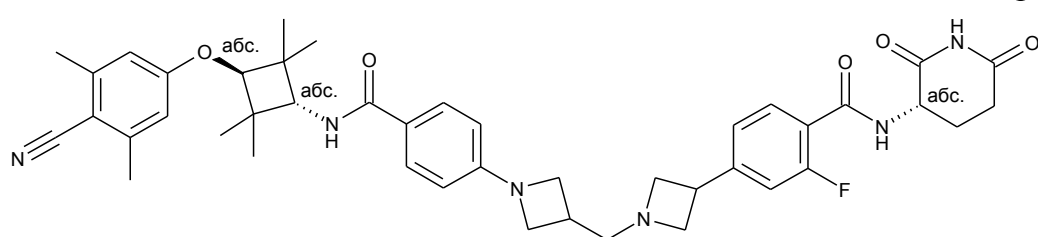
69



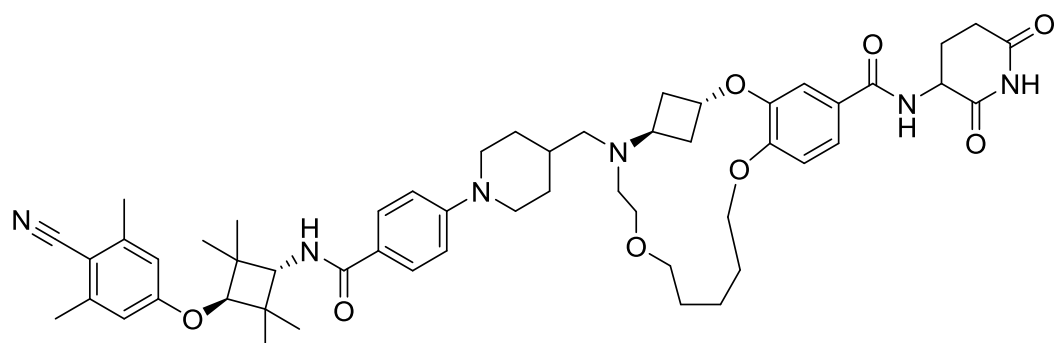
70



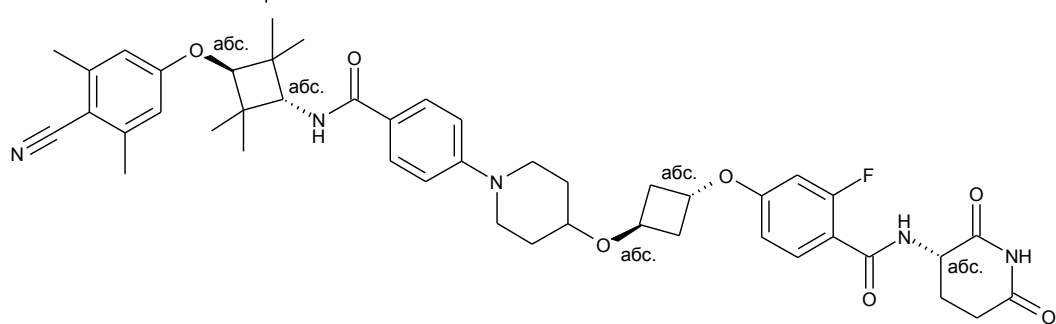
71

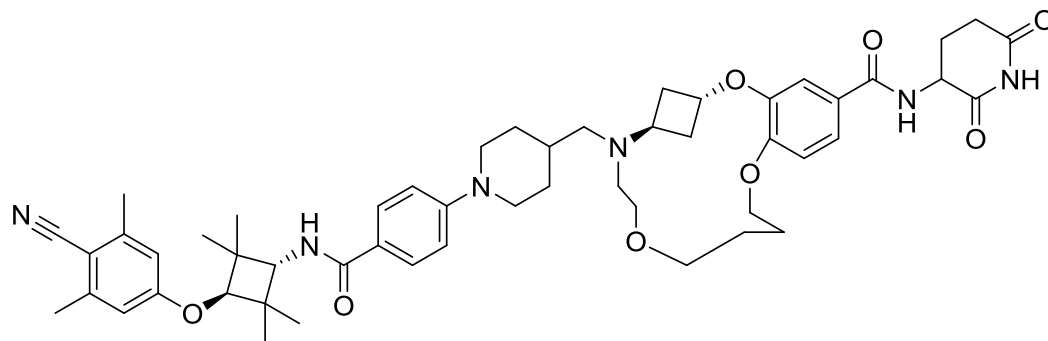


72

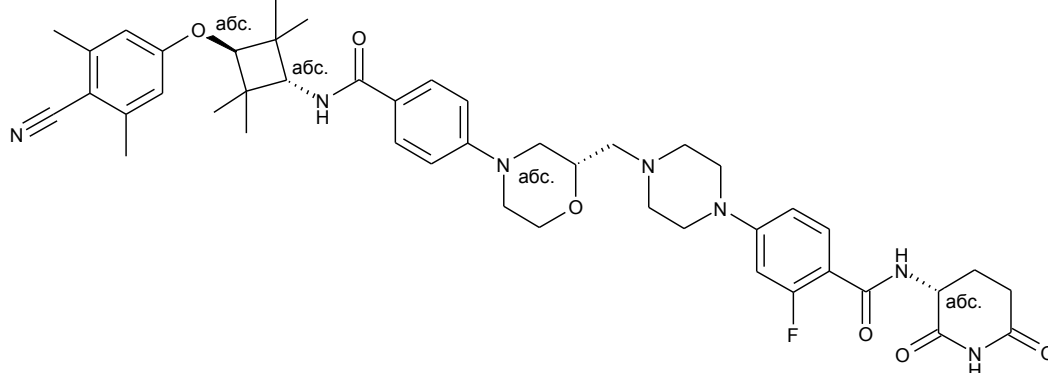


73

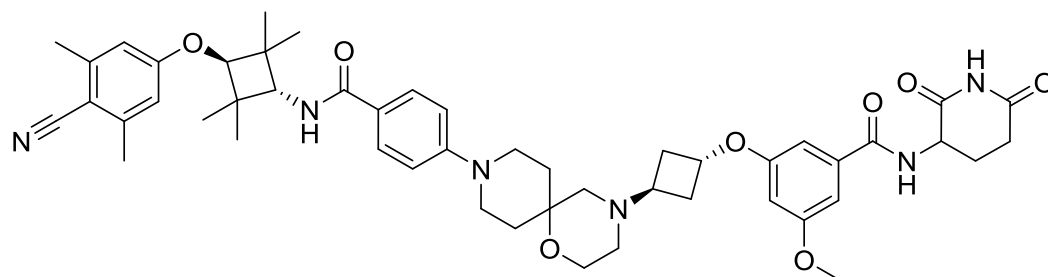




75



76



або її фармацевтично прийнятних солі, енантіомера, стереоізомера, сольвату або ізотопної похідної.

Сполуку за даним винаходом можна синтезувати із застосуванням стандартних способів і процедур синтезу для одержання органічних молекул, а також перетворень і маніпуляцій за участю функціональних груп, у тому числі застосування захисних груп, інформацію про які можна одержати з відповідної наукової літератури або із стандартної довідкової навчальної літератури у зазначеній галузі у світлі даного винаходу. Незважаючи на відсутність обмеження будь-яким одним або більше джерелами, загальновизнані довідкові навчальні джерела літератури в галузі органічного синтезу включають Smith, M.B.; March, J. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th ed.; John Wiley & Sons: New York, 2001; and Greene, T.W.; Wuts, P.G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd; John Wiley & Sons: New York, 1999. Способи синтезу, описані в публікації заявки на патент США № 2018/0099940 і міжнародній публікації № 2018/144649, включені в даний документ за допомогою посилання у всій своїй повноті.

В одному варіанті здійснення сполуки за даним винаходом можна одержати згідно з процедурами і способами, розкритими в даному документі, у тому числі, наприклад, де вказано в таблиці 1. Інші біфункціональні сполуки за даним винаходом можна одержати із застосуванням подібних способів із загальних проміжних сполук або їхніх похідних.

Таблица 1

Шляхи синтезу для одержання різних сполук за даним винаходом

Сполука №	Шлях синтезу
1	Приклад 3
3	Приклад 4
4	ФІГ. 2
5	Приклад 5

9	ФІГ. 3
14	Приклад 6
15	Приклад 7
16	ФІГ. 4
21	Приклад 8
23	Приклад 9
24	Приклад 10
27	Приклад 11
28	Приклад 12
33	Приклад 13
34	Приклад 14
35	Приклад 15
37	Приклад 16
38	Приклад 17
39	Приклад 18
40	Приклад 19
41	Приклад 20
43 і 44	Приклад 21
48 і 49	Приклад 22
64	Приклад 23
70	Приклад 24

Способи убівітинування/руйнування білка-мішені у клітині

Даний винахід передбачає спосіб убівітинування/руйнування білка-мішені у клітині. Спосіб включає введення біфункціональної композиції, що містить фрагмент, що зв'язується з убівітинлігазою E3, і фрагмент, що спрямовано впливає на білок, переважно з'єднані за допомогою лінкерного фрагмента, як далі описано в даному документі, де фрагмент, що зв'язується з убівітинлігазою E3, зв'язаний з фрагментом, що цілеспрямовано впливає на білок, і при цьому фрагмент, що зв'язує убівітинлігазу E3, розпізнає білок убівітинового шляху (наприклад, убівітинлігазу, переважно убівітинлігазу E3), і фрагмент, що спрямовано впливає на білок, розпізнає білок-мішень у такий спосіб, що руйнування білка-мішені відбувається, якщо білок-мішень поміщають в безпосередній близькості від убівітинлігази, що отже приводить до руйнування білка-мішені/пригнічення його ефектів і контролю рівнів білка. Контроль рівнів білка, що надається даним винаходом, забезпечує лікування хворобливого стану або стану, який модулюється за рахунок цільового білка шляхом зниження рівня даного білка у клітинах пацієнта.

В одному аспекті в даній заявці передбачається сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятні сіль, енантіомер, стереоізомер, сольват, поліморф, ізотопна похідна або проліки на її основі, які руйнують білок андрогенового рецептора (AR). В одному варіанті здійснення AR, який руйнується за допомогою сполуки формули (I), являє собою AR дикого типу. В одному варіанті здійснення AR, який руйнується за допомогою сполуки формули (I), являє собою мутантну форму AR.

В одному варіанті здійснення мутантна форма AR, яка руйнується за допомогою сполуки формули (I), має щонайменше одну соматичну мутацію AR, асоційовану з пухлиною. В одному варіанті здійснення щонайменше одна соматична мутація AR, асоційована з пухлиною, вибрана з L702H, M895V, M896V, T878A, F877L і H875Y.

В одному варіанті здійснення мутантна форма AR, яка руйнується за допомогою сполуки формули (I), має щонайменше дві соматичні мутації AR, асоційовані з пухлиною. В одному варіанті здійснення щонайменше дві соматичні мутації AR, асоційовані з пухлиною, вибрані з L702H, M895V, M896V, T878A, F877L і H875Y.

В одному варіанті здійснення даний винахід спрямований на спосіб лікування пацієнта, який потребує модулювання хворобливого стану або стану за допомогою білка, де руйнування даного білка буде чинити терапевтичний ефект на даного пацієнта, при цьому спосіб передбачає введення пацієнту, який потребує цього, ефективної кількості сполуки формули (I), необов'язково у комбінації з іншим протираковим засобом. Хворобливий стан або стан може являти собою захворювання, спричинене мікробним організмом або іншим екзогенним організмом, таким як вірус, бактерія, гриб, найпростіші або інший мікроорганізм, або може являти собою хворобливий стан, який спричинений надекспресією білка, що призводить до хворобливого стану та/або стану.

Способи лікування

В одному аспекті дана заявка стосується способу лікування та/або запобігання раку, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятних солі, енантіомеру, стереоізомеру, сольвату або ізотопної похідної.

В одному аспекті дана заявка стосується способу лікування та/або запобігання раку, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективною кількістю сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятних солі, енантіомеру, стереоізомеру, сольвату, поліморфу, ізотопної похідної або проліків на її основі у комбінації з одним або більше додатковими противораковими засобами.

Способи лікування раку, описані в даному документі, приводять до зменшення розміру пухлини. Як альтернатива або додатково рак являє собою метастатичний рак, і даний спосіб лікування включає пригнічення інвазії метастатичних ракових клітин.

В одному варіанті здійснення рак являє собою рак передміхурової залози.

В одному варіанті здійснення рак являє собою метастатичний рак передміхурової залози.

В одному варіанті здійснення рак являє собою кастраційно-резистентний рак передміхурової залози.

В одному варіанті здійснення рак являє собою метастатичний кастраційно-резистентний рак передміхурової залози (mCRPC).

В одному варіанті здійснення у суб'єкта, який страждає від раку передміхурової залози (наприклад, mCRPC), буде спостерігатися різна відповідь на лікування із застосуванням сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятних солі, енантіомеру, стереоізомеру, сольвату, поліморфу, ізотопної похідної або проліків на її основі, у залежності від біомаркерного статусу за AR у суб'єкта, тобто від того, чи має суб'єкт одну або більше соматичних мутацій AR, асоційованих з пухлиною.

В одному варіанті здійснення у суб'єкта, який має рак передміхурової залози, наявна щонайменше одна соматична мутація AR, асоційована з пухлиною.

В одному варіанті здійснення у суб'єкта, який має рак передміхурової залози, наявна щонайменше соматична мутація AR, асоційована з пухлиною, що являє собою мутацію L702.

В одному варіанті здійснення у суб'єкта, який має рак передміхурової залози, наявна щонайменше соматична мутація AR, асоційована з пухлиною, що являє собою мутацію L702H.

В одному варіанті здійснення у суб'єкта, який має рак передміхурової залози, наявна щонайменше соматична мутація AR, асоційована з пухлиною, що являє собою мутацію M895.

В одному варіанті здійснення у суб'єкта, який має рак передміхурової залози, наявна щонайменше соматична мутація AR, асоційована з пухлиною, що являє собою мутацію M895V.

В одному варіанті здійснення у суб'єкта, який має рак передміхурової залози, наявна щонайменше соматична мутація AR, асоційована з пухлиною, що являє собою мутацію M896.

В одному варіанті здійснення у суб'єкта, який має рак передміхурової залози, наявна щонайменше соматична мутація AR, асоційована з пухлиною, що являє собою мутацію M896V.

В одному варіанті здійснення у суб'єкта, який має рак передміхурової залози, наявна щонайменше соматична мутація AR, асоційована з пухлиною, що являє собою мутацію T878.

В одному варіанті здійснення у суб'єкта, який має рак передміхурової залози, наявна щонайменше соматична мутація AR, асоційована з пухлиною, що являє собою мутацію T878A.

В одному варіанті здійснення у суб'єкта, який має рак передміхурової залози, наявна щонайменше соматична мутація AR, асоційована з пухлиною, що являє собою мутацію F877.

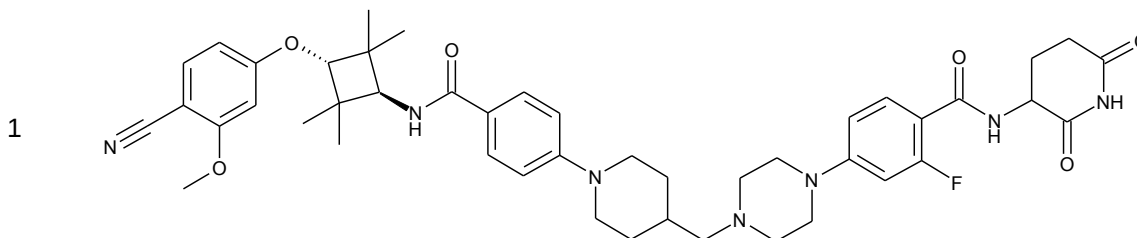
В одному варіанті здійснення у суб'єкта, який має рак передміхурової залози, наявна щонайменше соматична мутація AR, асоційована з пухлиною, що являє собою мутацію F877L.

В одному варіанті здійснення у суб'єкта, який має рак передміхурової залози, наявна щонайменше соматична мутація AR, асоційована з пухлиною, що являє собою мутацію H875.

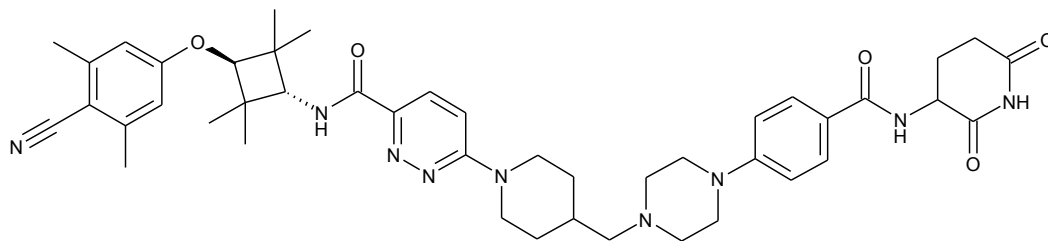
В одному варіанті здійснення у суб'єкта, який має рак передміхурової залози, наявна щонайменше соматична мутація AR, асоційована з пухлиною, що являє собою мутацію H875Y.

В одному варіанті здійснення у суб'єкта, який має рак передміхурової залози, наявні щонайменше дві соматичні мутації AR, асоційовані з пухлиною.

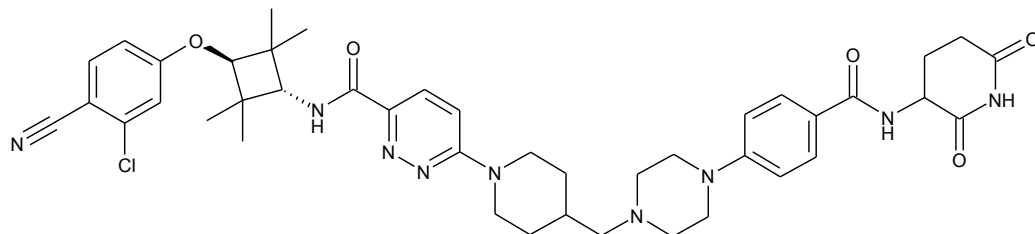
В одному аспекті дана заявка стосується способу лікування раку передміхурової залози за допомогою сполуки за даним винаходом, де сполука за даним винаходом являє собою



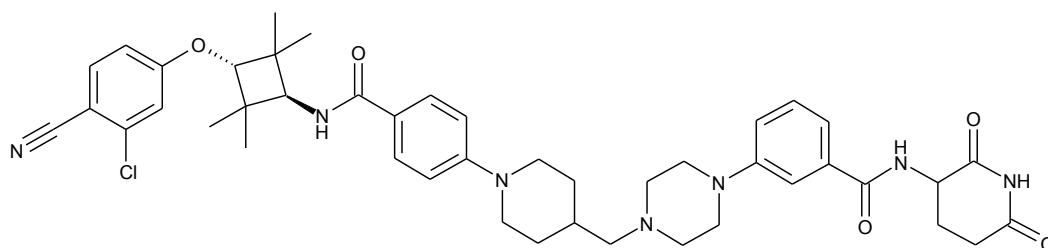
2



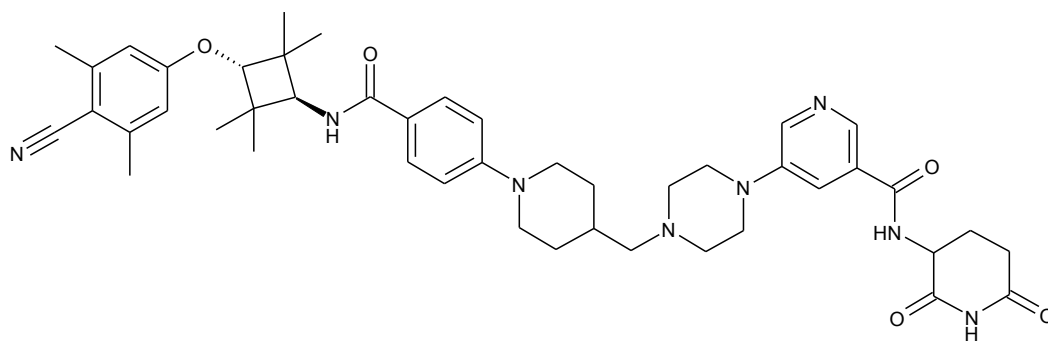
3



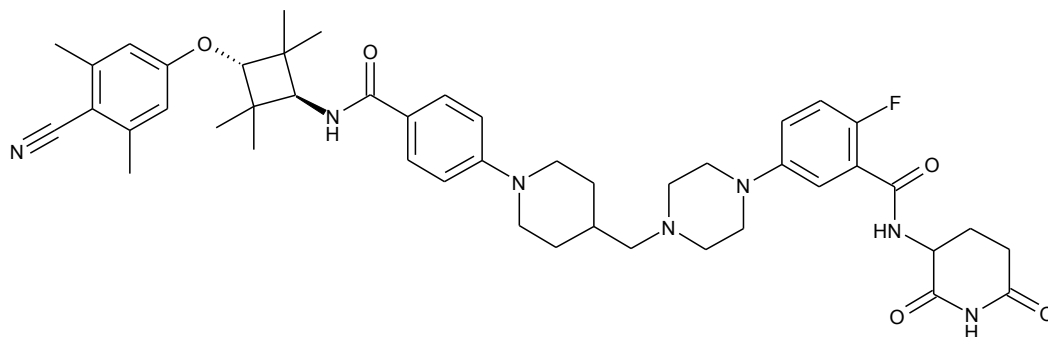
4



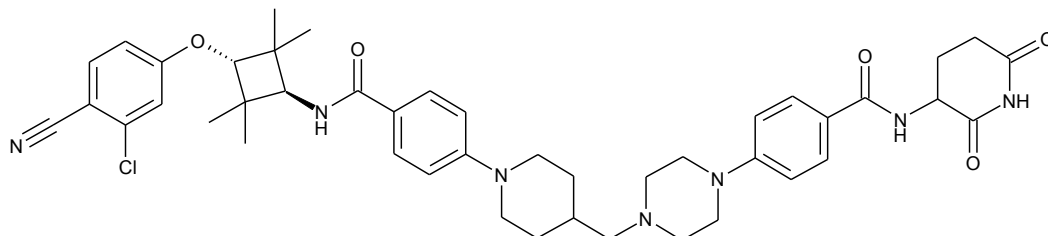
5



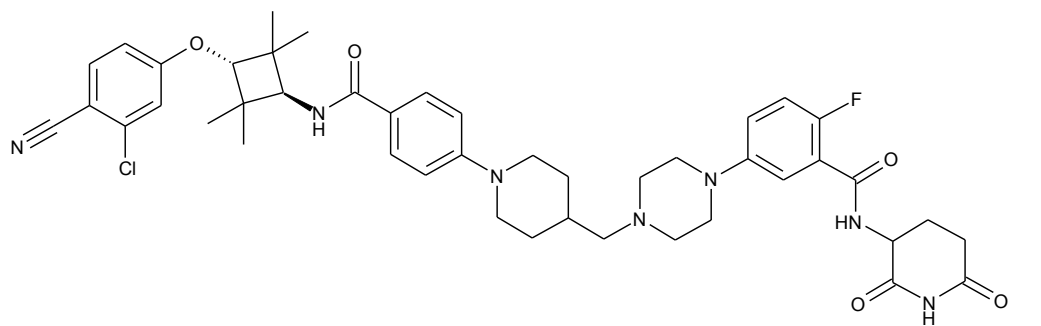
6



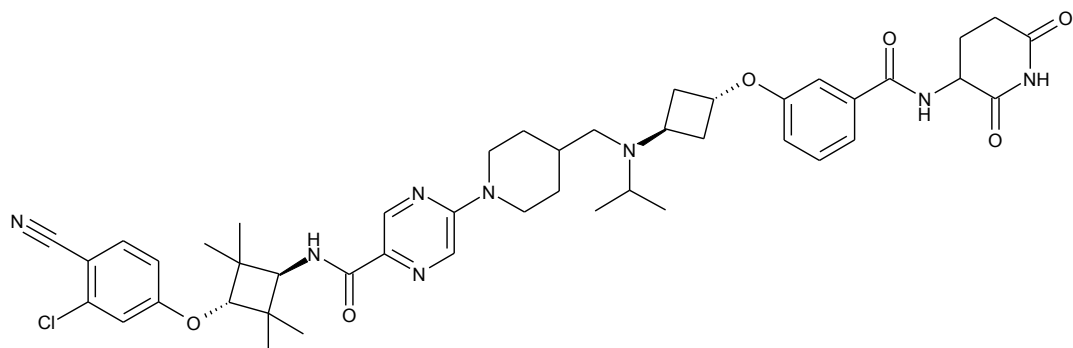
7



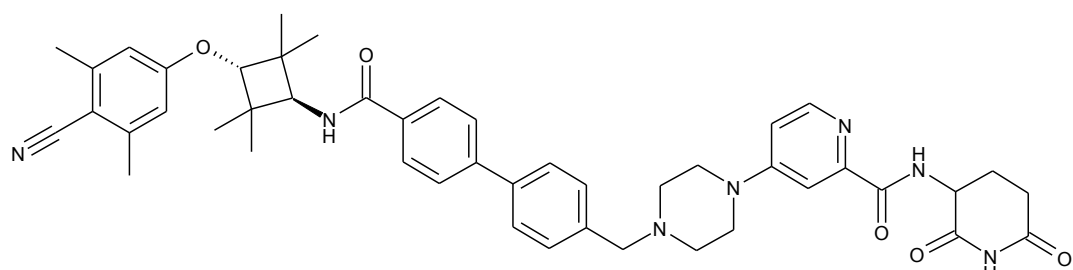
8



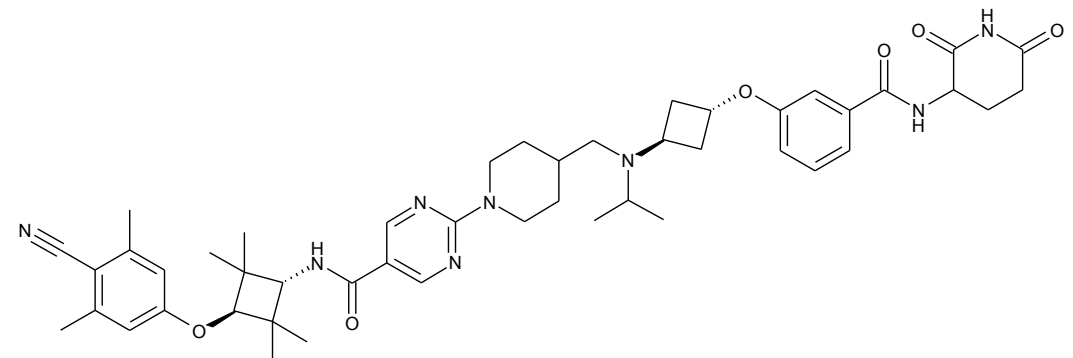
9



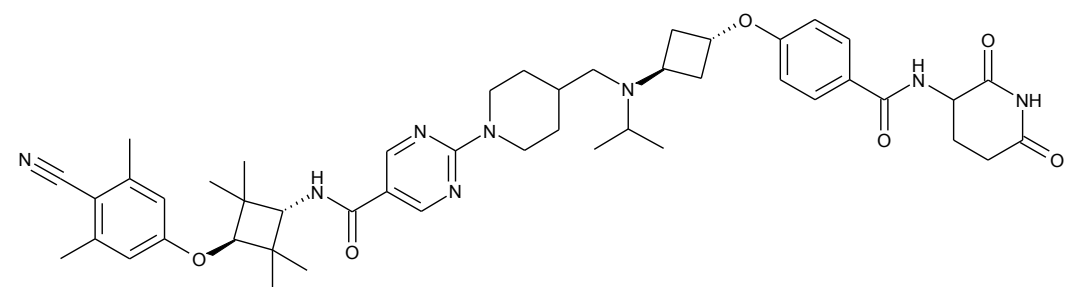
10



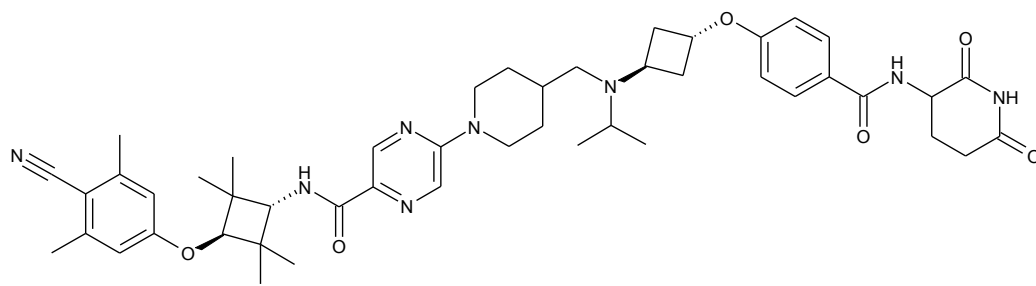
11



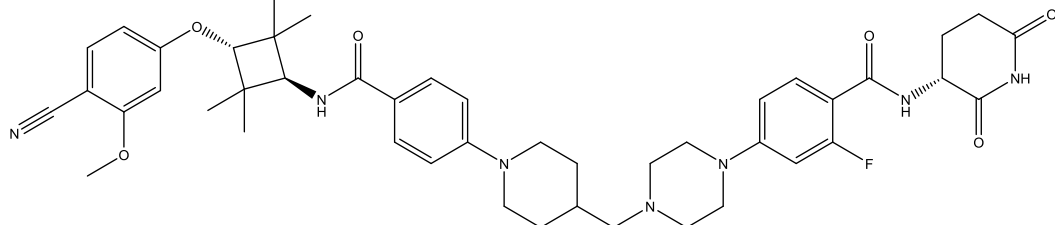
12



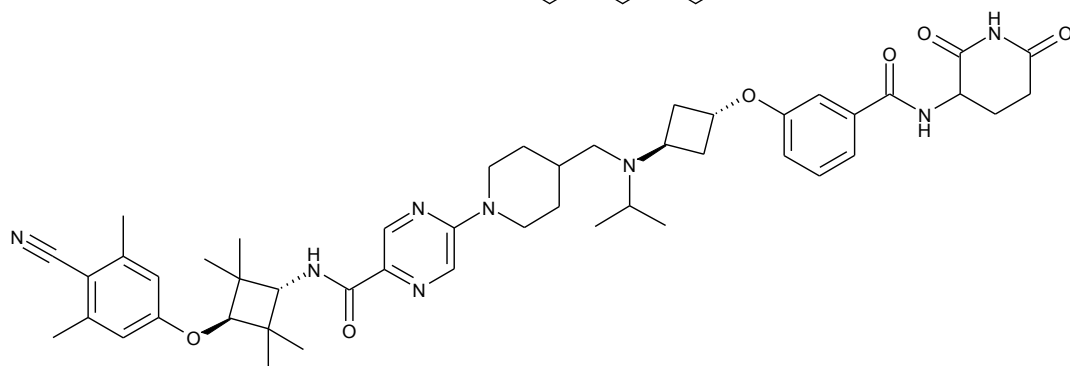
13



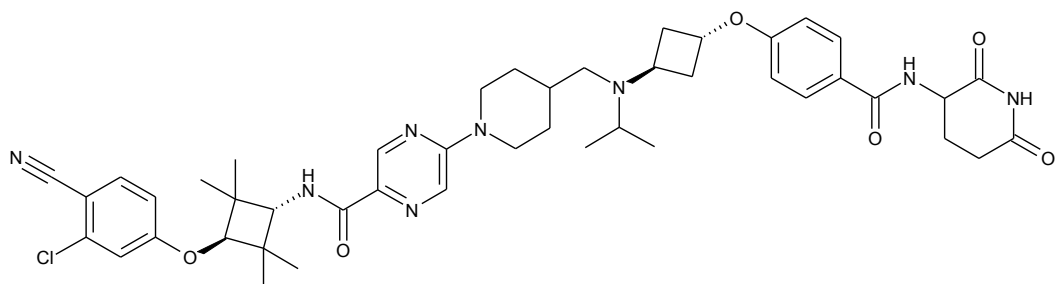
14



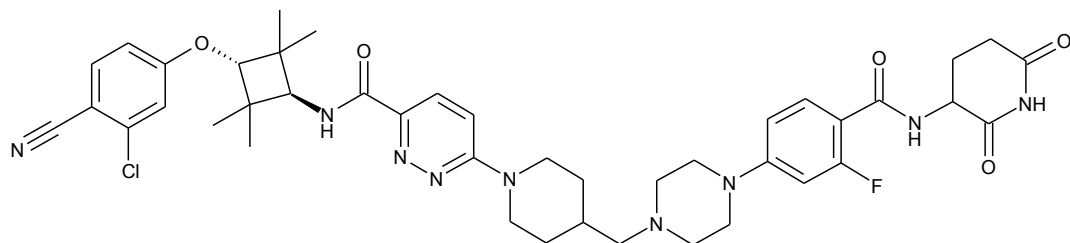
15



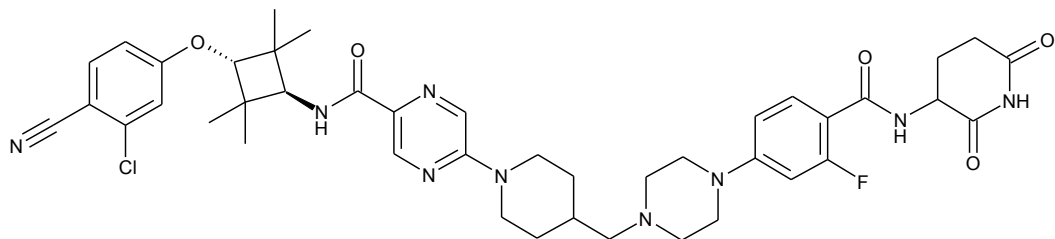
16



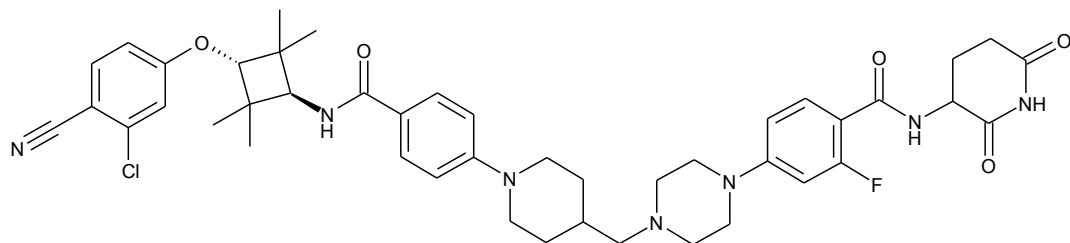
17



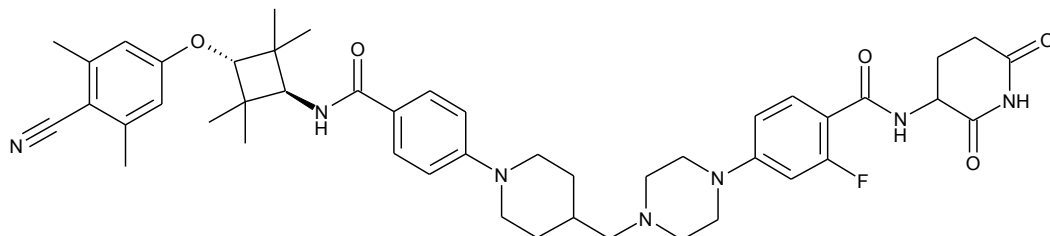
18



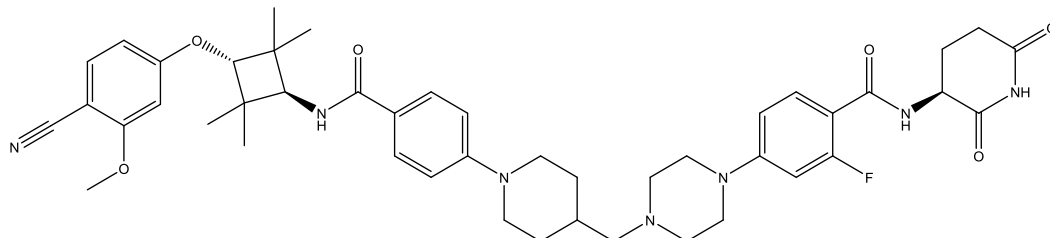
19



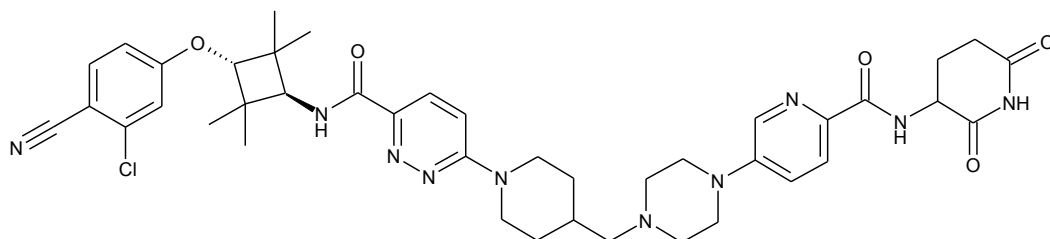
20



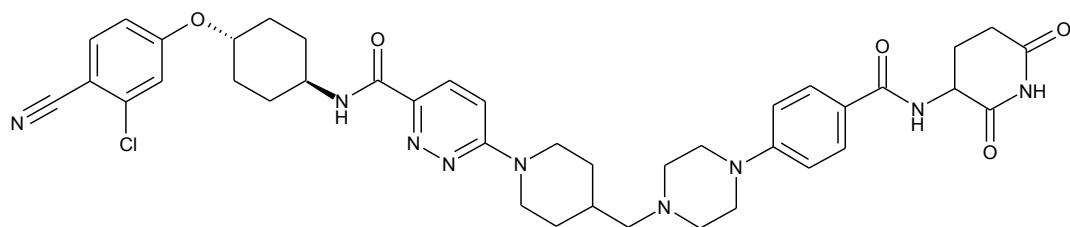
21



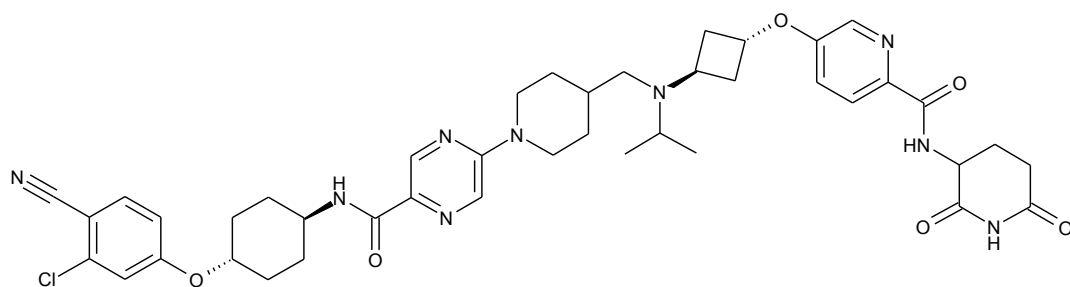
22



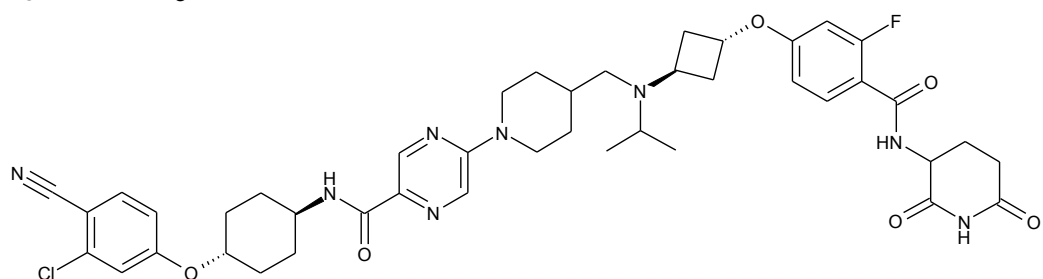
23

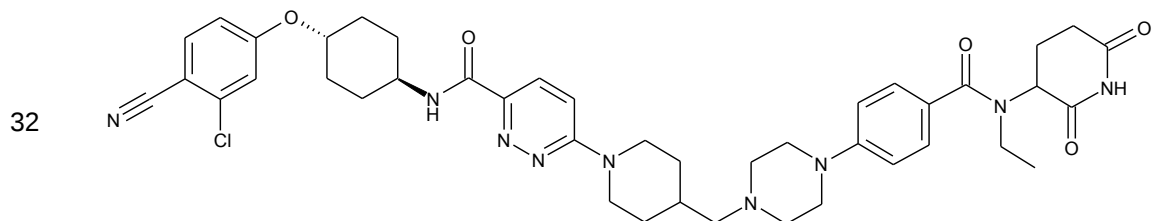
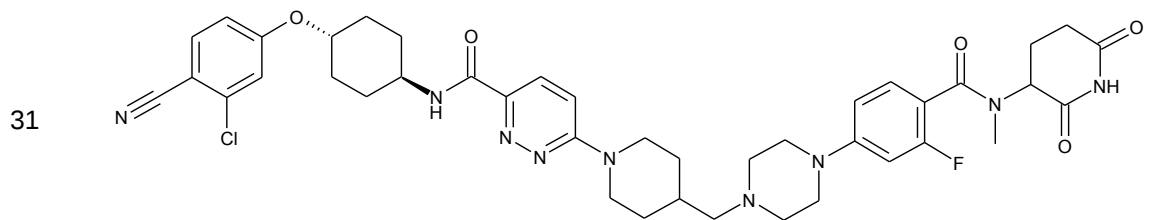
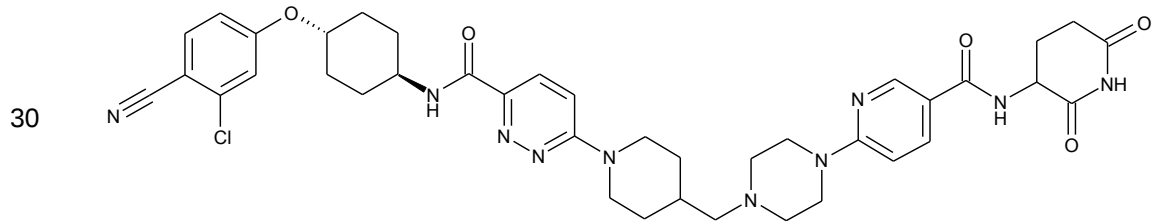
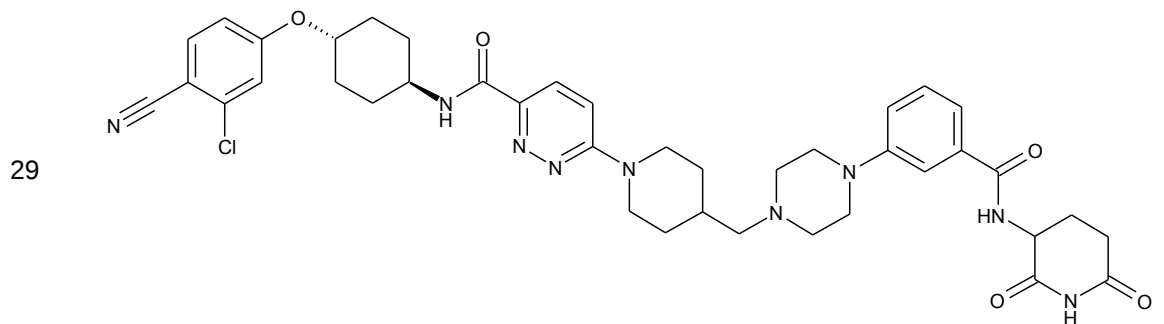
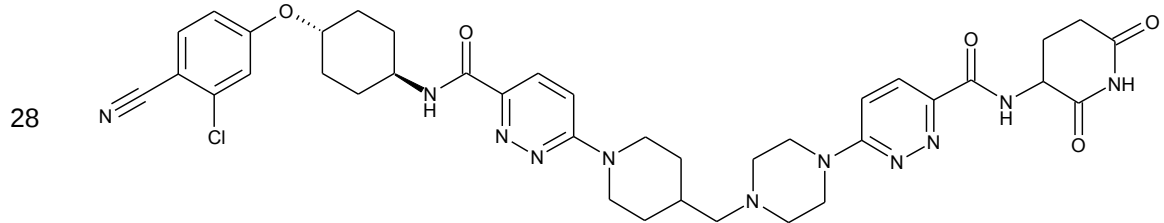
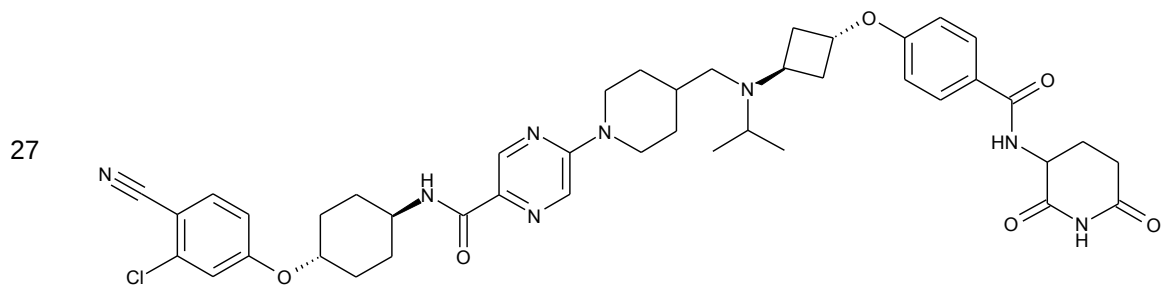
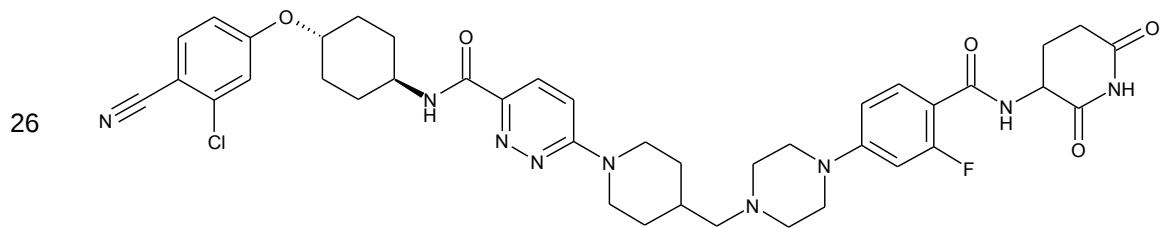


24

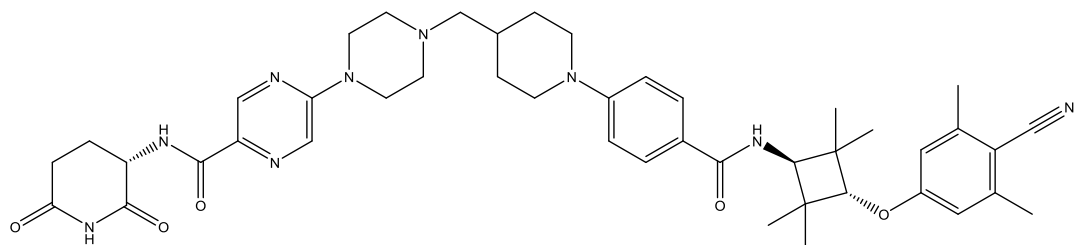


25

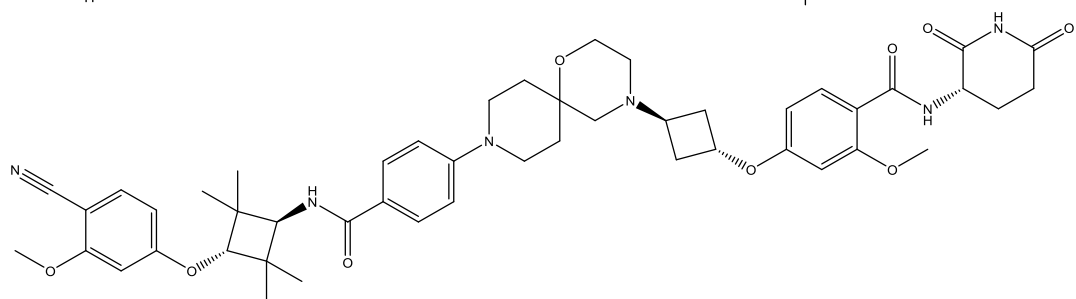




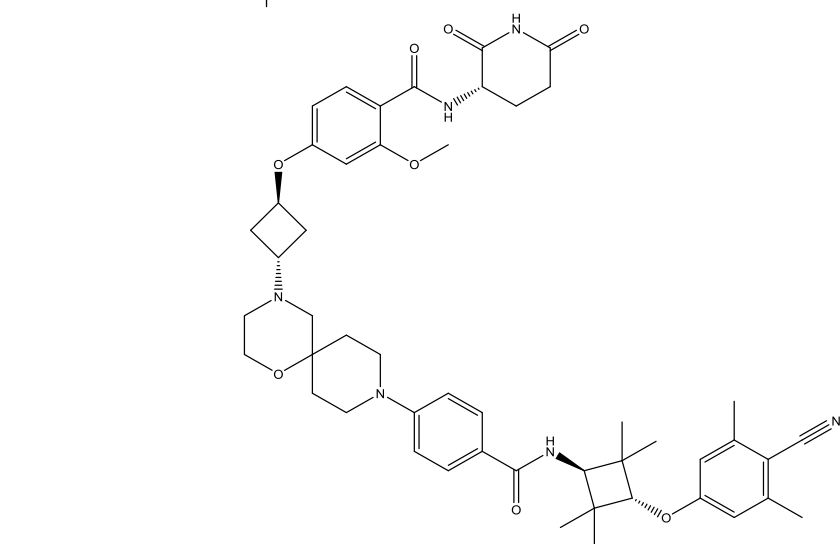
33



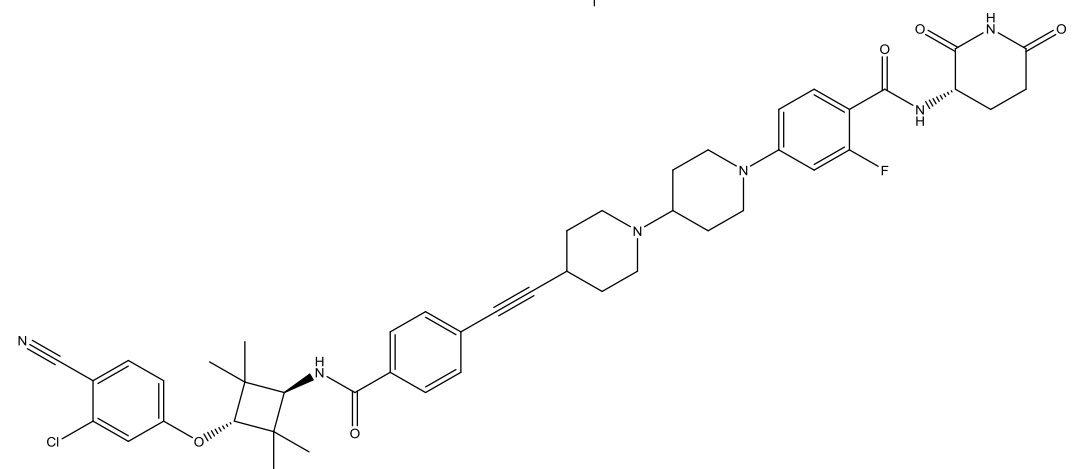
34



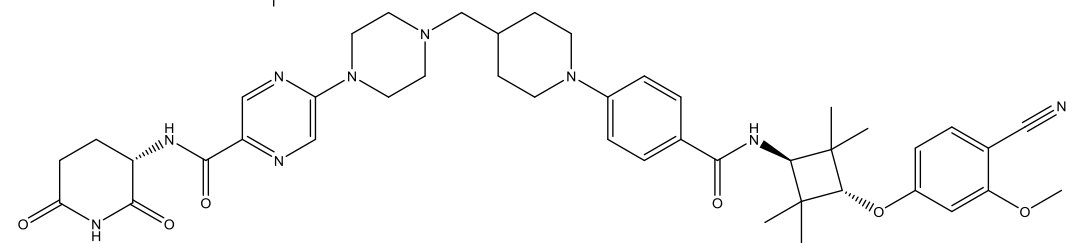
35



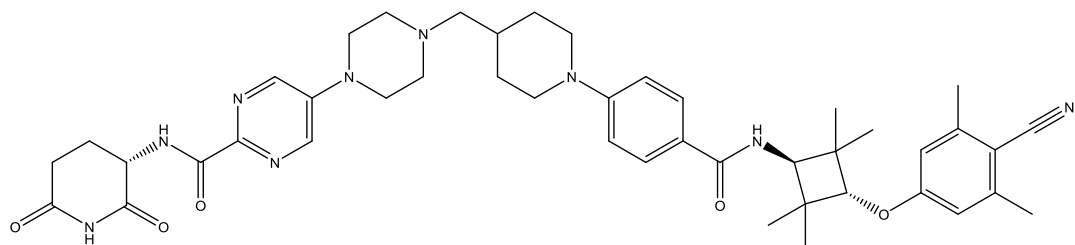
36



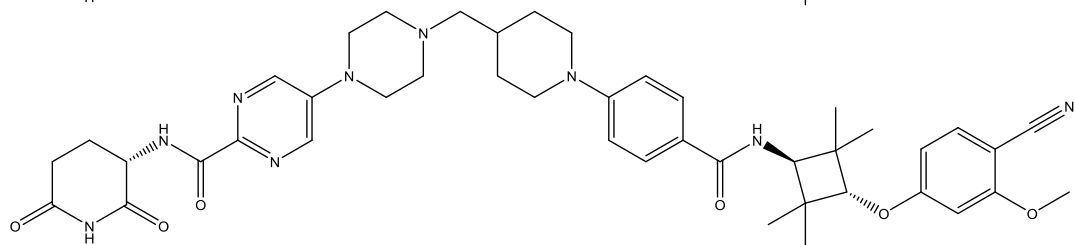
37



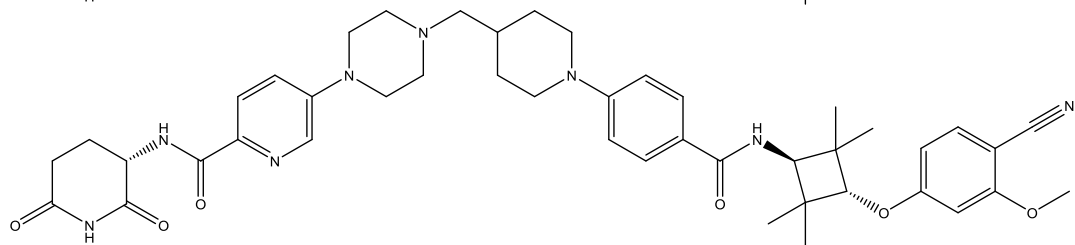
38



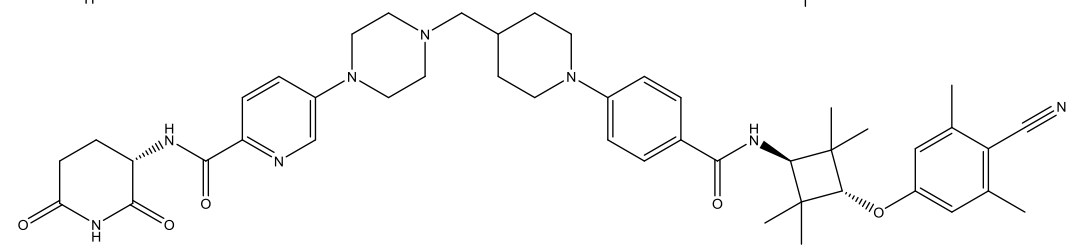
39



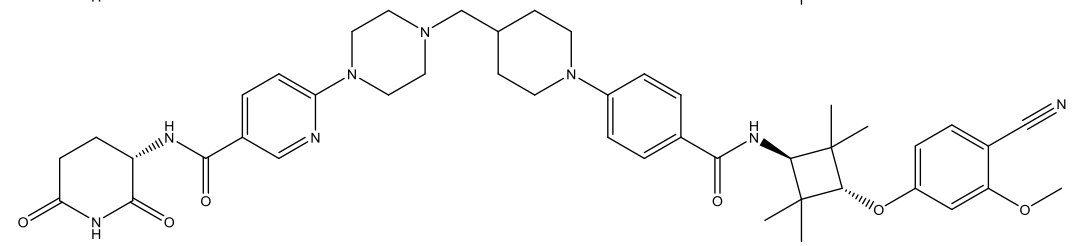
40



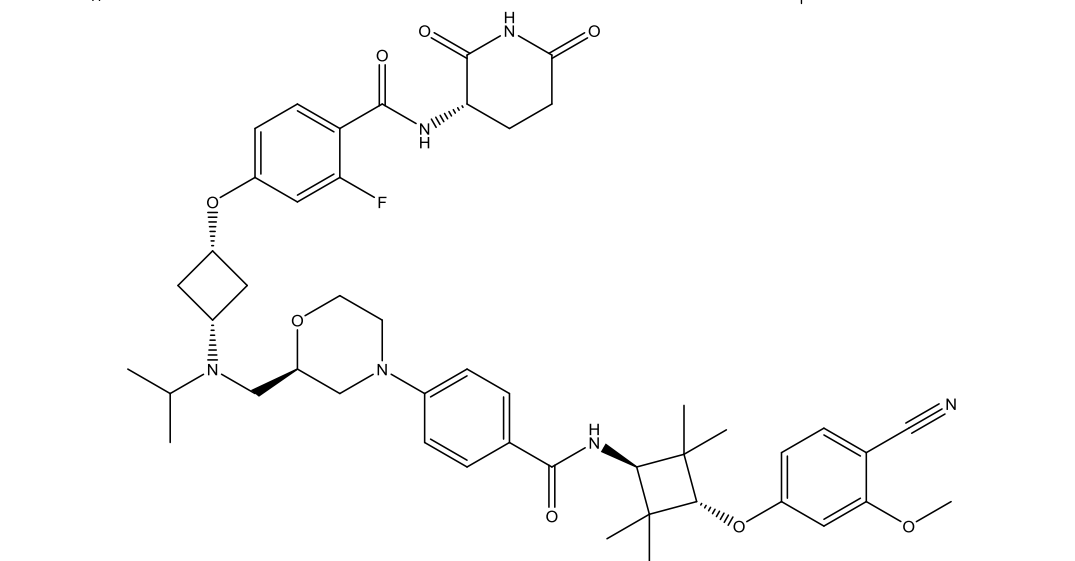
41



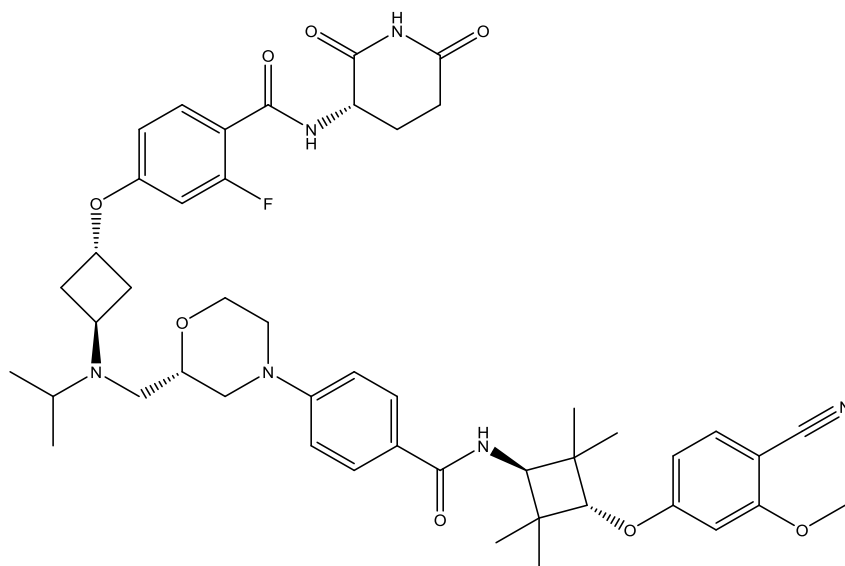
42



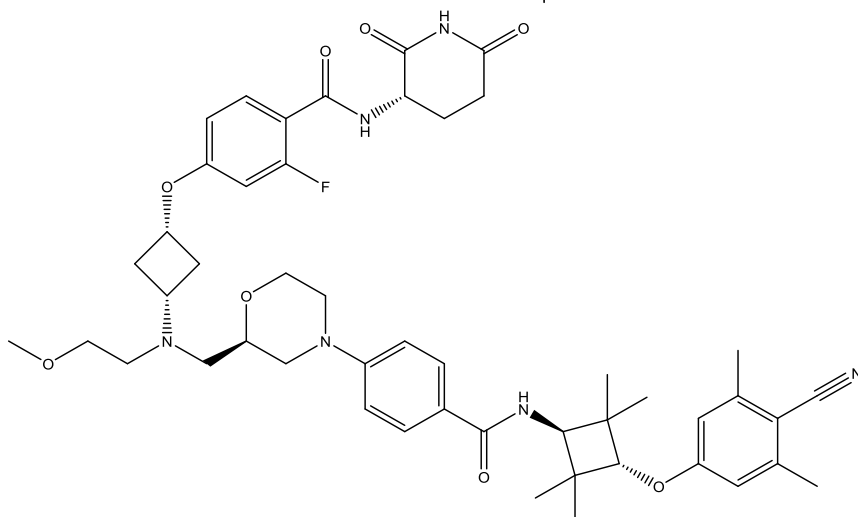
43



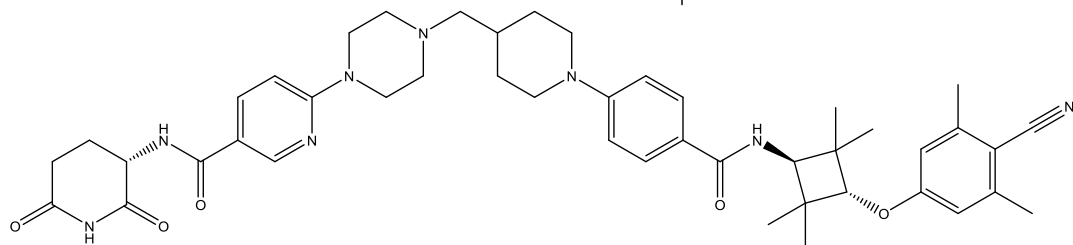
44



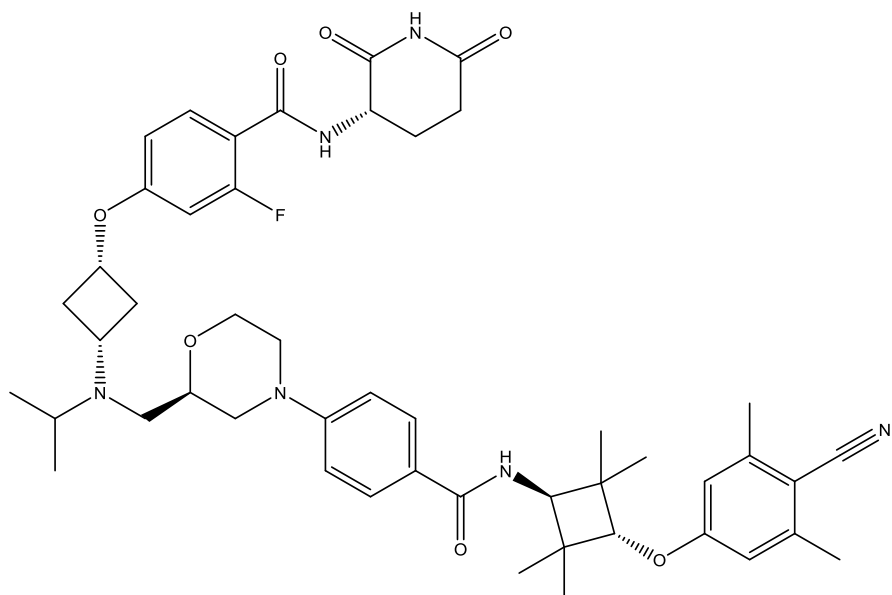
45



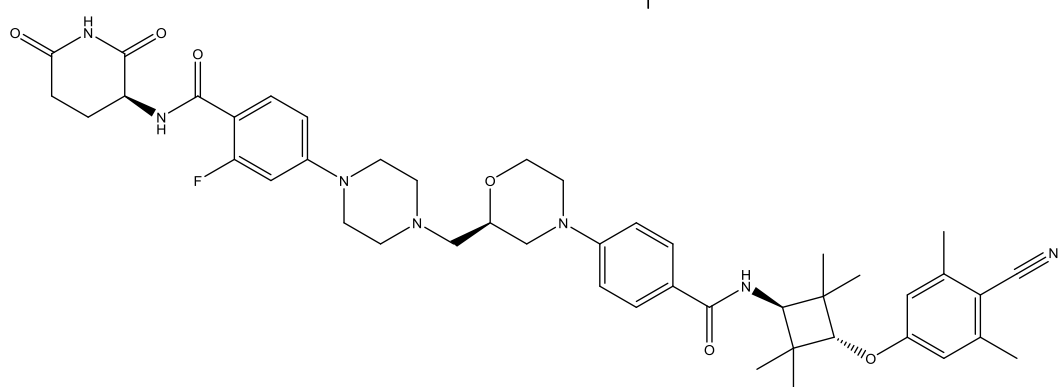
46



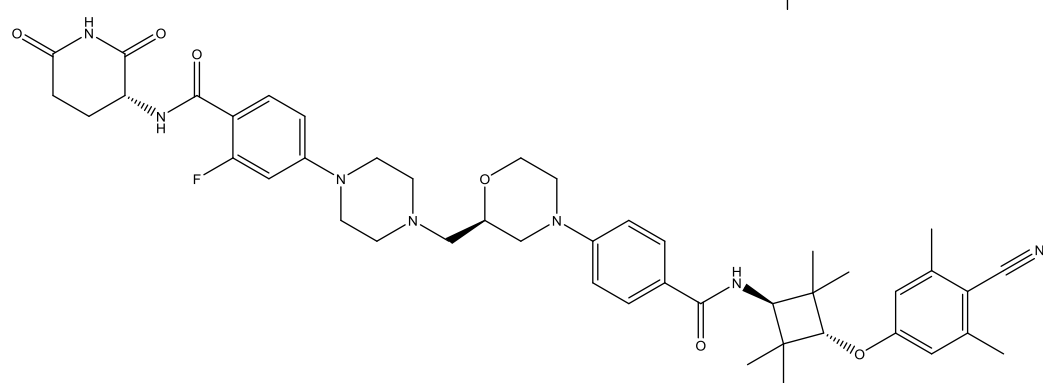
47



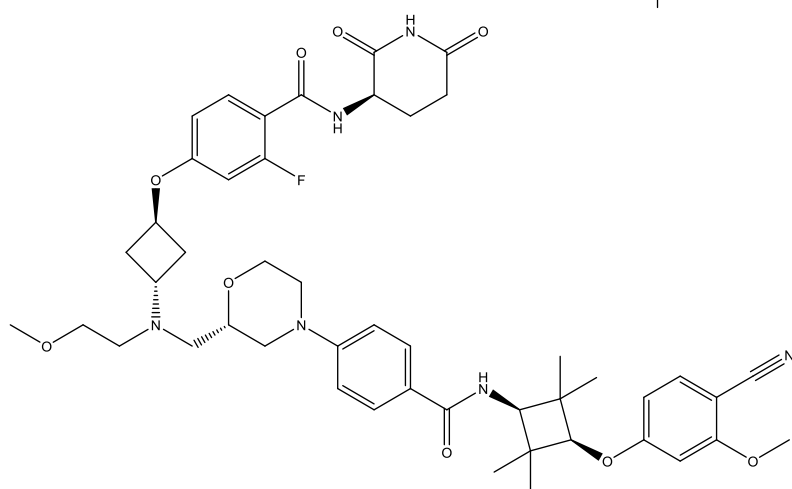
48



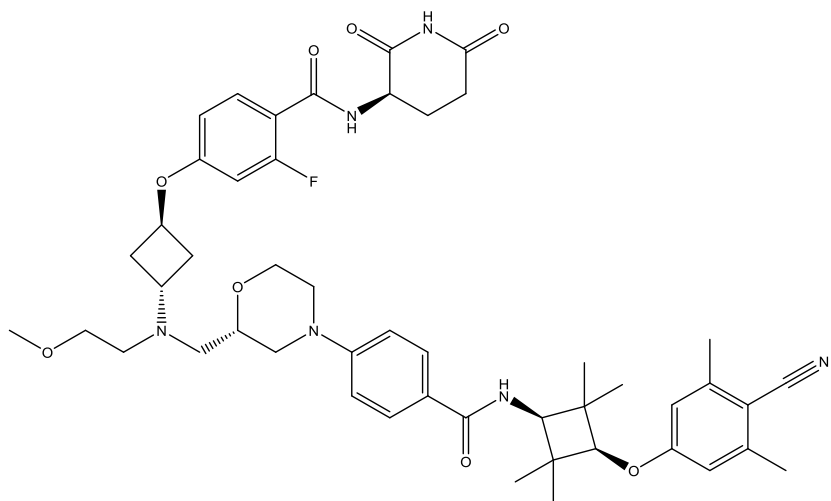
49



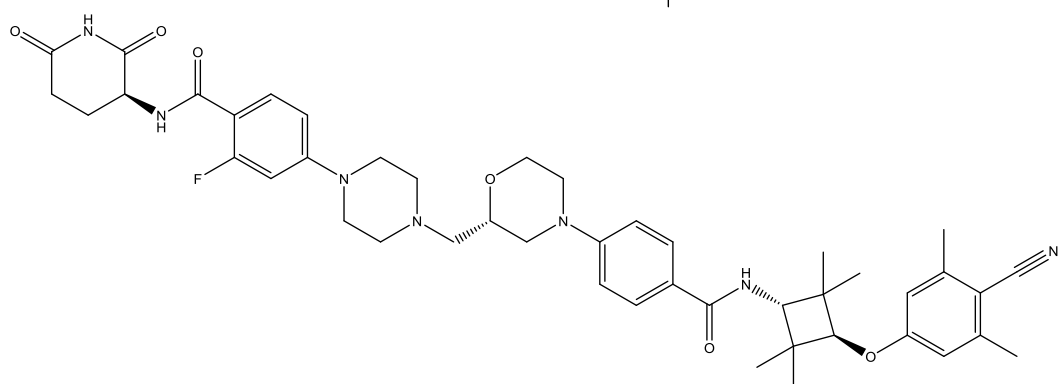
50



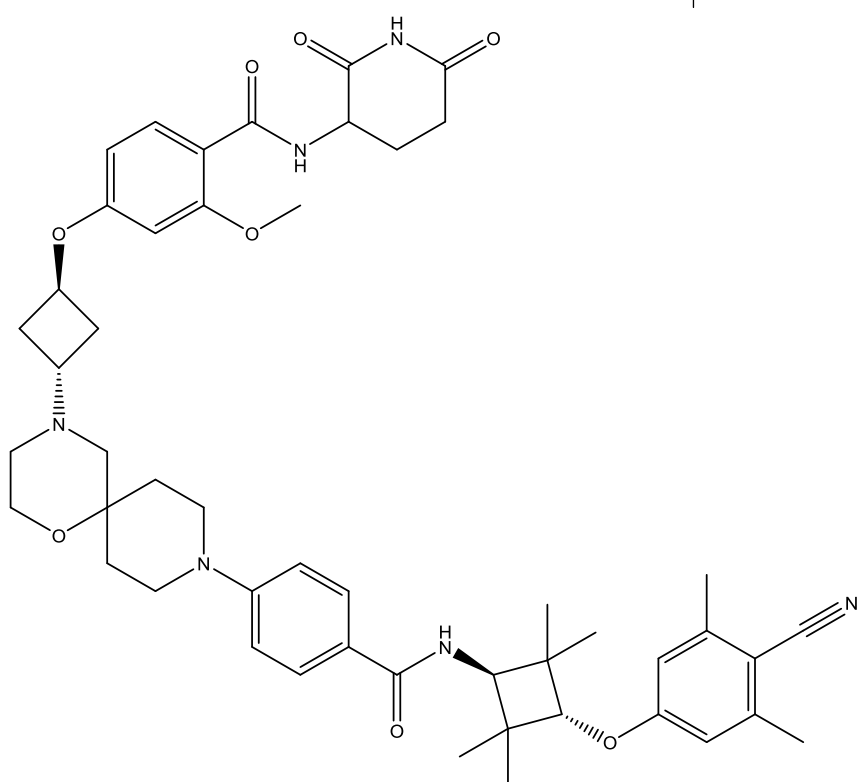
51



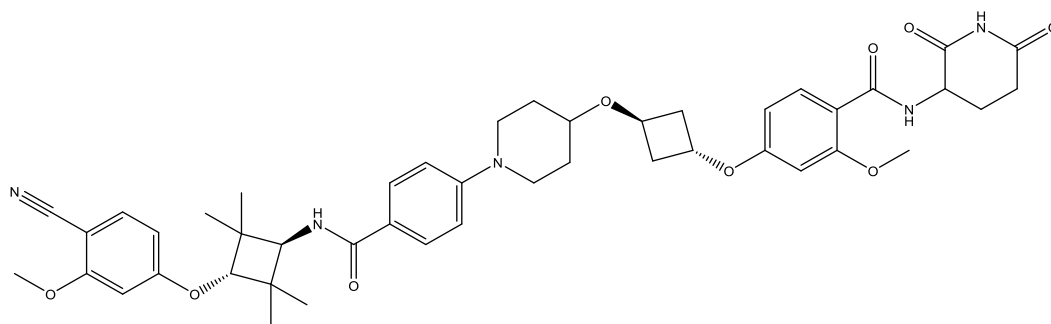
52



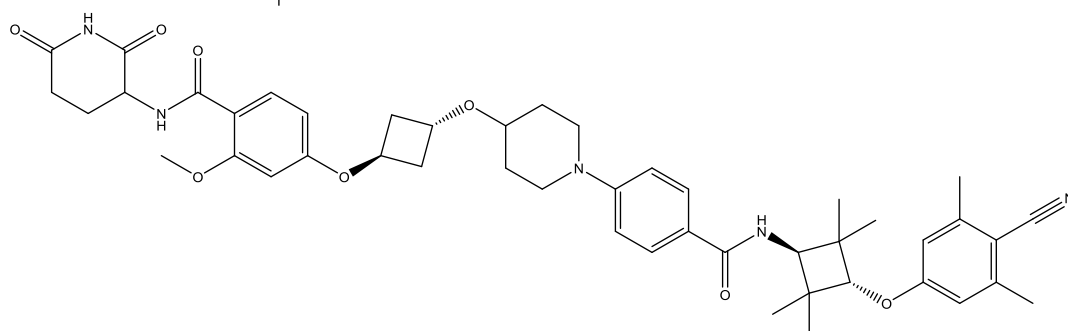
53



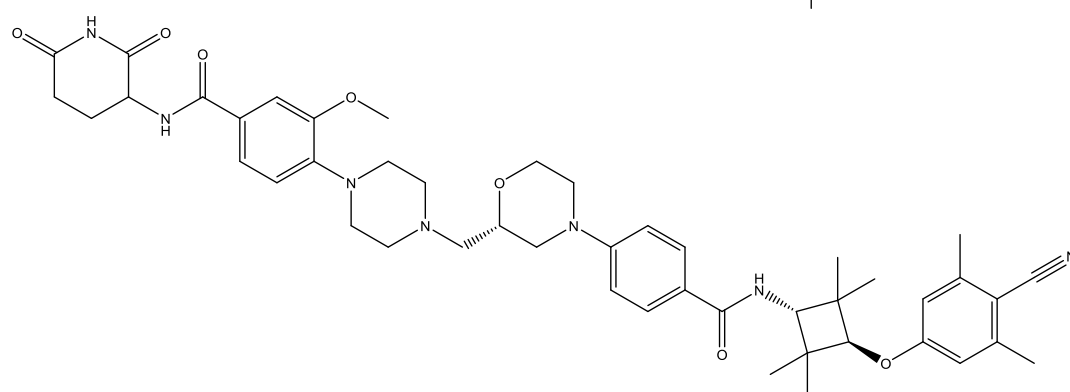
54



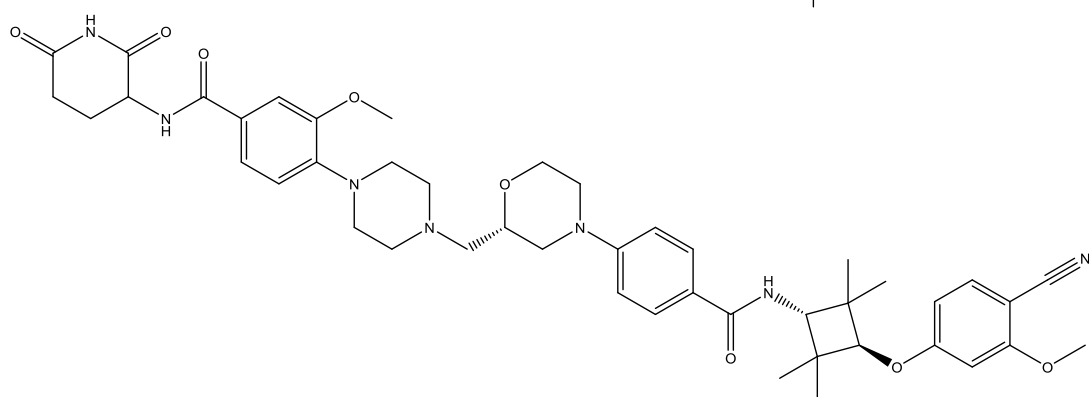
55



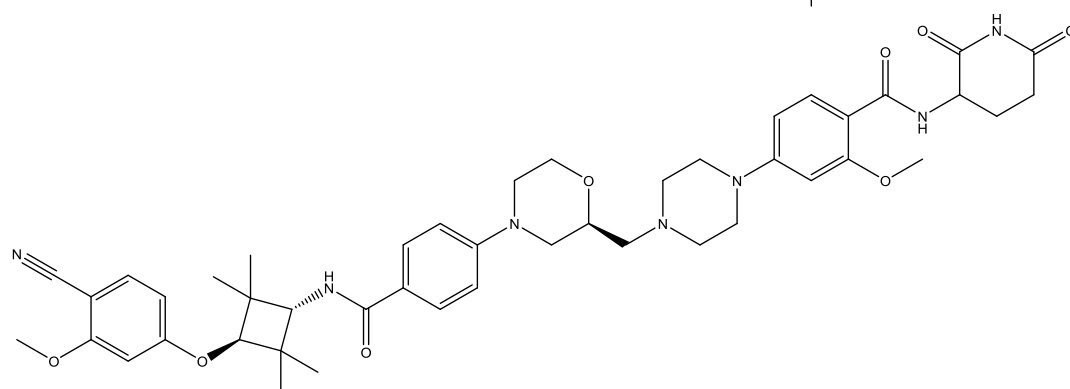
56



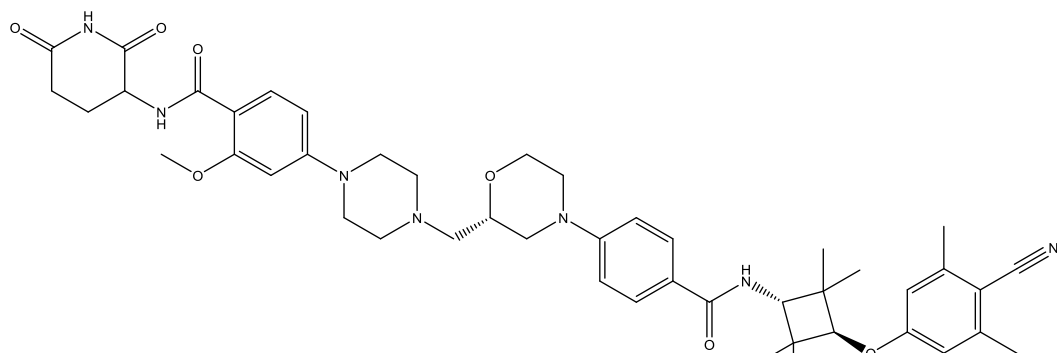
57



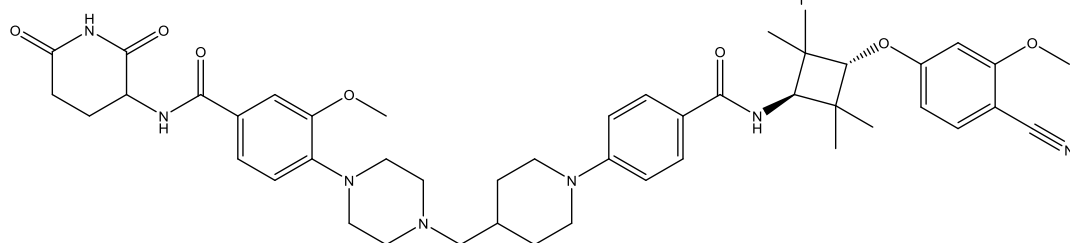
58



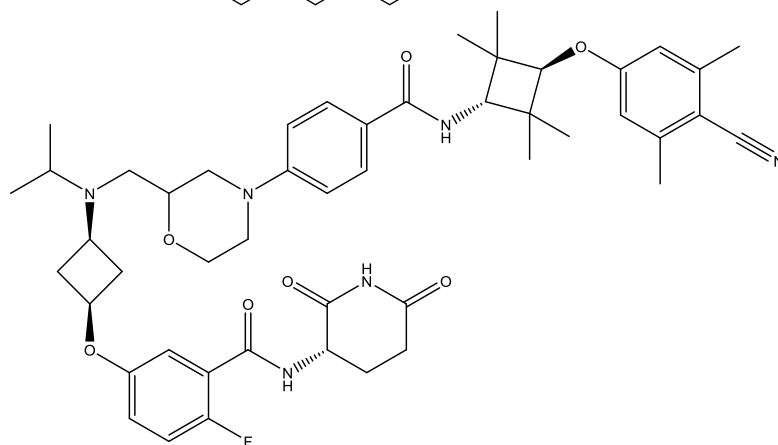
59



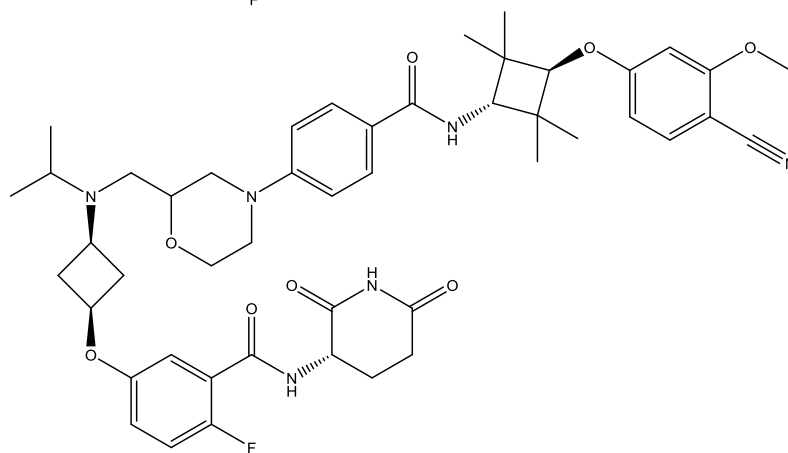
60



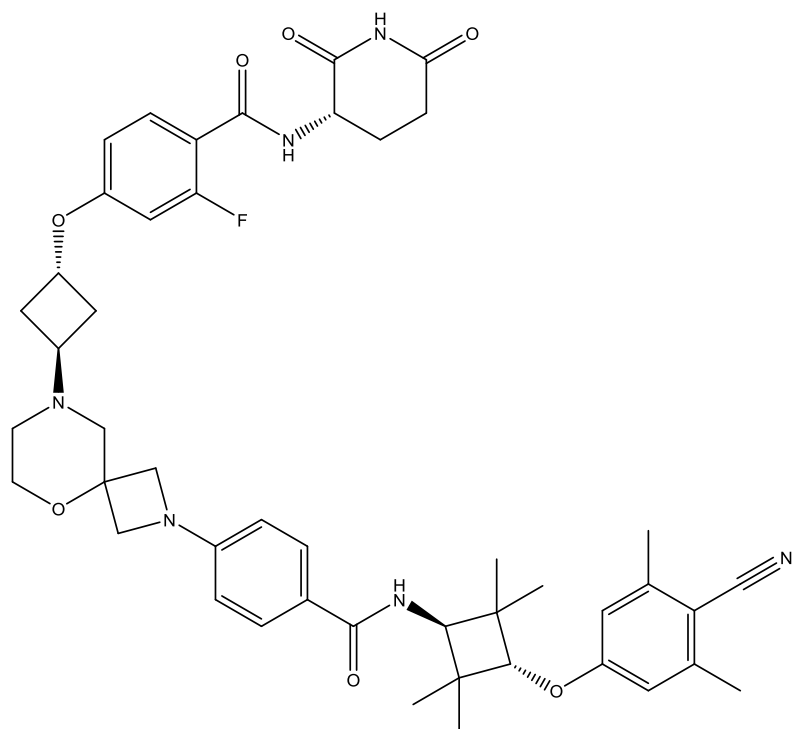
61



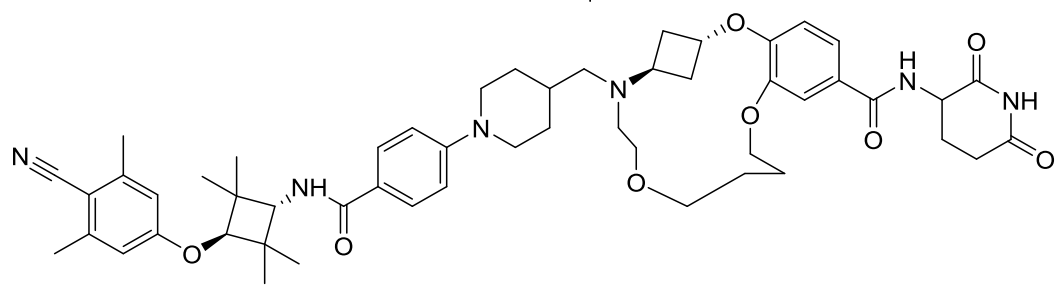
62



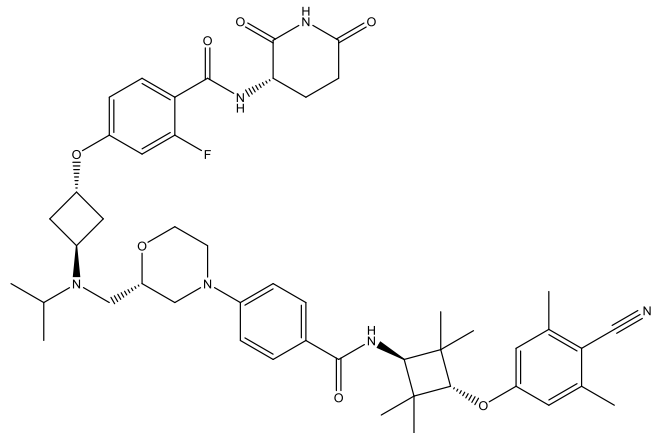
63



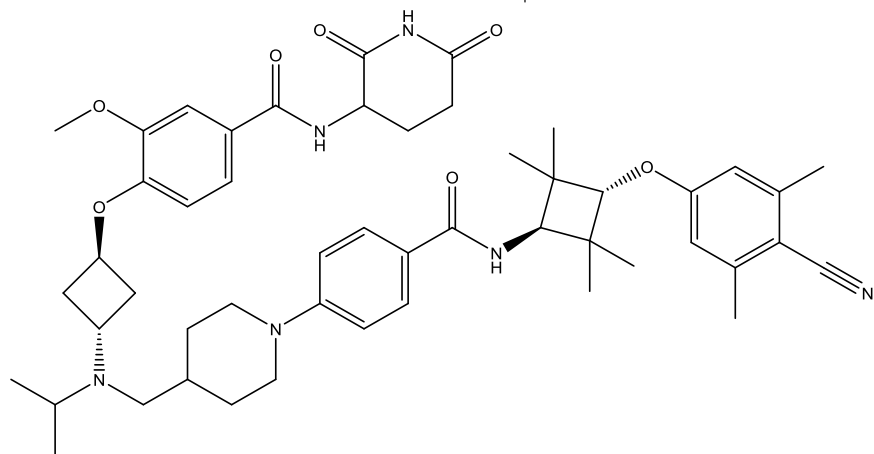
64



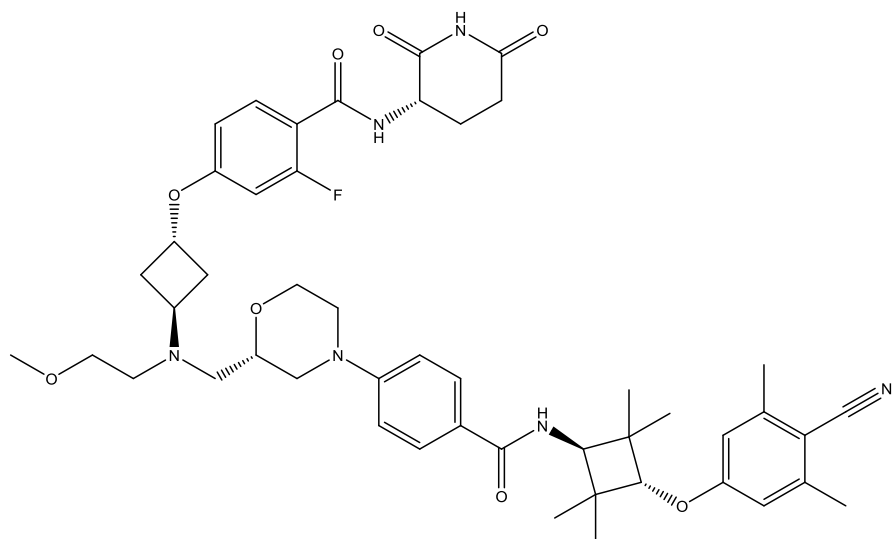
65



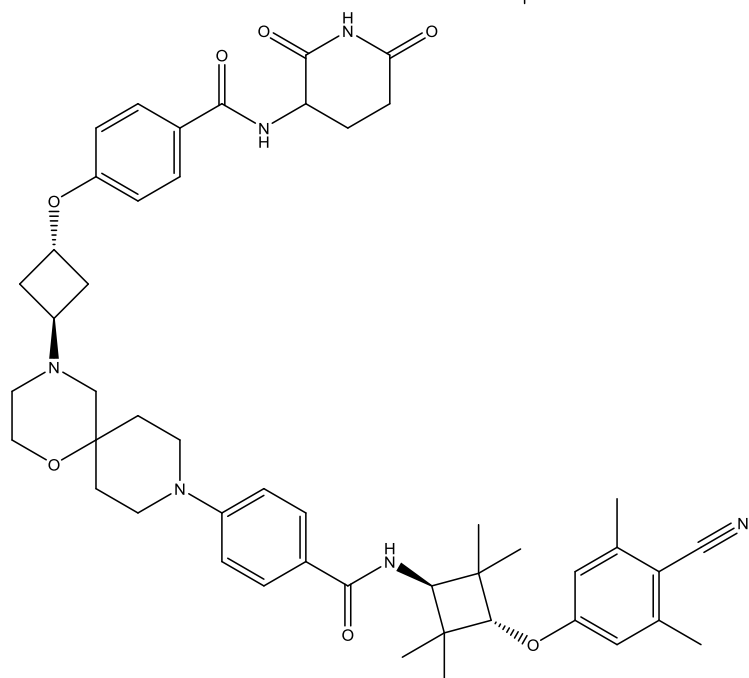
66



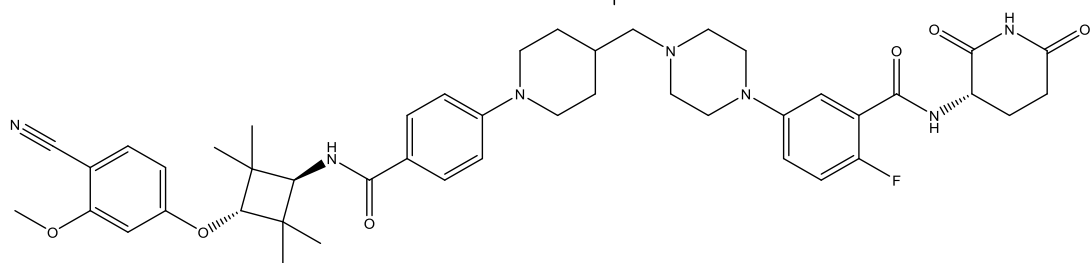
67



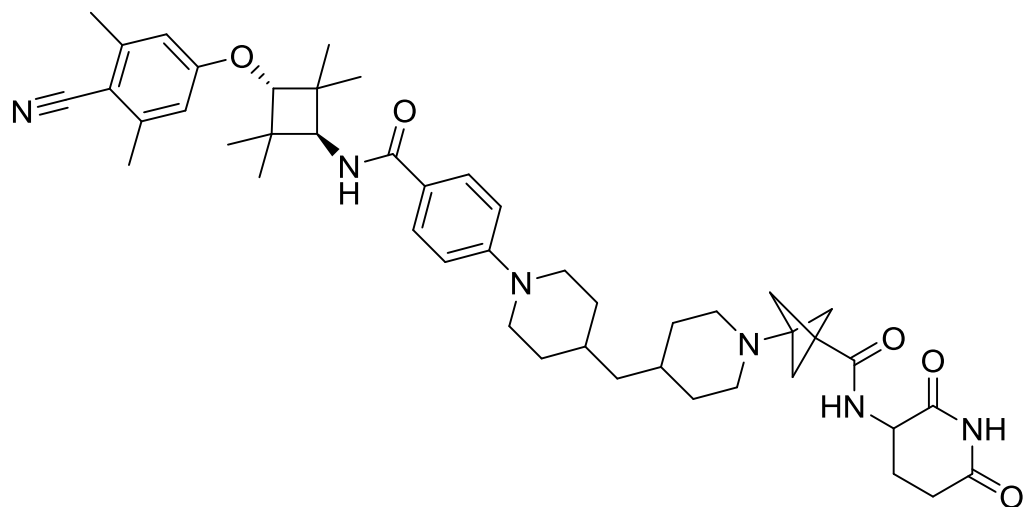
68



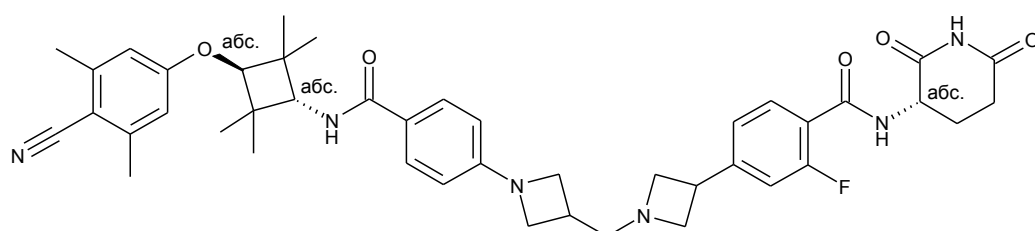
69



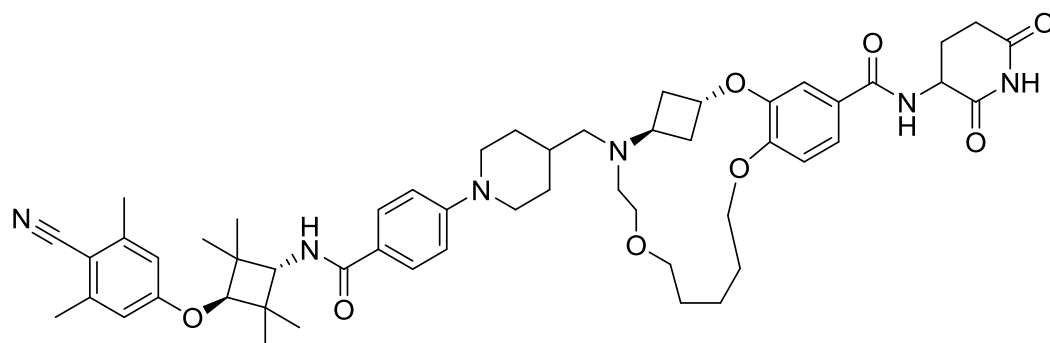
70



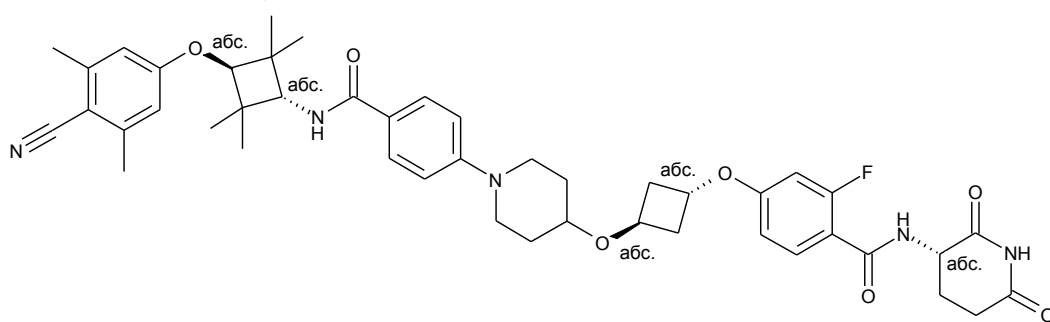
71



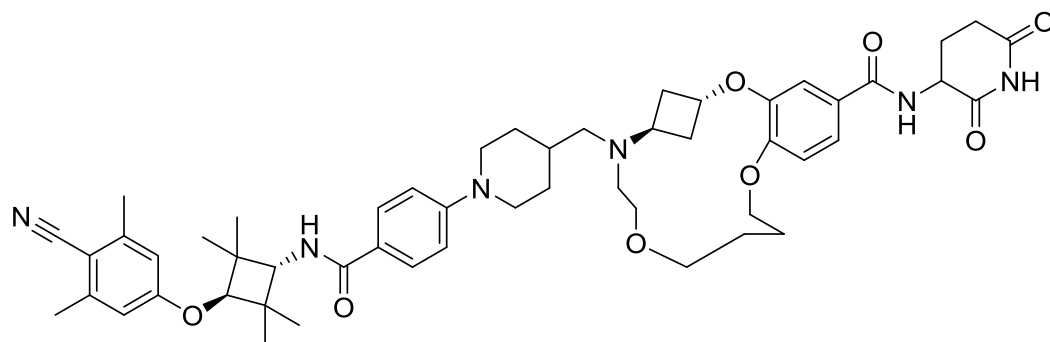
72



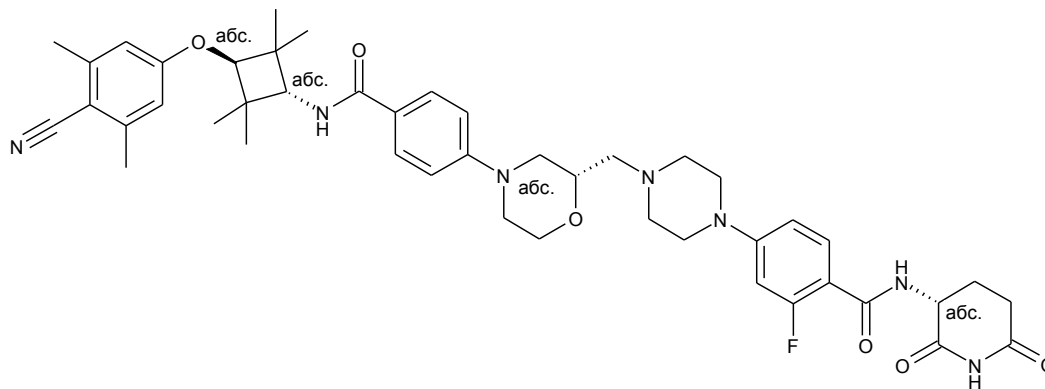
73



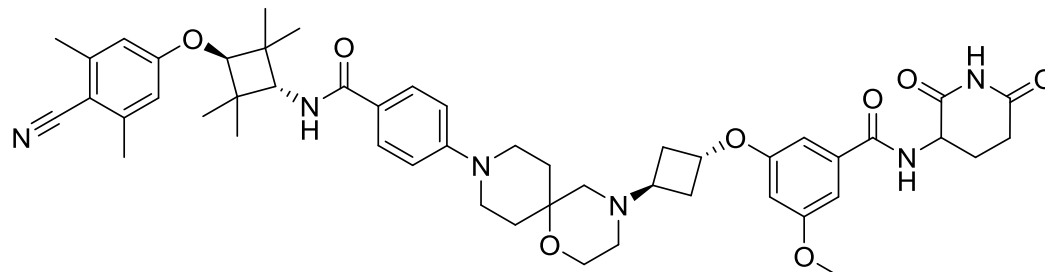
74



75



76



або її фармацевтично прийнятні сіль, енантіомер, стереоізомер, сольват або ізотопна похідна.

В одному аспекті дана заявка стосується лікування раку передміхурової залози за допомогою сполуки за даним винаходом у комбінації з іншим протираковим засобом. В одному варіанті здійснення раку передміхурової залози, який лікують за допомогою комбінації сполуки за даним винаходом і іншого протиракового засобу, являє собою метастатичний рак передміхурової залози. В одному варіанті здійснення раку передміхурової залози, який лікують за допомогою комбінації сполуки за даним винаходом і іншого протиракового засобу, являє собою кастраційно-резистентний або кастраційно-резистентний рак передміхурової залози. В одному варіанті здійснення раку передміхурової залози, який лікують за допомогою комбінації сполуки за даним винаходом і іншого протиракового засобу, являє собою метастатичний, кастраційно-резистентний рак передміхурової залози. В одному варіанті здійснення інший протираковий засіб являє собою абіратерон, естрамустин, доцетаксел, кетоконазол, гозерелін, гістрелін, трипторелін, бусерелін, ципротерон, флутамід, бікалутамід, нілутамід, памідронат, золедронат або його фармацевтично прийнятну сіль. В одному варіанті здійснення інший протираковий засіб являє собою абіратерон або його фармацевтично прийнятну сіль. В одному варіанті здійснення інший протираковий засіб являє собою абіратерону ацетат.

В одному аспекті лікування раку приводить до зменшення розміру пухлини. Зменшення розміру пухлини також може називатися «регрес пухлини». Переважно після лікування розмір пухлини зменшується на 5 % або більше у порівнянні з її розміром до лікування; більш переважно розмір пухлини зменшується на 10 % або більше; більш переважно зменшується на 20 % або більше; більш переважно зменшується на 30 % або більше; більш переважно зменшується на 40 % або більше; ще більш переважно зменшується на 50 % або більше і найбільш переважно зменшується на більше ніж 75 % або більше. Розмір пухлини можна вимірювати за допомогою будь-яких відтворюваних способів вимірювання. У переважному аспекті розмір пухлини можна вимірювати у вигляді діаметра пухлини.

В іншому аспекті лікування раку приводить до зменшення об'єму пухлини. Переважно після лікування об'єм пухлини зменшується на 5 % або більше у порівнянні з її об'ємом до лікування; більш переважно об'єм пухлини зменшується на 10 % або більше; більш переважно зменшується на 20 % або більше; більш переважно зменшується на 30 % або більше; більш переважно зменшується на 40 % або більше; ще більш переважно зменшується на 50 % або більше і найбільш переважно зменшується на більше ніж 75 % або більше. Об'єм пухлини можна вимірювати за допомогою будь-яких відтворюваних способів вимірювання.

В іншому аспекті лікування раку приводить до зменшення числа пухлин. Переважно після лікування число пухлин зменшується на 5 % або більше у порівнянні з числом до лікування; більш переважно число пухлин зменшується на 10 % або більше; більш переважно зменшується на 20 % або більше; більш переважно зменшується на 30 % або більше; більш переважно зменшується на 40 % або більше; ще більш переважно зменшується на 50 % або більше і найбільш переважно зменшується на більше ніж 75 %. Число пухлин можна вимірювати за допомогою будь-яких відтворюваних способів вимірювання. У переважному аспекті число пухлин можна вимірювати за

допомогою підрахунку пухлин, видимих неозброєним оком або у разі вказаного збільшення. У переважному аспекті вказане збільшення становить 2х, 3х, 4х, 5х, 10х або 50х.

В іншому аспекті лікування раку приводить до зменшення числа метастатичних осередків в інших тканинах або органах, віддалених від місця первинної пухлини. Переважно після лікування число метастатичних осередків зменшується на 5 % або більше у порівнянні з числом до лікування; більш переважно число метастатичних осередків зменшується на 10 % або більше; більш переважно зменшується на 20 % або більше; більш переважно зменшується на 30 % або більше; більш переважно зменшується на 40 % або більше; ще більш переважно зменшується на 50 % або більше і найбільш переважно зменшується на більше ніж 75 %. Число метастатичних осередків можна вимірювати за допомогою будь-яких відтворюваних способів вимірювання. У переважному аспекті число метастатичних осередків можна вимірювати за допомогою підрахунку метастатичних осередків, видимих неозброєним оком або у разі вказаного збільшення. У переважному аспекті вказане збільшення становить 2х, 3х, 4х, 5х, 10х або 50х.

В іншому аспекті лікування раку приводить до збільшення середньої тривалості виживання популяції суб'єктів, які одержали лікування, у порівнянні з популяцією, яка одержує тільки носій. Переважно середня тривалість виживання збільшується на більше ніж 30 днів; більш переважно на більше ніж 60 днів; більш переважно на більше ніж 90 днів і найбільш переважно на більше ніж 120 днів. Збільшення середньої тривалості виживання популяції можна вимірювати за допомогою будь-яких відтворюваних способів. У переважному аспекті збільшення середньої тривалості виживання популяції можна вимірювати, наприклад, за допомогою підрахунку для популяції середньої тривалості періоду виживання після початку лікування за допомогою активного засобу або сполуки за даним винаходом. В іншому переважному аспекті збільшення середньої тривалості виживання популяції можна також вимірювати, наприклад, за допомогою підрахунку для популяції середньої тривалості періоду виживання після завершення першого курсу лікування за допомогою активного засобу або сполуки за даним винаходом.

В іншому аспекті лікування раку приводить до збільшення середньої тривалості виживання популяції суб'єктів, які одержали лікування, у порівнянні з популяцією суб'єктів, які не одержували лікування. Переважно середня тривалість виживання збільшується на більше ніж 30 днів; більш переважно на більше ніж 60 днів; більш переважно на більше ніж 90 днів і найбільш переважно на більше ніж 120 днів. Збільшення середньої тривалості виживання популяції можна вимірювати за допомогою будь-яких відтворюваних способів. У переважному аспекті збільшення середньої тривалості виживання популяції можна вимірювати за допомогою підрахунку для популяції середньої тривалості періоду виживання після початку лікування за допомогою активного засобу або сполуки за даним винаходом. В іншому переважному аспекті збільшення середньої тривалості виживання популяції можна вимірювати за допомогою підрахунку для популяції середньої тривалості періоду виживання після завершення першого курсу лікування за допомогою сполуки за даним винаходом.

В іншому аспекті лікування раку приводить до зниження швидкості росту пухлини. Переважно після лікування швидкість росту пухлини знижується на щонайменше 5 % у порівнянні зі швидкістю росту пухлини до лікування; більш переважно швидкість росту пухлини знижується на щонайменше 10 %; більш переважно знижується на щонайменше 20 %; більш переважно знижується на щонайменше 30 %; більш переважно знижується на щонайменше 40 %; більш переважно знижується на щонайменше 50 %; ще більш переважно знижується на щонайменше 50 % і найбільш переважно знижується на щонайменше 75 %. Швидкість росту пухлини можна вимірювати за допомогою будь-яких відтворюваних способів вимірювання. У переважному аспекті швидкість росту пухлини вимірюють згідно зі зміною діаметра пухлини на одиницю часу.

В іншому аспекті лікування раку приводить до зменшення повторного росту пухлини. Переважно після лікування показник повторного росту пухлини становить менше ніж 5 %; більш переважно показник повторного росту пухлини становить менше ніж 10 %; більш переважно менше ніж 20 %; більш переважно менше ніж 30 %; більш переважно менше ніж 40 %; більш переважно менше ніж 50 %; ще більш переважно менше ніж 50 % і найбільш переважно менше ніж 75 %. Повторний ріст пухлини можна вимірювати за допомогою будь-яких відтворюваних способів вимірювання. У переважному аспекті повторний ріст пухлини вимірюють за допомогою вимірювання збільшення діаметра пухлини після попереднього зменшення розміру пухлини, яке слідувало за лікуванням. В іншому переважному аспекті на зменшення повторного росту пухлини указує нездатність пухлин рецидивувати після припинення лікування.

Дозування сполуки за даним винаходом для будь-якого зі способів і шляхів застосування, описаних у даному документі, варіюють залежно від засобу, віку, ваги та клінічного стану суб'єкта-реципієнта, та з-поміж інших факторів досвід та думка клініциста або практикуючого лікаря, який здійснює введення терапевтичного засобу, впливає на вибране дозування.

Терапевтично ефективну кількість сполуки за даним винаходом можна вводити один або більше разів на день протягом не більше 30 або більше днів, за якими слідує 1 або більше днів без введення сполуки. Даний тип схеми лікування, тобто введення сполуки за даним винаходом в

послідовні дні, за якими слідує період без введення сполуки, може бути названий як курс лікування. Курс лікування можна повторювати таку велику кількість раз, як це необхідно для досягнення передбачуваного ефекту.

В одному варіанті здійснення терапевтично ефективна кількість сполуки за даним винаходом становить 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 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, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995 або 1000 мг, які вводять один раз, два рази, три рази, чотири рази або більше на день протягом одного, двох, трьох, чотирьох, п'яти, шести, семи, восьми, дев'яти, десяти, одинадцяти, дванадцяти, тринадцяти, чотирнадцяти, п'ятнадцяти, двадцяти, двадцяти п'яти, тридцяти послідовних днів або один раз, два рази, три рази, чотири рази або більше на день у вигляді однієї дози або розділених доз протягом 2 місяців, 3 місяців, 4 місяців, 5 місяців, 6 місяців або більш тривало.

В одному варіанті здійснення терапевтично ефективна кількість сполуки за даним винаходом становить від приблизно 10 до приблизно 40 мг, від приблизно 20 до приблизно 50 мг, від приблизно 30 до приблизно 60 мг, від приблизно 40 до приблизно 70 мг, від приблизно 50 до приблизно 80 мг, від приблизно 60 до приблизно 90 мг, від приблизно 70 до приблизно 100 мг, від приблизно 80 до приблизно 110 мг, від приблизно 90 до приблизно 120 мг, від приблизно 100 до приблизно 130 мг, від приблизно 110 до приблизно 140 мг, від приблизно 120 до приблизно 150 мг, від приблизно 130 до приблизно 160 мг, від приблизно 140 до приблизно 170 мг, від приблизно 150 до приблизно 180 мг, від приблизно 160 до приблизно 190 мг, від приблизно 170 до приблизно 200 мг, від приблизно 180 до приблизно 210 мг, від приблизно 190 до приблизно 220 мг, від приблизно 200 до приблизно 230 мг, від приблизно 210 до приблизно 240 мг, від приблизно 220 до приблизно 250 мг, від приблизно 230 до приблизно 260 мг, від приблизно 240 до приблизно 270 мг, від приблизно 250 до приблизно 280 мг, від приблизно 260 до приблизно 290 мг, від приблизно 270 до приблизно 300 мг, від приблизно 280 до приблизно 310 мг, від приблизно 290 до приблизно 320 мг, від приблизно 300 до приблизно 330 мг, від приблизно 310 до приблизно 340 мг, від приблизно 320 до приблизно 350 мг, від приблизно 330 до приблизно 360 мг, від приблизно 340 до приблизно 370 мг, від приблизно 350 до приблизно 380 мг, від приблизно 360 до приблизно 390 мг, від приблизно 370 до приблизно 400 мг, від приблизно 380 до приблизно 410 мг, від приблизно 390 до приблизно 420 мг, від приблизно 400 до приблизно 430 мг, від приблизно 410 до приблизно 440 мг, від приблизно 420 до приблизно 450 мг, від приблизно 430 до приблизно 460 мг, від приблизно 440 до приблизно 470 мг, від приблизно 450 до приблизно 480 мг, від приблизно 460 до приблизно 490 мг, від приблизно 470 до приблизно 500 мг, від приблизно 480 до приблизно 510 мг, від приблизно 490 до приблизно 520 мг, від приблизно 500 до приблизно 530 мг, від приблизно 510 до приблизно 540 мг, від приблизно 520 до приблизно 550 мг, від приблизно 530 до приблизно 560 мг, від приблизно 540 до приблизно 570 мг, від приблизно 550 до приблизно 580 мг, від приблизно 560 до приблизно 590 мг, від приблизно 570 до приблизно 600 мг, від приблизно 580 до приблизно 610 мг, від приблизно 590 до приблизно 620 мг, від приблизно 600 до приблизно 630 мг, від приблизно 610 до приблизно 640 мг, від приблизно 620 до приблизно 650 мг, від приблизно 630 до приблизно 660 мг, від приблизно 640 до приблизно 670 мг, від приблизно 650 до приблизно 680 мг, від приблизно 660 до приблизно 690 мг, від приблизно 670 до приблизно 700 мг, від приблизно 680 до приблизно 710 мг, від приблизно 690 до приблизно 720 мг, від приблизно 700 до приблизно 730 мг, від приблизно 710 до приблизно 740 мг, від приблизно 720 до приблизно 750 мг, від приблизно 730 до приблизно 760 мг, від приблизно 740 до приблизно 770 мг, від приблизно 750 до приблизно 780 мг, від приблизно 760 до приблизно 790 мг, від приблизно 770 до приблизно 800 мг, від приблизно 780 до приблизно 810 мг, від приблизно 790 до приблизно 820 мг, від приблизно 800 до приблизно 830 мг, від приблизно 810 до приблизно 840 мг, від приблизно 820 до приблизно 850 мг, від приблизно 830 до приблизно 860 мг, від приблизно 840 до приблизно 870 мг, від приблизно 850 до приблизно 880 мг, від приблизно 860 до приблизно 890 мг, від приблизно 870 до приблизно 900 мг, від приблизно 880 до приблизно 910 мг, від приблизно 890 до приблизно 920 мг, від приблизно 900 до приблизно 930 мг, від приблизно 910 до приблизно 940 мг, від приблизно 920 до приблизно 950 мг, від приблизно 930 до приблизно 960 мг, від приблизно 940 до приблизно 970 мг, від приблизно 950 до приблизно 980 мг, від приблизно 960 до приблизно 990 мг або від приблизно 970 до приблизно 1000 мг, яку вводять один

раз, два рази, три рази, чотири рази або більше разів на день у вигляді однієї дози або розділених доз (при цьому дозу можна регулювати щодо ваги пацієнта в кг, площі поверхні тіла в м² та/або віку у роках).

В одному варіанті здійснення терапевтично ефективна кількість сполуки за даним винаходом становить від приблизно 70 мг до приблизно 1000 мг, яку вводять один раз, два рази, три рази, чотири рази або більше разів на день у вигляді однієї дози або розділених доз (при цьому дозу можна регулювати щодо ваги пацієнта в кг, площі поверхні тіла в м² та/або віку у роках).

В одному варіанті здійснення терапевтично ефективна кількість сполуки за даним винаходом становить приблизно 70 мг, 105 мг, 140 мг, 175 мг, 210 мг, 245 мг, 280 мг, 315 мг, 350 мг, 385 мг, 420 мг, 455 мг, 490 мг, 525 мг, 560 мг, 595 мг, 630 мг, 665 мг або 700 мг, яку вводять один раз, два рази, три рази, чотири рази або більше разів на день у вигляді однієї дози або розділених доз (при цьому дозу можна регулювати щодо ваги пацієнта в кг, площі поверхні тіла в м² та/або віку у роках).

Терапевтично ефективна кількість сполуки за даним винаходом може також знаходитися в діапазоні від приблизно 0,01 мг/кг на день до приблизно 100 мг/кг на день. В одному аспекті терапевтично ефективна кількість сполуки за даним винаходом може знаходитися в діапазоні від приблизно 0,05 мг/кг на день до приблизно 10 мг/кг на день. В одному аспекті терапевтично ефективна кількість сполуки за даним винаходом може знаходитися в діапазоні від приблизно 0,075 мг/кг на день до приблизно 5 мг/кг на день. В одному аспекті терапевтично ефективна кількість сполуки за даним винаходом може знаходитися в діапазоні від приблизно 0,10 мг/кг на день до приблизно 1 мг/кг на день. В одному аспекті терапевтично ефективна кількість сполуки за даним винаходом може знаходитися в діапазоні від приблизно 0,20 мг/кг на день до приблизно 0,70 мг/кг на день.

В одному варіанті здійснення терапевтично ефективна кількість сполуки за даним винаходом становить приблизно 0,10 мг/кг на день, приблизно 0,15 мг/кг на день, приблизно 0,20 мг/кг на день, приблизно 0,25 мг/кг на день, приблизно 0,30 мг/кг на день, приблизно 0,35 мг/кг на день, приблизно 0,40 мг/кг на день, приблизно 0,45 мг/кг на день, приблизно 0,50 мг/кг на день, приблизно 0,55 мг/кг на день, приблизно 0,60 мг/кг на день, приблизно 0,65 мг/кг на день, приблизно 0,70 мг/кг на день, приблизно 0,75 мг/кг на день, приблизно 0,80 мг/кг на день, приблизно 0,85 мг/кг на день, приблизно 0,90 мг/кг на день, приблизно 0,95 мг/кг на день або приблизно 1,00 мг/кг на день.

В одному варіанті здійснення терапевтично ефективна кількість сполуки за даним винаходом становить приблизно 1,05 мг/кг на день, приблизно 1,10 мг/кг на день, приблизно 1,15 мг/кг на день, приблизно 1,20 мг/кг на день, приблизно 1,25 мг/кг на день, приблизно 1,30 мг/кг на день, приблизно 1,35 мг/кг на день, приблизно 1,40 мг/кг на день, приблизно 1,45 мг/кг на день, приблизно 1,50 мг/кг на день, приблизно 1,55 мг/кг на день, приблизно 1,60 мг/кг на день, приблизно 1,65 мг/кг на день, приблизно 1,70 мг/кг на день, приблизно 1,75 мг/кг на день, приблизно 1,80 мг/кг на день, приблизно 1,85 мг/кг на день, приблизно 1,90 мг/кг на день, приблизно 1,95 мг/кг на день або приблизно 2,00 мг/кг на день.

В одному варіанті здійснення терапевтично ефективна кількість сполуки за даним винаходом становить приблизно 2 мг/кг на день, приблизно 2,5 мг/кг на день, приблизно 3 мг/кг на день, приблизно 3,5 мг/кг на день, приблизно 4 мг/кг на день, приблизно 4,5 мг/кг на день, приблизно 5 мг/кг на день, приблизно 5,5 мг/кг на день, приблизно 6 мг/кг на день, приблизно 6,5 мг/кг на день, приблизно 7 мг/кг на день, приблизно 7,5 мг/кг на день, приблизно 8,0 мг/кг на день, приблизно 8,5 мг/кг на день, приблизно 9,0 мг/кг на день, приблизно 9,5 мг/кг на день або приблизно 10 мг/кг на день.

В одному варіанті здійснення терапевтично ефективну кількість сполуки за даним винаходом вводять суб'єкту один раз на день. В одному варіанті здійснення дану добову дозу сполуки за даним винаходом можна вводить суб'єкту за один раз. В одному варіанті здійснення дану добову дозу сполуки за даним винаходом можна вводить суб'єкту у вигляді двох частин (тобто розділена доза). В одному варіанті здійснення дану добову дозу сполуки за даним винаходом можна вводить суб'єкту у вигляді трьох розділених доз. В одному варіанті здійснення дану добову дозу сполуки за даним винаходом можна вводить суб'єкту у вигляді чотирьох розділених доз. В одному варіанті здійснення дану добову дозу сполуки за даним винаходом можна вводить суб'єкту у вигляді п'яти або більше розділених доз. В одному варіанті здійснення такі частини або розділені дози вводять суб'єкту через регулярні проміжки часу протягом дня, наприклад, кожні 12 годин, кожні 8 годин, кожні 6 годин, кожні 5 годин, кожні 4 години тощо.

Терапевтично ефективну кількість сполуки за даним винаходом можна спочатку оцінити або на підставі аналізів клітинної культури, або на тваринних моделях, зазвичай на пацюках, мишах, кроликах, собаках або свинях. Тваринну модель також можна застосовувати для визначення належного діапазону концентрації та шляхи введення. Потім таку інформацію можна застосовувати для визначення доз та шляхів введення, які застосовуються щодо людей. Терапевтичну/профілактичну ефективність і токсичність можна визначати за допомогою стандартних фармацевтичних процедур на клітинних культурах або експериментальних тваринах, наприклад,

ED50 (доза терапевтично ефективна у 50 % популяції) і LD50 (доза, летальна для 50 % популяції). Співвідношення дози, що забезпечує токсичний ефект, і дози, що забезпечує терапевтичний ефект, являє собою терапевтичний індекс, і він може бути виражений як співвідношення LD50/ED50. Фармацевтичні композиції, які демонструють високі значення терапевтичного індексу, є переважними. Дозування може варіювати в межах даного діапазону в залежності від застосовуваної лікарської форми, чутливості пацієнта і шляху введення.

Дозування та введення регулюють для забезпечення достатніх рівнів сполуки за даним винаходом або для підтримки необхідного ефекту. Фактори, які можна враховувати, включають тяжкість хворобливого стану, загальний стан здоров'я суб'єкта, вік, вагу та стать суб'єкта, раціон, час і частоту введення, комбінацію (комбінації) лікарського засобу, алергічні реакції та толерантність/відповідь на терапію. Фармацевтичні композиції тривалої дії можна вводити кожні 3-4 дні, щотижня, один раз на два тижні або на місяць залежно від періоду напіввиведення і кліренсу конкретного складу.

В одному варіанті здійснення для способів лікування раку передміхурової залози за допомогою комбінації сполуки за даним винаходом і іншого протиракового засобу терапевтично ефективна кількість сполуки за даним винаходом описана в даному документі, а терапевтично ефективна кількість протиракового засобу становить 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 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, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995 або 1000 мг, які вводять один раз, два рази, три рази, чотири рази або більше на день протягом одного, двох, трьох, чотирьох, п'яти, шести, семи, восьми, дев'яти, десяти, одинадцяти, дванадцяти, тринадцяти, чотирнадцяти, п'ятнадцяти або тридцяти послідовних днів або один раз, два рази, три рази, чотири рази або більше на день у вигляді однієї дози або розділених доз протягом 2 місяців, 3 місяців, 4 місяців, 5 місяців, 6 місяців або більш тривало.

В одному варіанті здійснення для способів лікування раку передміхурової залози за допомогою комбінації сполуки за даним винаходом і абіратерону або його фармацевтично прийнятної солі терапевтично ефективна кількість сполуки за даним винаходом описана в даному документі, а терапевтично ефективна кількість абіратерону або його фармацевтично прийнятної солі становить 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 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, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 505, 510, 515, 520, 525, 530, 535, 540, 545, 550, 555, 560, 565, 570, 575, 580, 585, 590, 595, 600, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995, або 1000 мг, які вводять один раз, два рази, три рази, чотири рази або більше на день протягом одного, двох, трьох, чотирьох, п'яти, шести, семи, восьми, дев'яти, десяти, одинадцяти, дванадцяти, тринадцяти, чотирнадцяти, п'ятнадцяти, тридцяти послідовних днів або один раз, два рази, три рази, чотири рази або більше на день у вигляді однієї дози або розділених доз протягом 2 місяців, 3 місяців, 4 місяців, 5 місяців, 6 місяців або більш тривало. В одному варіанті здійснення абіратерон являє собою абіратерону ацетат.

В одному варіанті здійснення для способів лікування раку передміхурової залози за допомогою комбінації сполуки за даним винаходом і абіратерону ацетату терапевтично ефективна кількість сполуки за даним винаходом описана в даному документі, а терапевтично ефективна кількість абіратерону ацетату становить 1000 мг, яку вводять перорально один раз на день протягом одного, двох, трьох, чотирьох, п'яти, шести, семи, восьми, дев'яти, десяти, одинадцяти, дванадцяти, тринадцяти, чотирнадцяти, п'ятнадцяти, двадцяти, двадцяти п'яти, тридцяти послідовних днів або більше у вигляді однієї дози або розділених доз. В одному варіанті здійснення ацетат абіратерону

вводять у комбінації з 5 мг преднізону, який вводять перорально два рази на день. В одному варіанті здійснення комбінацію сполуки за даним винаходом і абіратерону ацетату вводять суб'єкту, який потребує цього, у стані натще. В одному варіанті здійснення суб'єкт не приймає їжу протягом щонайменше двох годин до і щонайменше однієї години після введення комбінації сполуки за даним винаходом і абіратерону ацетату.

В одному варіанті здійснення сполуку за даним винаходом і абіратерону ацетат вводять суб'єкту одночасно. В одному варіанті здійснення сполуку за даним винаходом і абіратерону ацетат вводять суб'єкту послідовно.

В одному варіанті здійснення сполуку за даним винаходом і протираковий засіб вводять суб'єкту в безпосередній близькості за часом.

В деяких варіантах здійснення «безпосередня близькість за часом» означає, що введення сполуки за даним винаходом здійснюють у межах проміжку часу до або після введення протиракового засобу, так, що терапевтичний ефект сполуки за даним винаходом перекривається з терапевтичним ефектом протиракового засобу. В деяких варіантах здійснення терапевтичний ефект сполуки за даним винаходом повністю перекривається з терапевтичним ефектом протиракового засобу. В деяких варіантах здійснення «безпосередня близькість за часом» означає, що введення сполуки за даним винаходом здійснюють у межах проміжку часу до або після введення протиракового засобу, так, що між сполукою за даним винаходом і протираковим засобом досягається синергічний ефект. В одному варіанті здійснення протираковий засіб являє собою абіратерону ацетат.

«Безпосередня близькість за часом» може варіювати згідно з різними факторами, що включають без обмеження вік, стать, вагу, генетичний фон, медичний стан, анамнез захворювання та історію лікування суб'єкта, якому передбачається введення терапевтичних засобів; захворювання або стан, які підлягають лікуванню або полегшенню; терапевтичний результат, який повинен бути досягнутий; дозування, частоту введення доз і тривалість введення доз терапевтичних засобів; фармакокінетику і фармакодинаміку терапевтичних засобів і шлях(шляхи), за допомогою якого(яких) вводять терапевтичні засоби. В деяких варіантах здійснення «безпосередня близькість за часом» означає у межах 15 хвилин, у межах 30 хвилин, у межах однієї години, у межах двох годин, у межах чотирьох годин, у межах шести годин, у межах восьми годин, у межах 12 годин, у межах 18 годин, у межах 24 годин, у межах 36 годин, у межах 2 днів, у межах 3 днів, у межах 4 днів, у межах 5 днів, у межах 6 днів, у межах одного тижня, у межах 2 тижнів, у межах 3 тижнів, у межах 4 тижнів, у межах 6 тижнів або у межах 8 тижнів. В деяких варіантах здійснення багаторазове введення одного терапевтичного засобу можна здійснювати в безпосередній близькості за часом щодо одноразового введення іншого терапевтичного засобу. В деяких варіантах здійснення безпосередня близькість за часом може змінюватися протягом курсу лікування або у межах схеми введення доз.

ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ

В одному варіанті здійснення сполука за даним винаходом складена для перорального введення. Наприклад, в одному варіанті здійснення сполука за даним винаходом складена у вигляді таблетки, яка містить нуль, один, два або більше з кожного з наступного: емульгатор; поверхнево-активну речовину; зв'язувальну речовину; розпушувач; речовину, що сприяє ковзанню, та змашувальний засіб.

В одному варіанті здійснення емульгатор являє собою гіпромелозу.

В одному варіанті здійснення поверхнево-активна речовина являє собою поліетиленглікольсукцинат вітаміну Е.

В одному варіанті здійснення зв'язувальна речовина (також згадувана в даному документі як наповнювач) вибрана з групи, що складається з мікрокристалічної целюлози, моногідрату лактози, сахарози, глюкози і сорбіту.

В одному варіанті здійснення розпушувач являє собою кроскармелозу натрію.

В одному варіанті здійснення речовина, що сприяє ковзанню, стосується речовини, що застосовується для збільшення сипкості порошку за допомогою зменшення зчеплення між частинками. В одному варіанті здійснення в лікарських формах за даним винаходом речовина, що сприяє ковзанню, вибрана із групи, що складається з діоксиду кремнію, безводного колоїдного діоксиду кремнію, крохмалю і тальку.

В одному варіанті здійснення змашувальний засіб стосується речовини, яка запобігає злипанню та/або грудкуванню інгредієнтів в пристроях, що використовуються в одержанні лікарських форм за даним винаходом. В одному варіанті здійснення в лікарських формах за даним винаходом змашувальний засіб вибраний із групи, що складається з стеарату магнію, стеарилфумарату натрію, стеаринової кислоти і рослинного стеарину.

Фармацевтичні композиції, що містять сполуку за даним винаходом можна виготовляти способом, який є загальновідомим, наприклад, за допомогою способів традиційного змішування, розчинення, гранулювання, дражування, відмулювання, емульгування, інкапсулювання, захоплювання або ліофілізування. Фармацевтичні композиції можна складати традиційним способом із застосуванням одного або більше фармацевтично прийнятних носіїв, що передбачають допоміжні речовини та/або допоміжні засоби, які полегшують обробку сполуки за даним винаходом з одержанням препаратів, які

можна застосовувати у фармацевтиці. Безумовно, відповідний склад залежить від обраного шляху введення.

Фармацевтичні композиції, що підходять для ін'єкційного застосування, включають стерильні водні розчини (у випадку водорозчинності) або дисперсії та стерильні порошки для екстемпорального одержання стерильних розчинів для ін'єкцій або дисперсій. Носії, придатні для внутрішньовенного введення, включають фізіологічний розчин, бактеріостатичну воду, Cremophor EL™ (BASF, Парсиппені, Нью-Джерсі) або фосфатно-сольовий буфер (PBS). В усіх випадках композиція повинна бути стерильною і повинна бути плинною настільки, щоб забезпечувалася можливість введення через шприц. Вона повинна бути стабільною за умов виготовлення та зберігання і повинна бути захищеною від контамінувальної дії мікроорганізмів, таких як бактерії та гриби. Носій може являти собою розчинник або дисперсійне середовище, що містить, наприклад, воду, етанол, поліол (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь та рідкий поліетиленгліколь тощо) та їхні відповідні суміші. Належну плинність можна підтримувати, наприклад, за допомогою застосування покриття, такого як лецитин, за допомогою підтримання необхідного розміру частинок у випадку дисперсії і за допомогою застосування поверхнево-активних речовин. Попередження дії мікроорганізмів може досягатися за допомогою застосування різних антибактеріальних та протигрибкових засобів, наприклад, парабенів, хлорбутанолу, фенолу, аскорбінової кислоти, тимеросалу тощо. У багатьох випадках буде переважним включати ізотонічні засоби, наприклад, цукри, поліспирти, такі як маніт, сорбіт або хлорид натрію, в композицію. Продовжена абсорбція придатних для ін'єкції композицій може бути зумовлена включенням в композицію засобу, який уповільнює абсорбцію, наприклад, моностеарату алюмінію та желатину.

Стерильні розчини, придатні для ін'єкції, можна одержувати за допомогою включення сполуки за даним винаходом у необхідній кількості у придатний розчинник з одним інгредієнтом або комбінацією інгредієнтів, перелічених вище, в міру необхідності з подальшою стерилізувальною фільтрацією. Як правило, дисперсії одержують за допомогою включення активного засобу або сполуки в стерильне середовище-носій, яке містить основне дисперсійне середовище та інші необхідні інгредієнти з перелічених вище. У випадку стерильних порошків для одержання стерильних розчинів, придатних для ін'єкції, способи одержання являють собою вакуумне висушування і сублімаційну висушування, за допомогою яких одержують порошок активного інгредієнта з будь-яким додатковим необхідним інгредієнтом із їхнього розчину, попередньо стерилізованого фільтрацією.

Композиції для перорального застосування зазвичай включають інертний розріджувач або придатний для приймання в їжу фармацевтично прийнятний носій. Вони можуть бути поміщені в желатинові капсули або спресовані в таблетки. З метою перорального терапевтичного введення сполуку за даним винаходом можна поєднувати з допоміжними речовинами та застосовувати у формі таблеток, пастилок або капсул. Композиції для перорального застосування можна також одержувати із застосуванням рідкого носія для застосування як ополіскувач для порожнини рота, де засіб або сполуку в рідкому носії застосовують перорально, і полощуть ротову порожнину, і випльовують або проковтують. Фармацевтично сумісні зв'язувальні засоби та/або допоміжні матеріали можна включати як частину композиції. Таблетки, пілюлі, капсули, пастилки тощо можуть містити будь-який з наступних інгредієнтів або сполуки подібного походження: зв'язувальну речовину, таку як мікрокристалічна целюлоза, трагакантова камедь або желатин; допоміжну речовину, таку як крохмаль або лактоза, розпушувач, такий як альгінова кислота, Primogel або кукурудзяний крохмаль; змащувальний засіб, такий як стеарат магнію; речовину, що сприяє ковзанню, таку як колоїдний діоксид кремнію; підсолоджувач, такий як сахароза або сахарин; або ароматизувальну речовину, таку як м'ята перцева, метилсаліцилат або ароматизатор із запахом апельсина.

Для введення за допомогою інгаляції засоби або сполуки доставляються у формі аерозольного спрею з контейнера, що знаходиться під тиском, або дозувального пристрою, який містить відповідний пропелент, наприклад, газ, такий як діоксид вуглецю, або з небулайзера.

Системне введення також можна здійснювати через слизову оболонку або трансдермально. Для введення через слизову оболонку або шляхом трансдермального введення в складі застосовують речовини, що забезпечують проникнення, придатні для бар'єру, через який вони будуть проникати. Такі речовини, що забезпечують проникнення, зазвичай відомі з рівня техніки та включають, наприклад, для введення через слизову оболонку, детергенти, солі жовчної кислоти та похідні фузидової кислоти. Введення через слизову оболонку можна здійснювати за допомогою застосування назальних спреїв або супозиторіїв. Активні засоби або сполуки для трансдермального введення складають у вигляді мазей, бальзамів, гелів або кремів, як зазвичай відомо з рівня техніки.

В одному аспекті сполуку за даним винаходом одержують з фармацевтично прийнятними носіями, які будуть захищати засіб або сполуку від швидкого виведення з організму, такими як склад з контрольованим вивільненням, у тому числі імпланти та мікроінкапсульовані системи доставляння. Можна застосовувати біорозкладні біосумісні полімери, такі як етиленвінілацетат, поліангідриди, полігліколеву кислоту, колаген, поліортоестери та полімолочну кислоту. Способи одержання таких

складів будуть очевидні фахівцям у даній галузі техніки. Матеріали можна також придбати в Alza Corporation і Nova Pharmaceuticals, Inc. Ліпосомальні суспензії (що включають ліпосоми, спрямовано впливають на інфіковані клітини з моноклональними антитілами до вірусних антигенів) можна також застосовувати як фармацевтично прийнятні носії. Їх можна одержувати згідно зі способами, відомими фахівцям у даній галузі техніки, наприклад, як описано в патенті США № 4522811.

Особливу перевагу має складання композицій для перорального або парентерального застосування у вигляді стандартної лікарської форми для легкого введення і рівномірного дозування. Стандартна лікарська форма, як застосовується в даному документі, стосується фізично дискретних одиниць, що підходять як одноразові дози для суб'єкта, який підлягає лікуванню, при цьому кожна одиниця містить попередньо визначену кількість активного засобу або сполуки, розраховану для одержання необхідного терапевтичного ефекту, в сукупності з необхідним фармацевтичним носієм. Специфікація для стандартних лікарських форм за даною заявкою продиктована і безпосередньо залежить від унікальних характеристик сполуки за даним винаходом та конкретного терапевтичного ефекту, якого необхідно досягти.

Фармацевтичні композиції можна включати в контейнер, упаковку або дозувальний пристрій разом з інструкціями щодо введення.

Ілюстративні способи введення для сполуки за даним винаходом включають системне або місцеве введення, таке як пероральний, назальний, парентеральний, трансдермальний, підшкірний, інтравагінальний, трансбуквальний, ректальний або місцевий спосіб введення. В одному варіанті здійснення сполуку за даним винаходом вводять перорально. В одному варіанті здійснення сполуку за даним винаходом вводять у вигляді таблетки, капсули, капсулоподібної таблетки, розчину, суспензії, сиропу, гранули, мікросфери, порошку або пелети.

Ілюстративні фармацевтичні композиції являють собою таблетки і желатинові капсули, що містять сіль сполуки за даним винаходом і фармацевтично прийнятний носій, такий як а) розріджувач, наприклад, очищена вода, тригліцеридні олії, такі як гідрогенізована або частково гідрогенізована рослинна олія, або їхні суміші, кукурудзяна олія, оливкова олія, соняшникова олія, сафлорова олія, види риб'ячого жиру, такі як ЕРА або DHA, або їхні естери, або тригліцериди або їхні суміші, омега-3 жирні кислоти або їхні похідні, лактоза, декстроза, сахароза, маніт, сорбіт, целюлоза, натрій, сахарин, глюкоза та/або гліцин; b) змащувальний засіб, наприклад, діоксид кремнію, тальк, стеаринова кислота, її магнієва або кальцієва сіль, олеат натрію, стеарат натрію, стеарат магнію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію та/або поліетиленгліколь; також у випадку таблеток; c) зв'язувальна речовина, наприклад, алюмосилікат магнію, крохмальна паста, желатин, трагакантова камедь, метилцелюлоза, натрій-карбоксиметилцелюлоза, карбонат магнію, природні цукри, такі як глюкоза або бета-лактоза, кукурудзяні підсолоджувачі, природні і синтетичні камеді, такі як аравійська камедь, трагакантова камедь або альгінат натрію, воски та/або полівінілпіролідон, за потреби; d) розпушувач, наприклад, види крохмалю, агар, метилцелюлоза, бентоніт, ксантанова камедь, альгінова кислота або її натрієва сіль або шипучі суміші; e) абсорбувальний засіб, барвник, ароматизатор і підсолоджувач; f) емульгатор або диспергувальний засіб, такий як Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, Caproyl 909, Labrafac, Labrafil, Peseol, Transcutol, Capmul MCM, Capmul PG-12, Captex 355, Gelucire, TGPS вітаміну Е або інші прийнятні емульгатори, та/або g) засіб, який посилює абсорбцію солі, такий як циклодекстрин, гідроксипропілциклодекстрин, PEG400 та/або PEG200.

Для одержання фармацевтичних композицій зі сполуки за даним винаходом або її солі або гідрату інертні фармацевтично прийнятні носії можуть бути або твердими, або рідкими. Тверді форми препаратів включають порошки, таблетки, здатні до диспергування гранули, капсули, облатки і супозиторії. Порошки і таблетки можуть складатися з від приблизно 5 до приблизно 95 відсотків активного інгредієнта. Придатні тверді носії відомі з рівня техніки, наприклад, карбонат магнію, стеарат магнію, тальк, цукор або лактоза. Таблетки, порошки, облатки і капсули можна застосовувати як тверді лікарські форми, придатні для перорального введення. Приклади фармацевтично прийнятних носіїв і способи виготовлення різноманітних композицій можна знайти в A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pa.

Рідкі форми препаратів включають розчини, суспензії і емульсії. Наприклад, водні або водно-пропіленгліколеві розчини для парентеральної ін'єкції або додавання підсолоджувачів та замутнювальних засобів для розчинів, суспензій та емульсій для перорального застосування. Рідкі форми препаратів можуть також включати розчини для інтраназального введення.

Рідкі, зокрема придатні для ін'єкції, композиції можна, наприклад, одержувати за допомогою розчинення, диспергування тощо. Наприклад, розкрити сіль розчиняють або змішують з фармацевтично прийнятним розчинником, таким як, наприклад, вода, сольовий розчин, водний розчин декстрази, гліцерин, етанол тощо, з утворенням тим самим ізотонічного розчину або суспензії, придатних для ін'єкції. Білки, такі як альбумін, хіломікронні частинки або білки сироватки крові, можна застосовувати для солюбілізації відкритих сполук.

Парентеральне введення за допомогою ін'єкції зазвичай застосовують для підшкірних, внутрішньом'язових або внутрішньовенних ін'єкцій та інфузій. Засоби, придатні для ін'єкції, можна

одержувати у вигляді традиційних форм, або у вигляді рідких розчинів або суспензій, або у вигляді твердих форм, придатних для розчинення в рідині перед ін'єкцією.

Аерозольні препарати, придатні для інгаляції, можуть включати розчини і тверді речовини у формі порошку, які можуть знаходитися у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм, таким як стиснений інертний газ, наприклад, азот.

Також включені тверді форми препаратів, які призначені для перетворення, безпосередньо перед застосуванням, в рідкі форми препаратів для або перорального, або парентерального введення. Такі рідкі форми включають розчини, суспензії і емульсії.

Залежно від передбачуваного способу введення розкриті композиції можуть знаходитися у твердій, напівтвердій або рідкій лікарській формі, такої як, наприклад, засоби, придатні для ін'єкції, таблетки, супозиторії, пілюлі, капсули з модифікованим вивільненням, настойки, настої, емульсії, сиропи, порошки, рідини, суспензії тощо, іноді у вигляді стандартних лікарських форм, і згідно з традиційною фармацевтичною практикою. У подібний спосіб, їх також можна вводити у вигляді форми для внутрішньовенного (як болюсна ін'єкція, так і інфузія), внутрішньочеревинного, інтратекального, підшкірного або внутрішньом'язового введення та всіх застосовуваних форм, добре відомих фахівцям у галузі фармацевтики.

Фармацевтичні композиції можна одержувати згідно з традиційними способами змішування, гранулювання або покриття відповідно, і фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть містити від приблизно 0,1 % до приблизно 99 %, від приблизно 5 % до приблизно 90 % або від приблизно 1 % до приблизно 20 % розкритих вільної основи або солі за вагою або об'ємом.

Фармацевтичні композиції, що містять сполуку за даним винаходом, можуть додатково містити один або більше додаткових протиракових засобів, у тому числі будь-який з розкритих в даному документі.

Всі кількості будь-якого компонента лікарської форми для перорального застосування, описаної в даному документі, наприклад, таблетки, які указані виходячи з % вага/вага, стосуються загальної ваги лікарської форми для перорального застосування, якщо не указане інше.

Приклади

Даний винахід додатково проілюстрований за допомогою наступних прикладів, які не повинні тлумачитися як такі, що обмежують даний винахід щодо обсягу або сутності конкретними процедурами, описаними в даному документі. Слід розуміти, що приклади призначені для ілюстрації певних варіантів здійснення і що тим самим не передбачається обмеження обсягу даного винаходу. Крім того, слід розуміти, що можна звертатися до різних інших варіантів здійснення, модифікацій та їхніх еквівалентів, які можуть бути запропоновані фахівцям у даній галузі техніки без відступу від сутності даного винаходу та/або обсягу доданої формули винаходу.

Скорочення

ACN: ацетонітрил

ADDP: 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидин

BAST: трифторид N,N-біс(2-метоксиетил)аміносірки

Віпар: 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил

Вос: трет-бутоксикарбоніл

BPO: бензоїлпероксид

Cbz: карбонілбензилокси

DAST: трифторид діетиламіносірки

DBE: 1,2-диброметан

DCE: 1,2-дихлоретан

DCM: дихлорметан

DEAD: діетилазодикарбоксилат

DIAD: діізопропілазодикарбоксилат

DIBAL: гідрид діізобутилалюмінію

DIEA або DIPEA: діізопропілетиламін

DMA: N,N-диметилацетамід

DMF: N,N-диметилформамід

DMP: перйодинан Десса-Мартіна

DMSO: диметилсульфоксид

EA: етилацетат

EDCI: 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід

HATU: гексафторфосфат 1-[біс(диметиламіно)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридиній-3-оксиду

HBTU: N,N,N'-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-іл)уронію гексафторфосфат

HMDS: біс(триметилсиліл)амін

HOBT: гідроксibenзотриазол

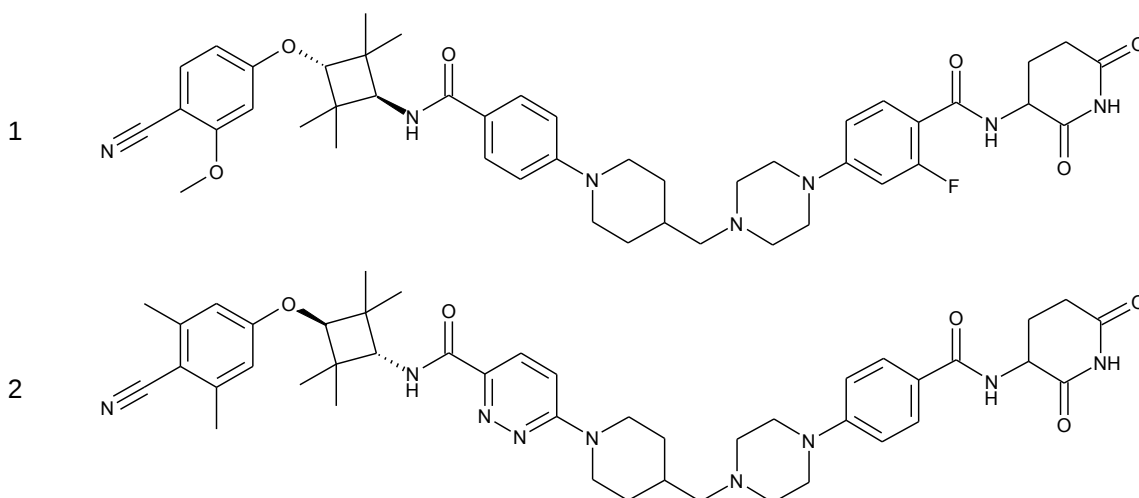
HPLC: вискоєфективна рідинна хроматографія

HMPA: гексаметилфосфорамід

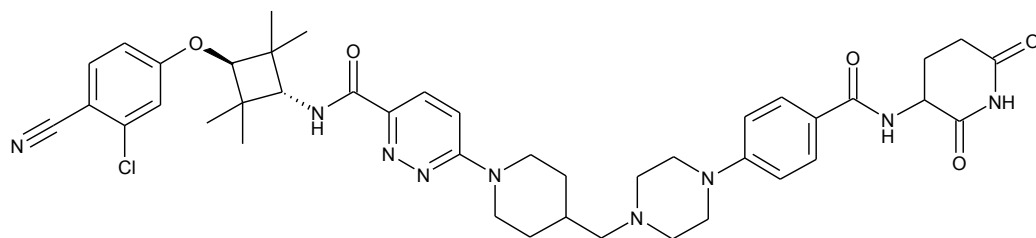
LDA: діізопропіламід літію
 LCMS: рідинна хроматографія - мас-спектрометрія
 MCPBA: мета-хлорпероксибензойна кислота
 MsCl: метансульфонілхлорид
 M.W: обробка за допомогою мікрохвильового випромінювання
 NBS: N-бромсукцинімід
 NMM: N-метилморфолін
 NMP: N-метилпіролідон
 PCC: хлорхромат піридинію
 Pd-118 або Pd(dtpf)Cl₂: 1,1'-біс(ди-трет-бутилфосфіно)фероцендихлорпаладій
 Pd(dppf)Cl₂: 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцендихлорпаладій
 Pd(dba)₂: біс(добензиліденацетон)паладій
 Pd₂(dba)₃: трис(добензиліденацетон)дипаладій
 PPTS: пара-толуолсульфонат піридинію
 PTSA: пара-толуолсульфонова кислота
 RuPhos-Pd-G3: XPhos-Pd-G3: [(2-дициклогексилфосфіно-2',6'-діізопропокси-1,1'-біфеніл)-2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) метансульфонат
 RuPhos-Pd-G2: хлор[(2-дициклогексилфосфіно-2',6'-діізопропокси-1,1'-біфеніл)-2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладій(II)
 SEM-Cl: 2-(триметилсиліл)етоксиметилхлорид
 SFC: надкритична флюїдна хроматографія
 STAB: триацетоксиборогідрид натрію
 t-BuXPhos-Pd-G3: [(2-ди-трет-бутилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)-2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) метансульфонат
 TEA: триетиламін
 THF: тетрагідрофуран
 TFA: трифтороцтова кислота
 TLC: тонкошарова хроматографія
 TMP: 2,2,6,6-тетраметилпіперидин
 TEMPO: 2,2,6,6-тетраметилпіперидин-N-оксид
 TosCl або TsCl: пара-толуолсульфонілхлорид
 TsOH: пара-толуолсульфонова кислота
 ксантифос: 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен
 XPhos: 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл
 XPhos-Pd-G3: [(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)-2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) метансульфонат
 12354-85-7: біс(пентаметилциклопентадієніл)родію дихлорид)
 Приклад 1. Сполуки за даним винаходом.

Сполука
№

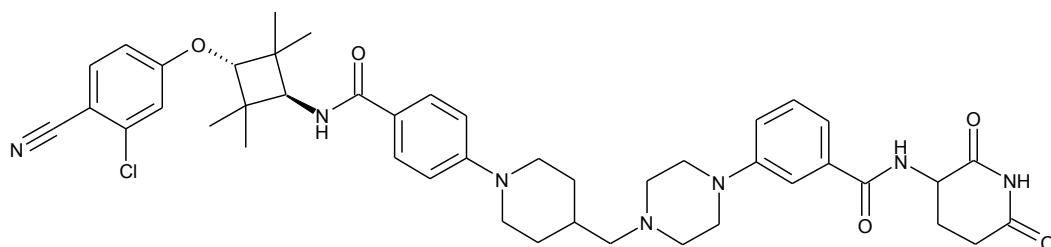
Структура сполуки



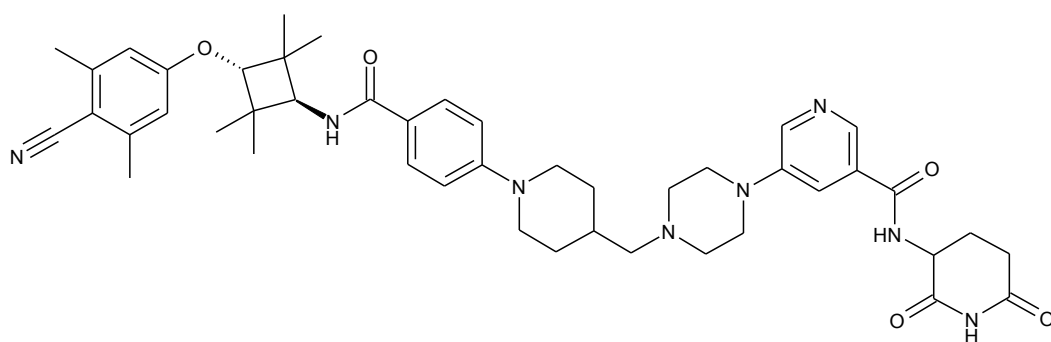
3



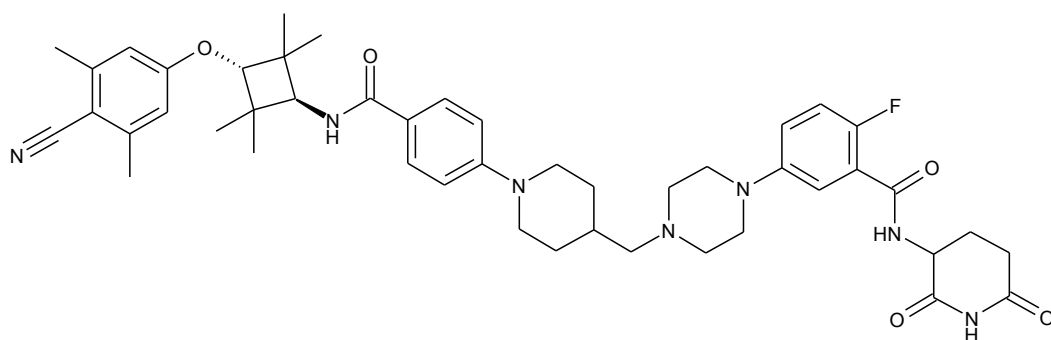
4



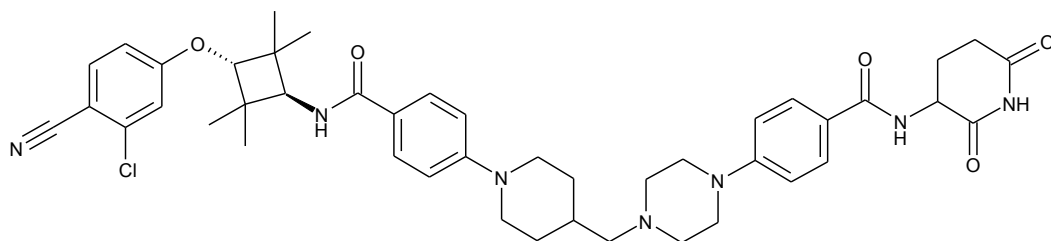
5



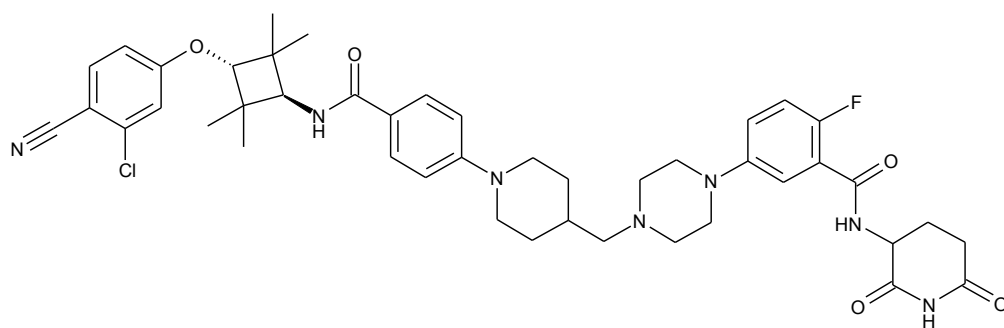
6



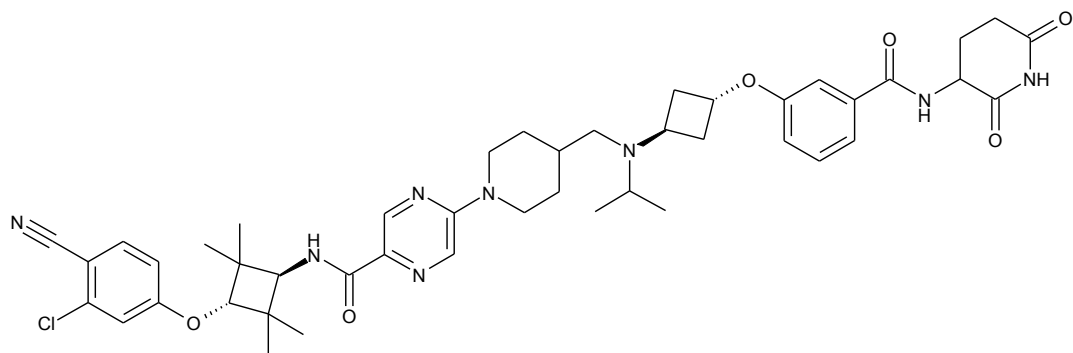
7



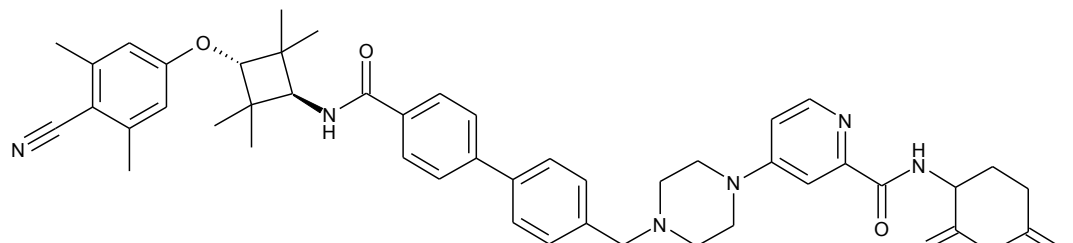
8



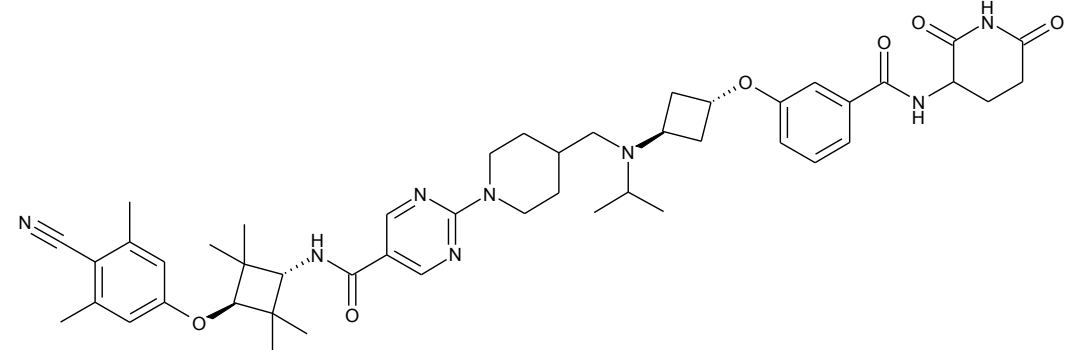
9



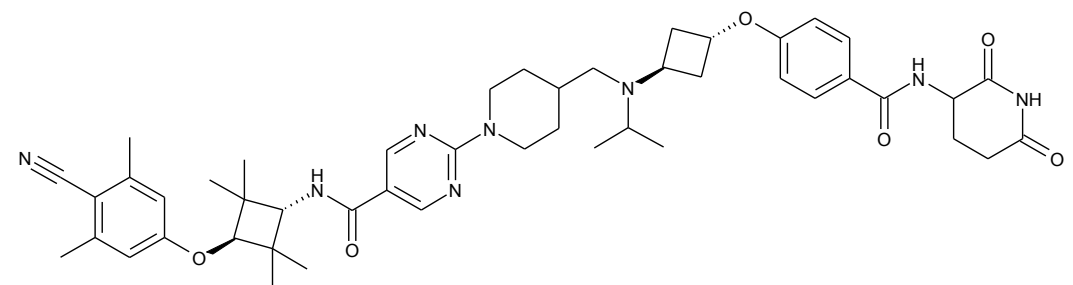
10



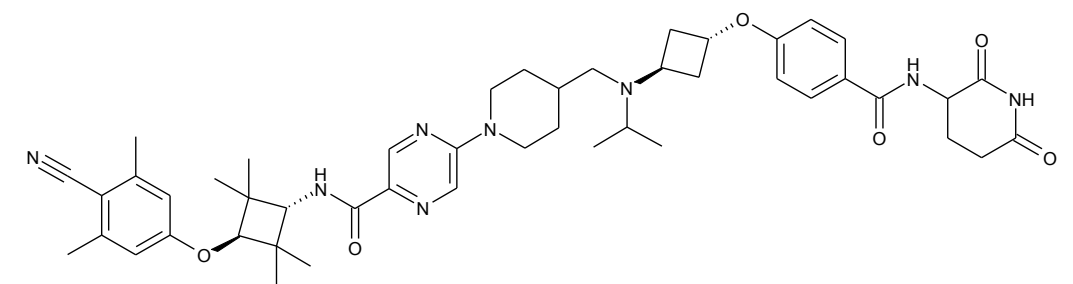
11



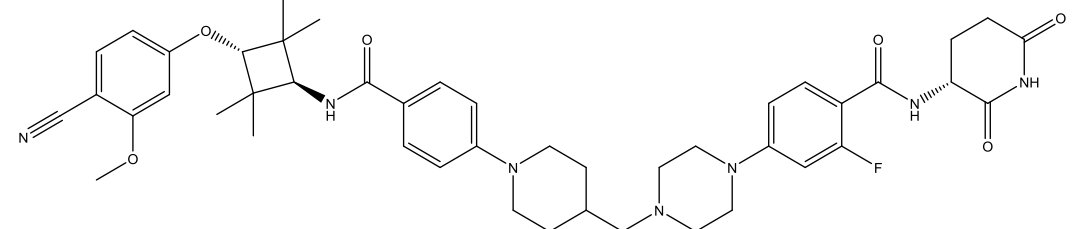
12



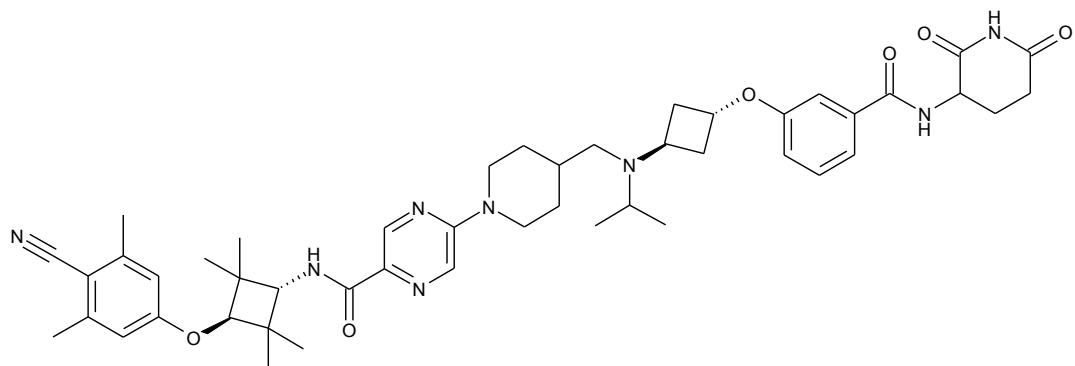
13



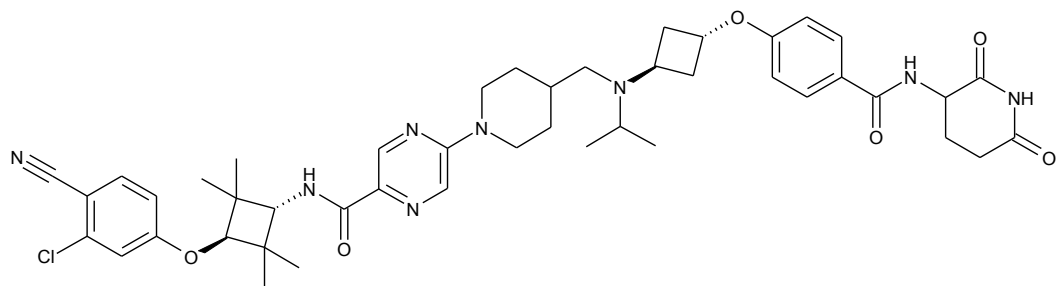
14



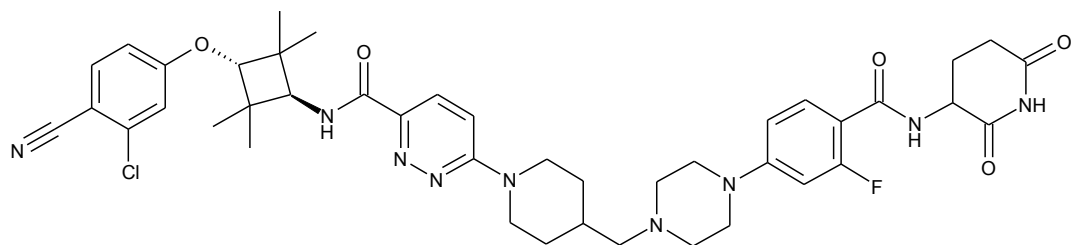
15



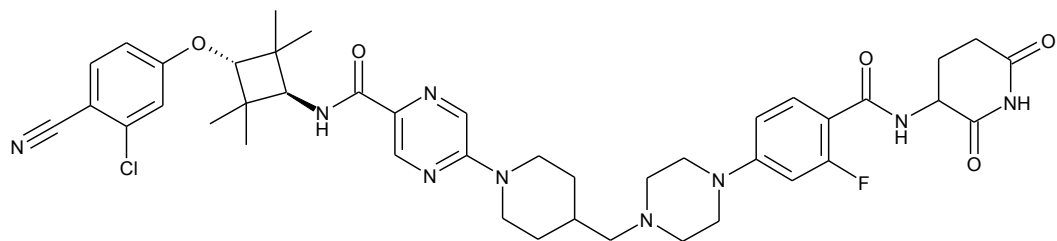
16



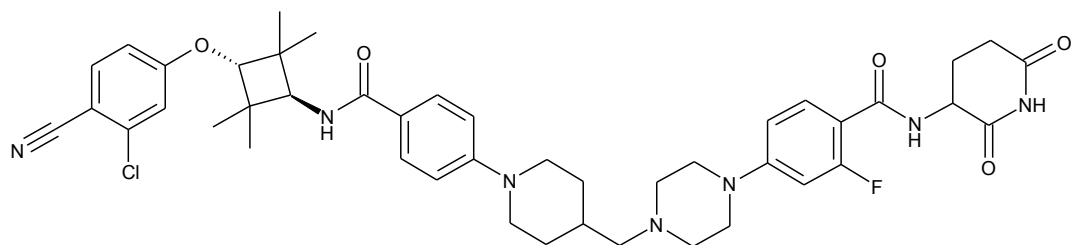
17



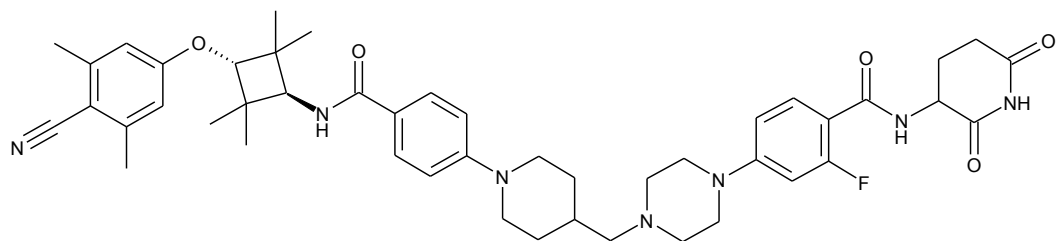
18



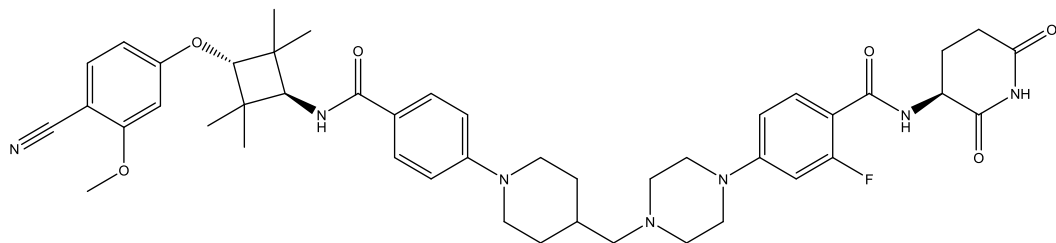
19



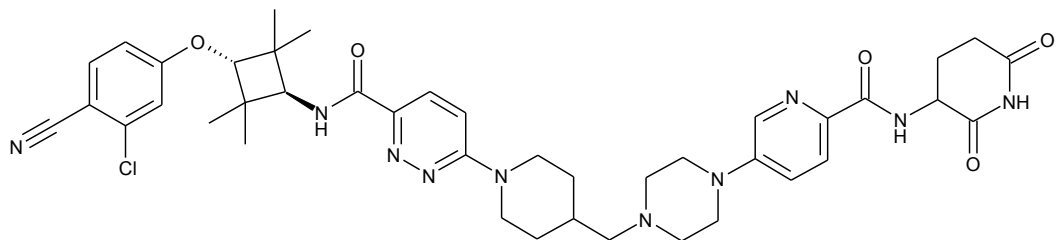
20



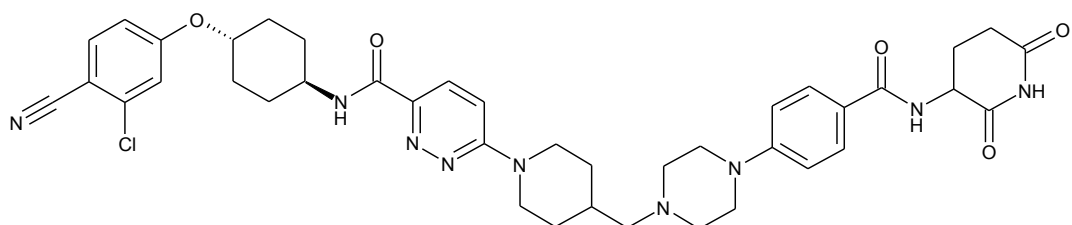
21



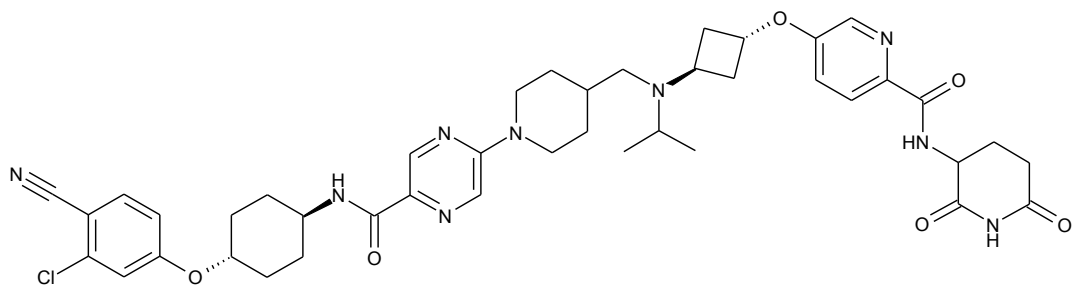
22



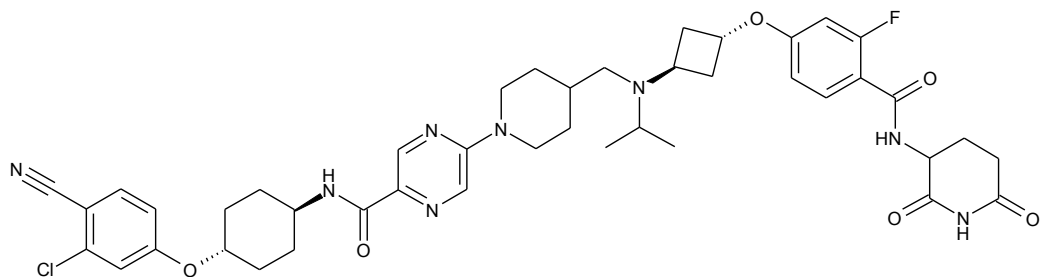
23



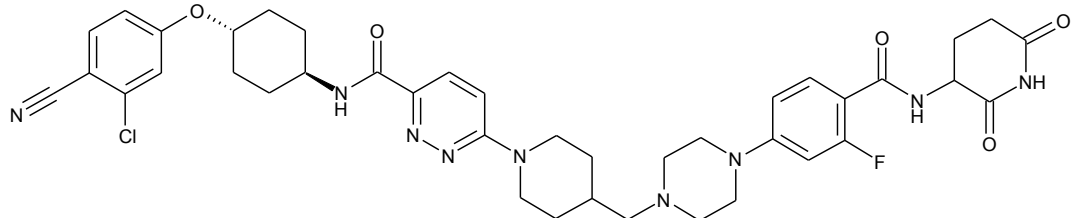
24



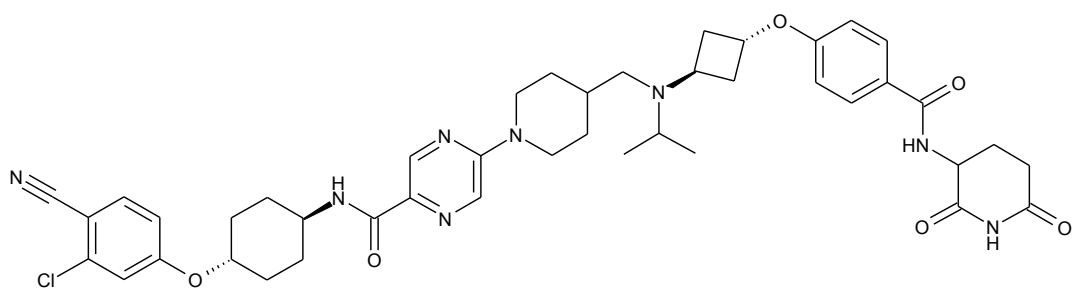
25

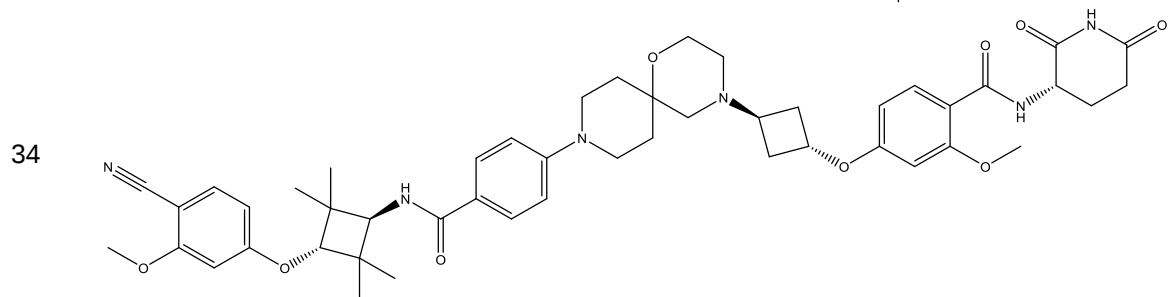
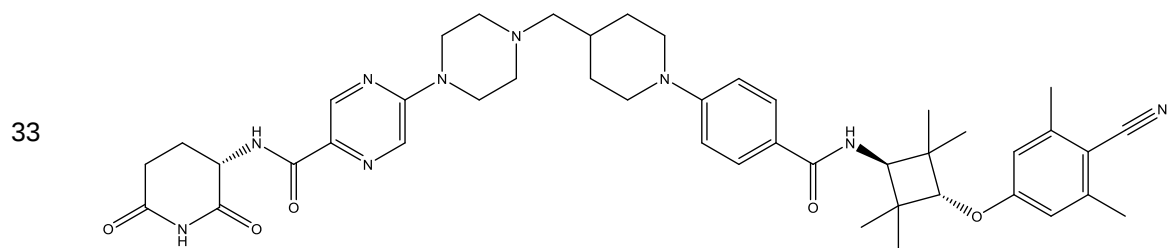
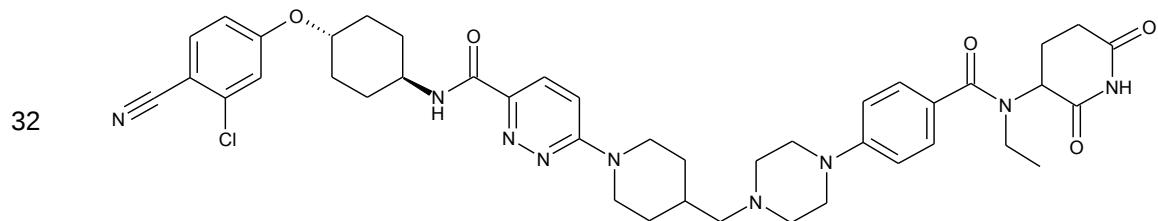
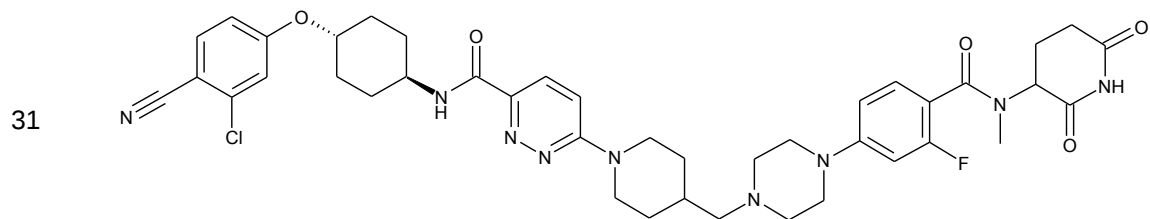
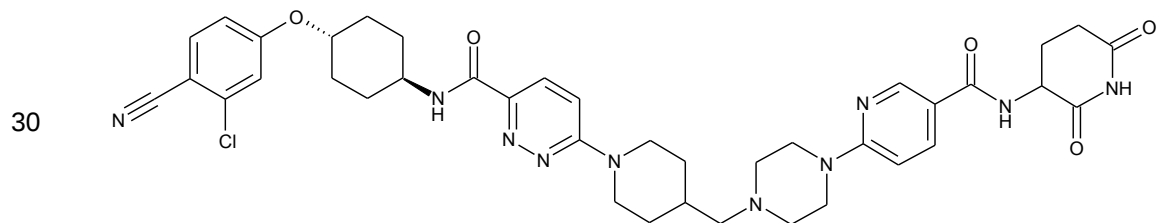
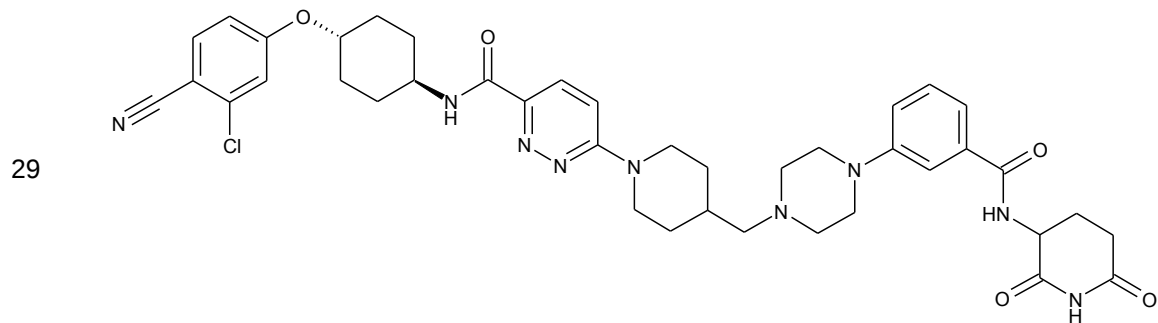
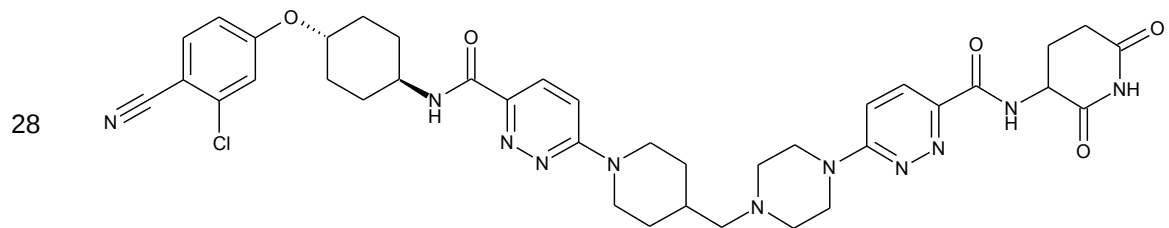


26

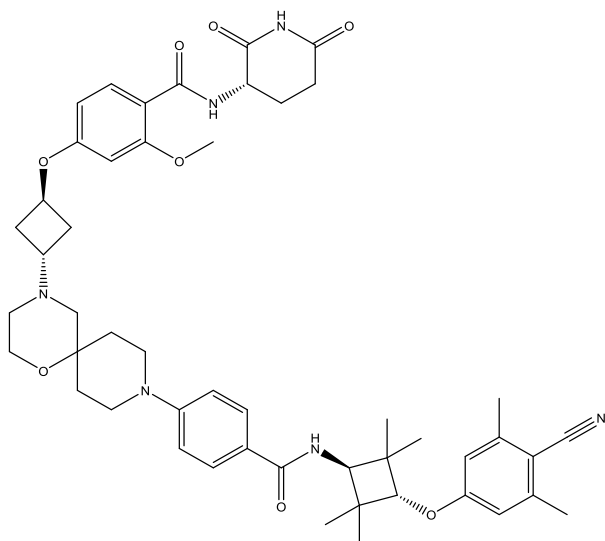


27

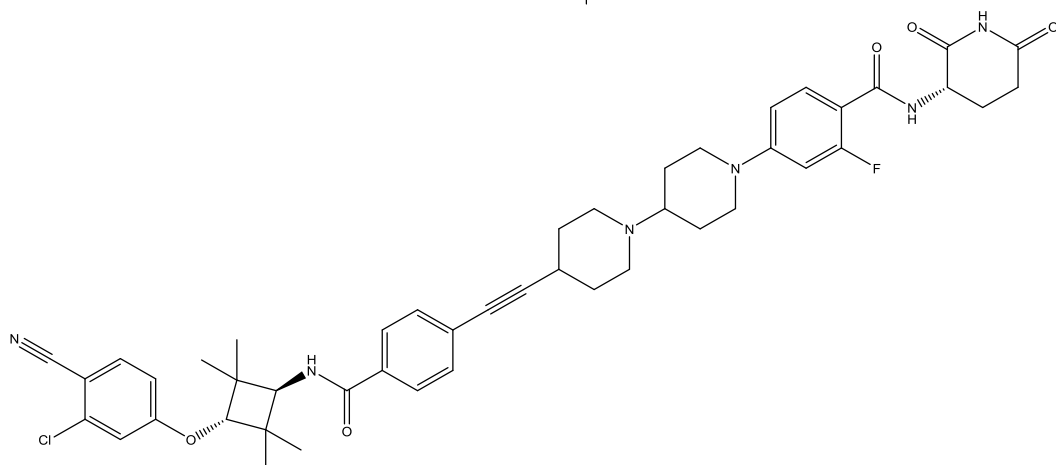




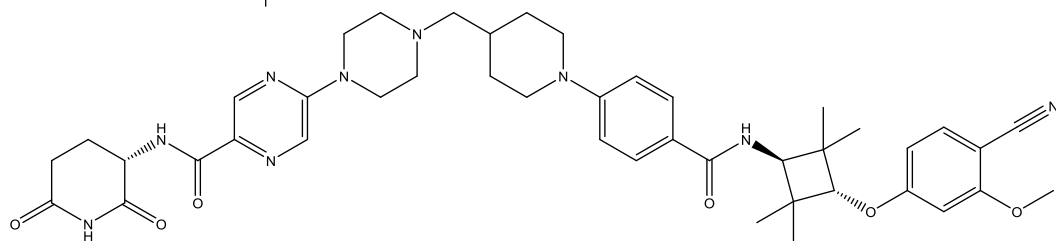
35



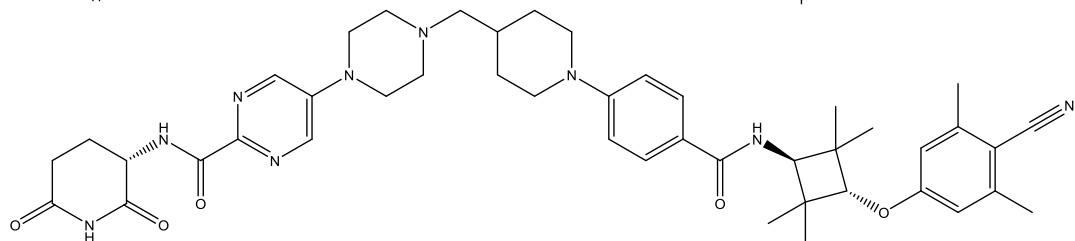
36



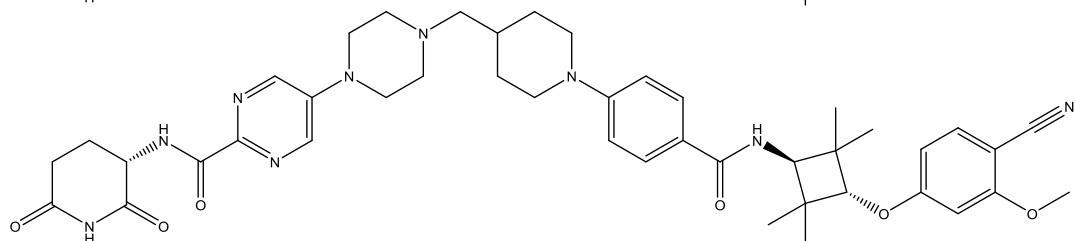
37



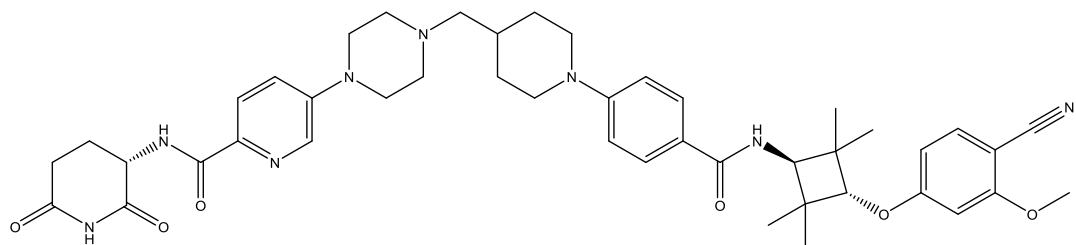
38



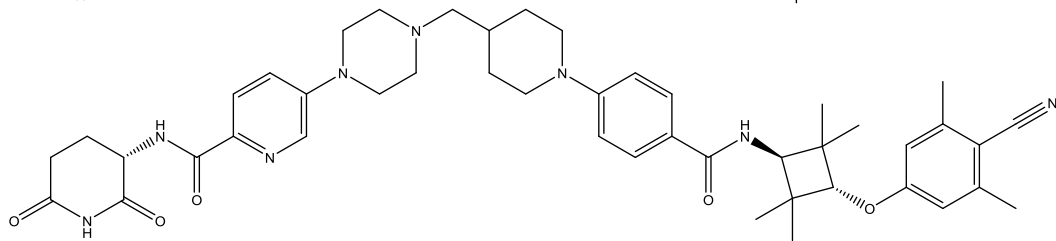
39



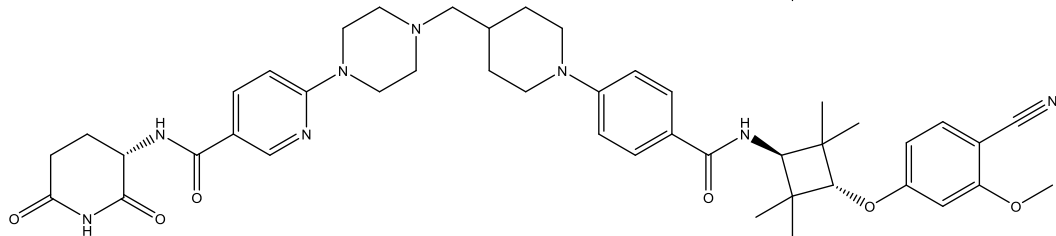
40



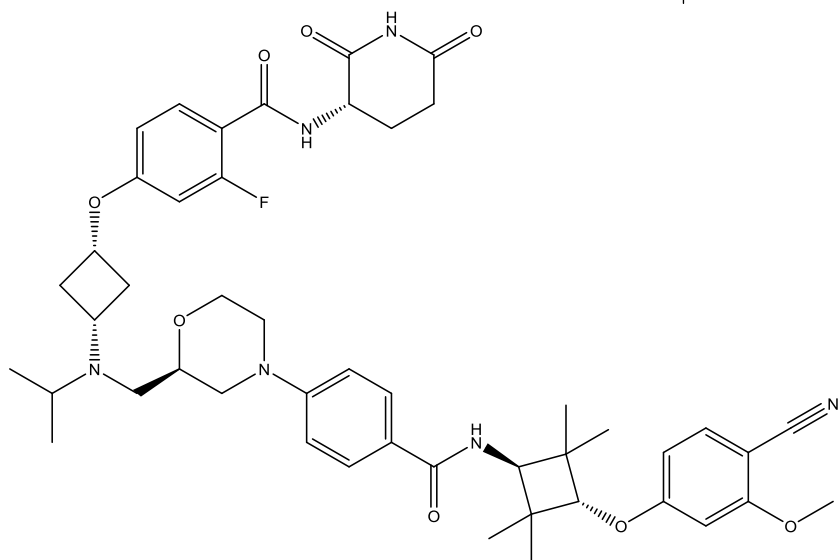
41



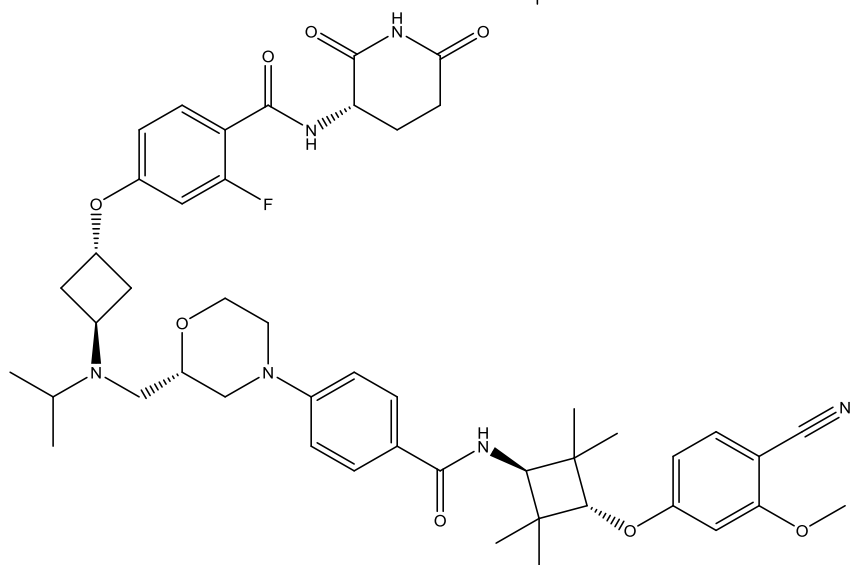
42



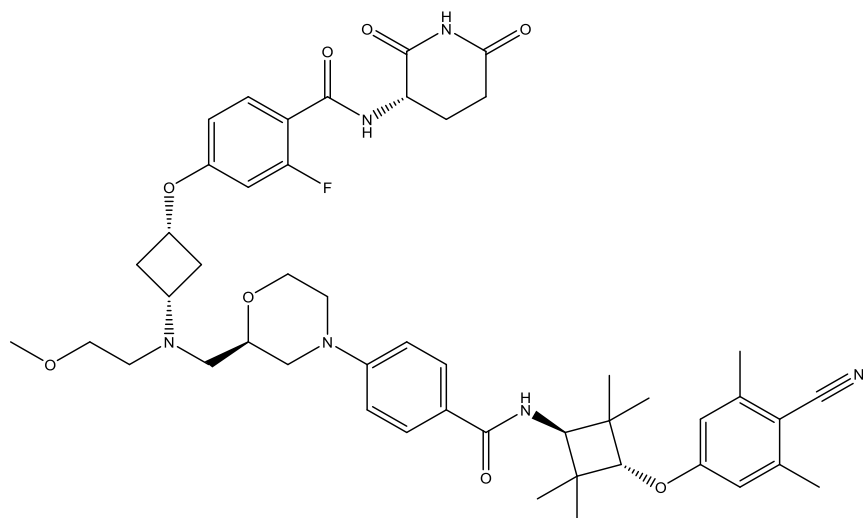
43



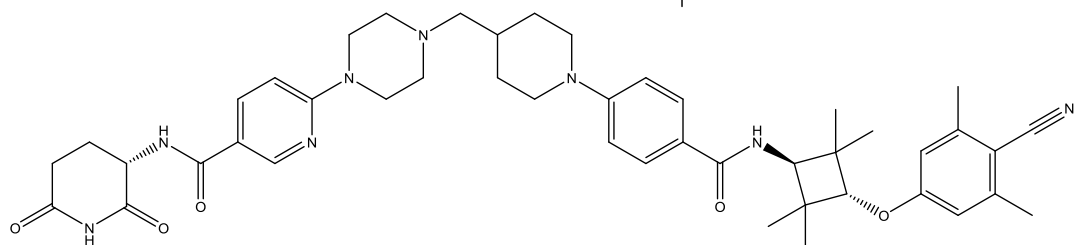
44



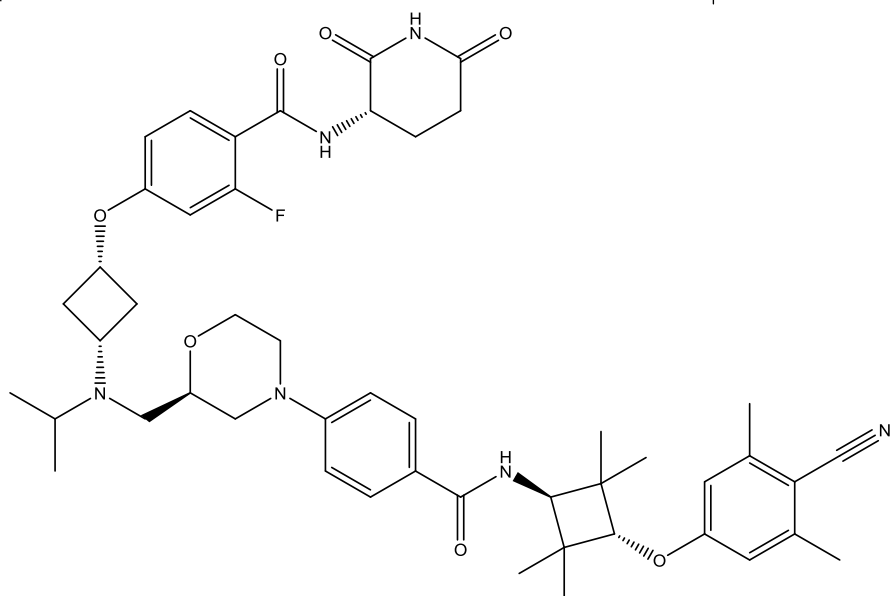
45



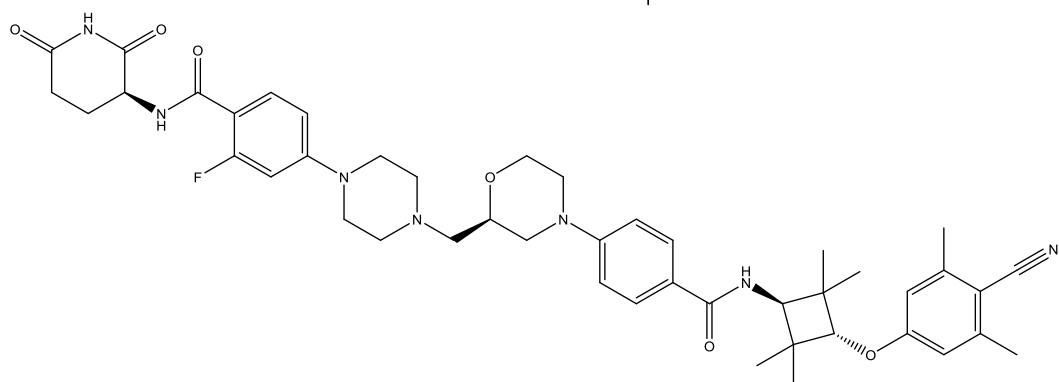
46



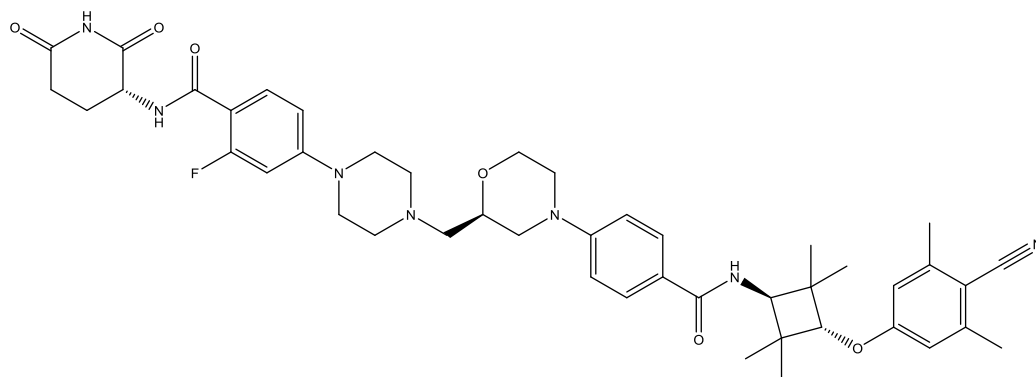
47



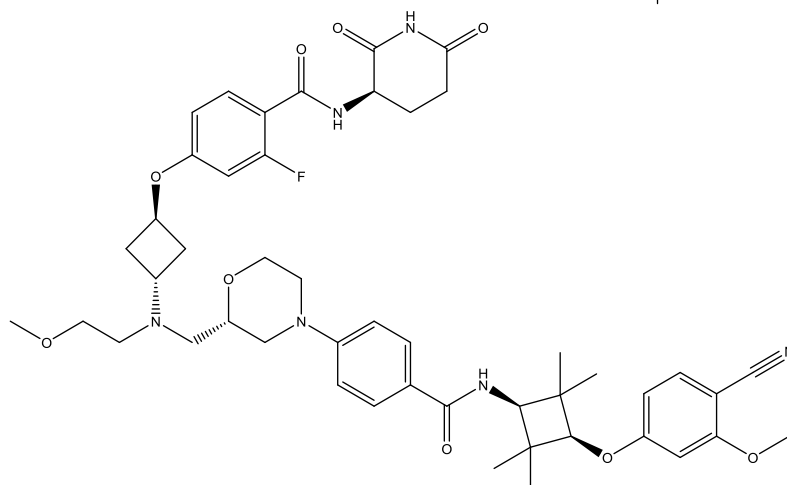
48



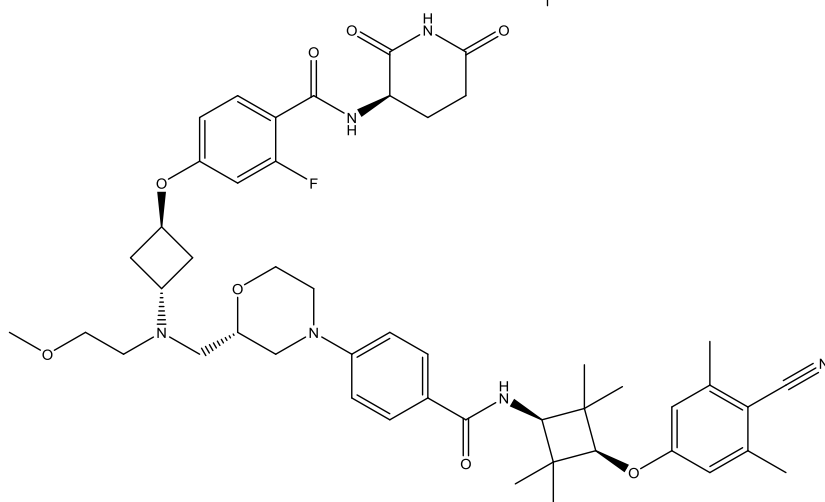
49



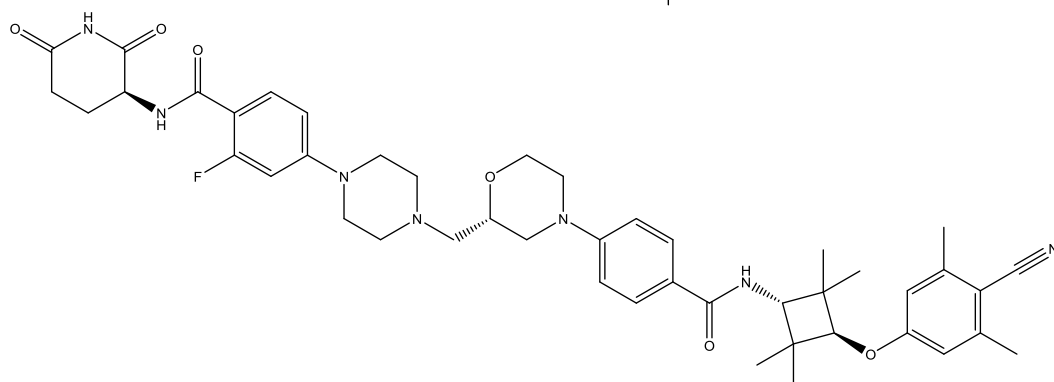
50



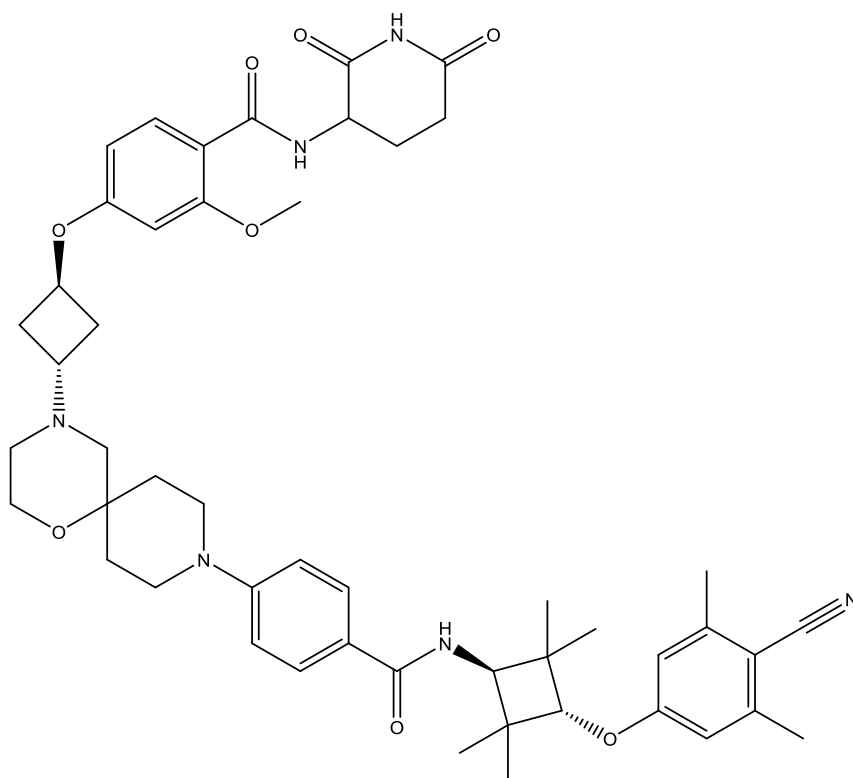
51



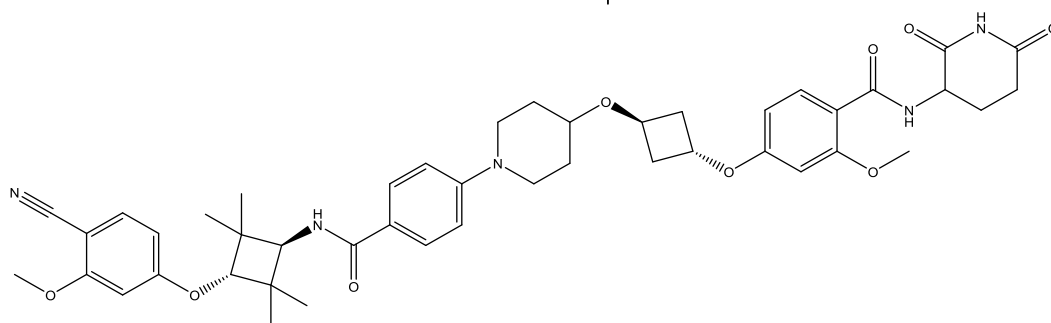
52



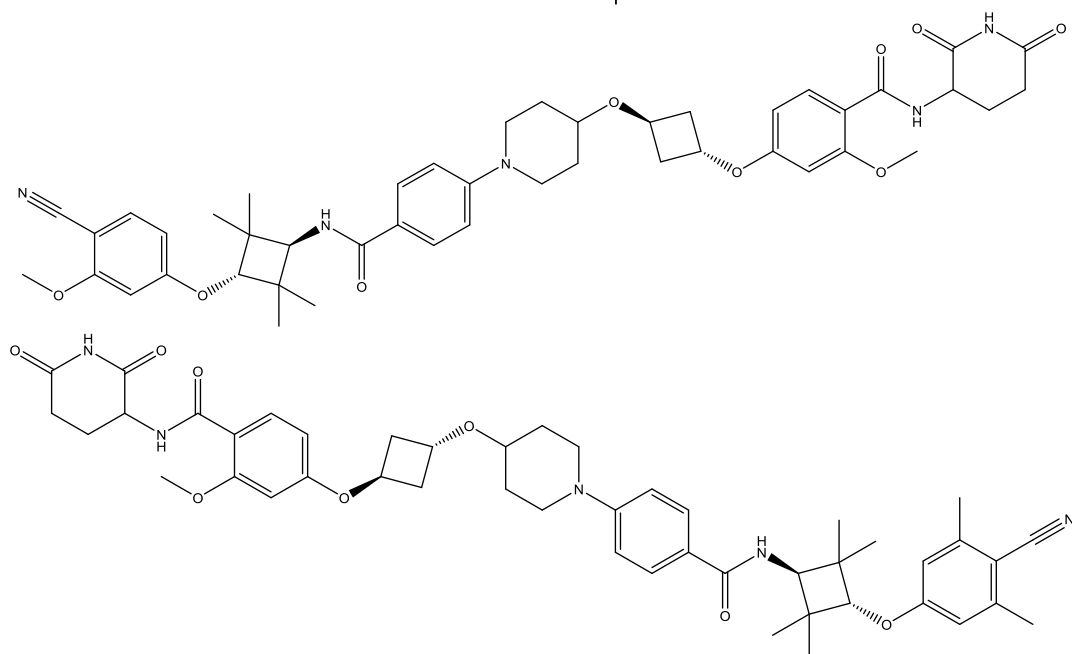
53



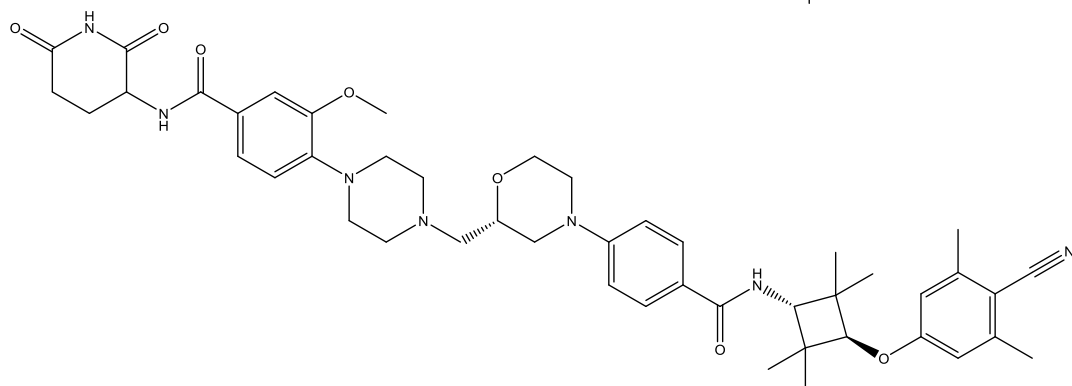
54



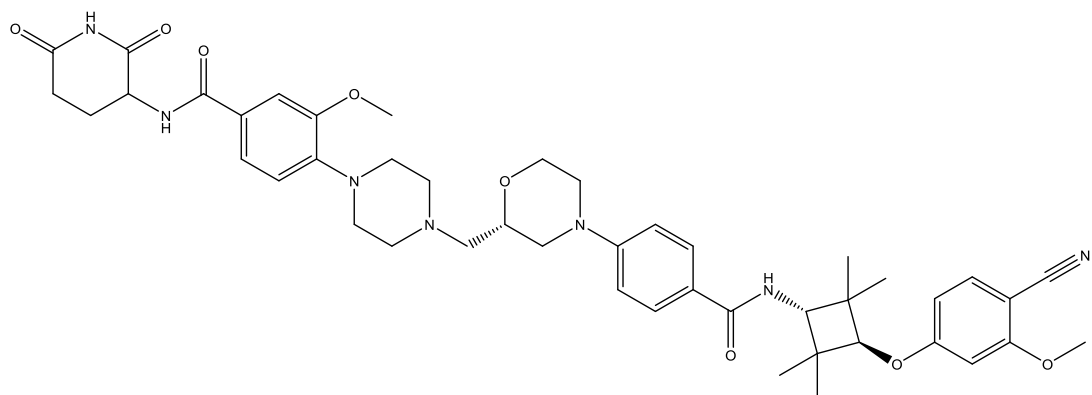
55



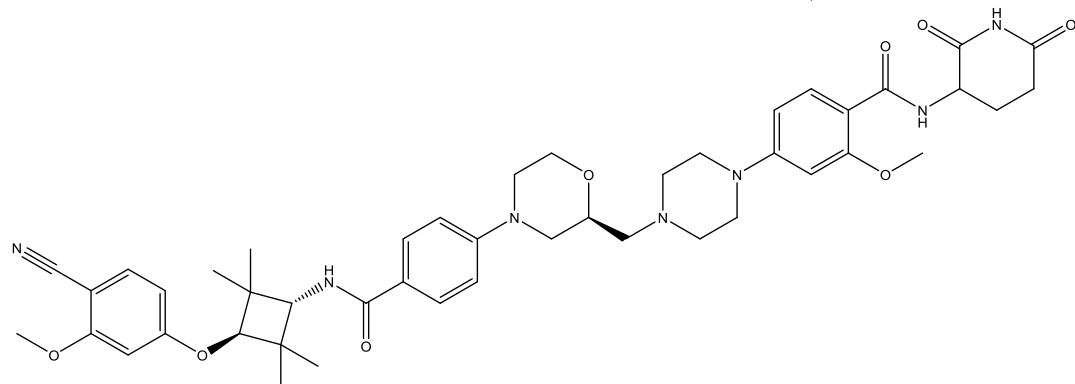
56



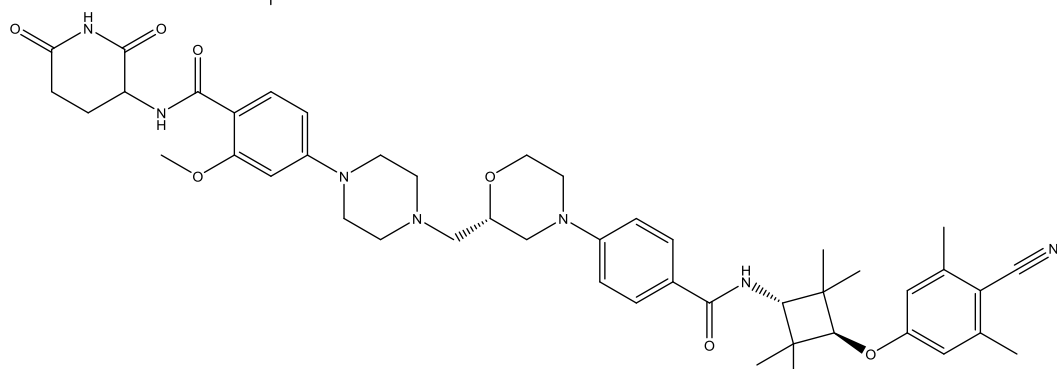
57



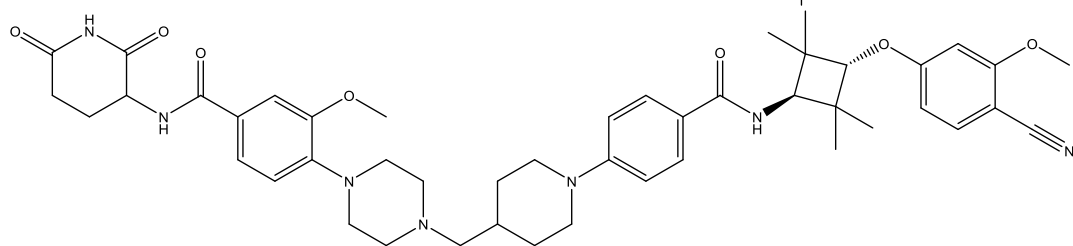
58



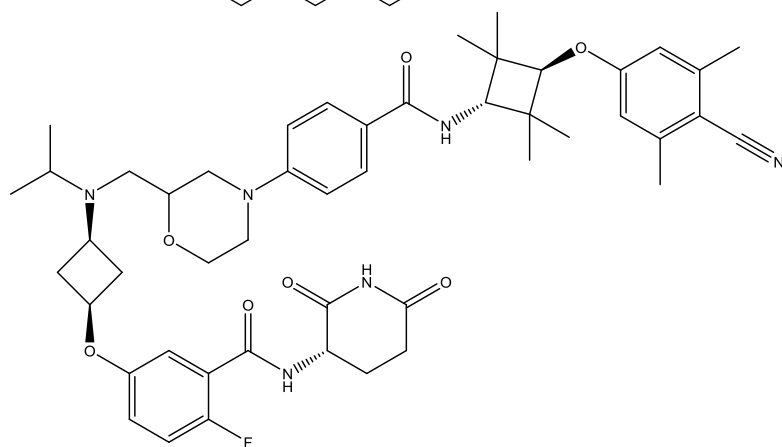
59



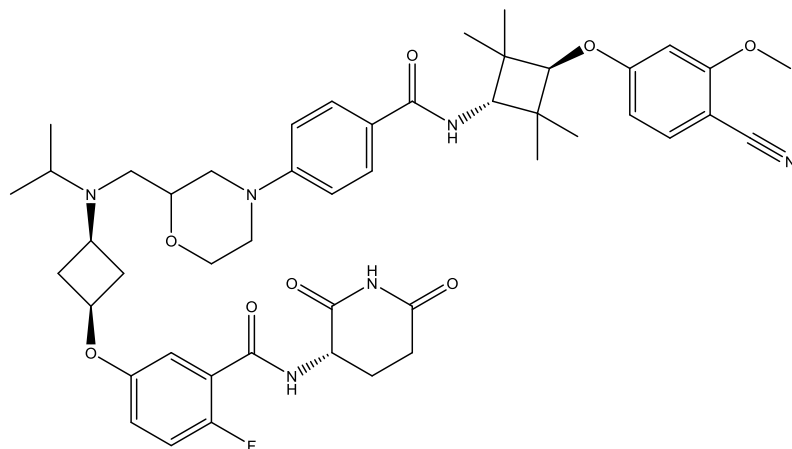
60



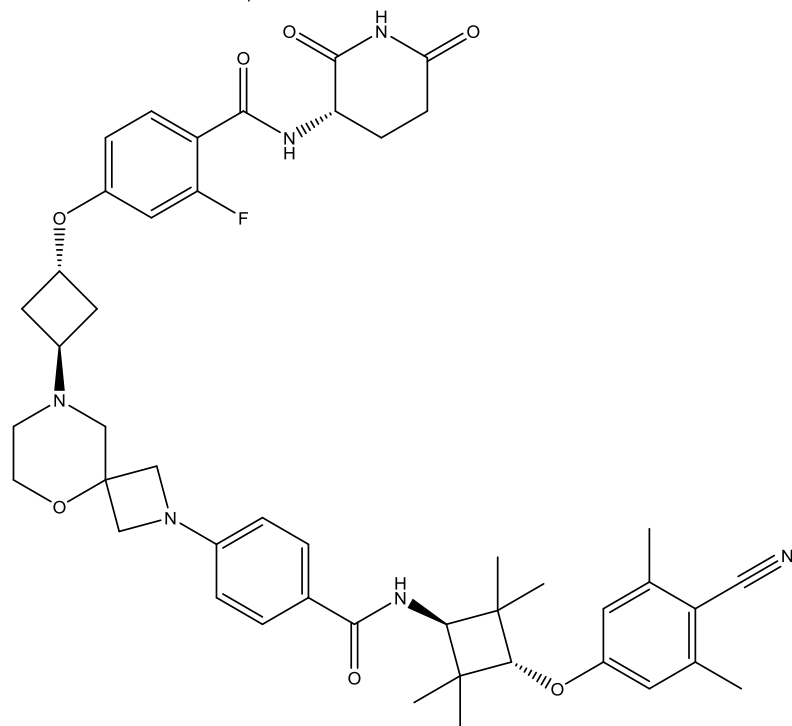
61



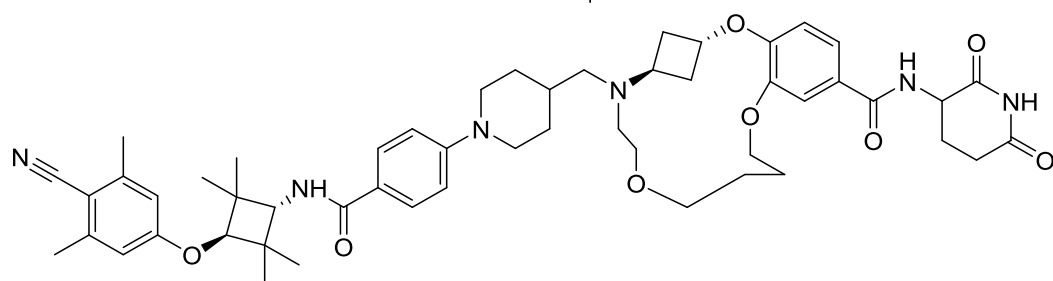
62



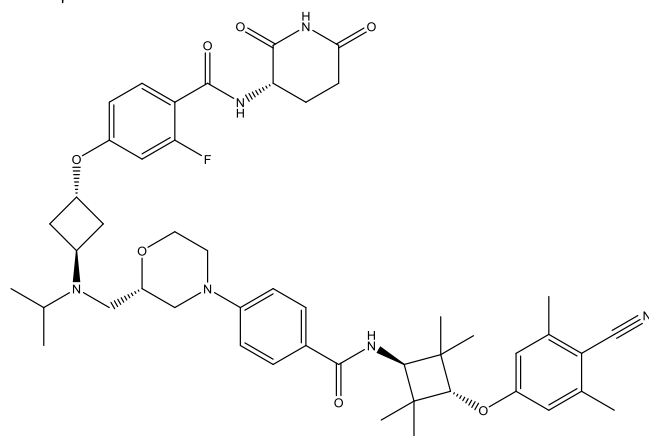
63



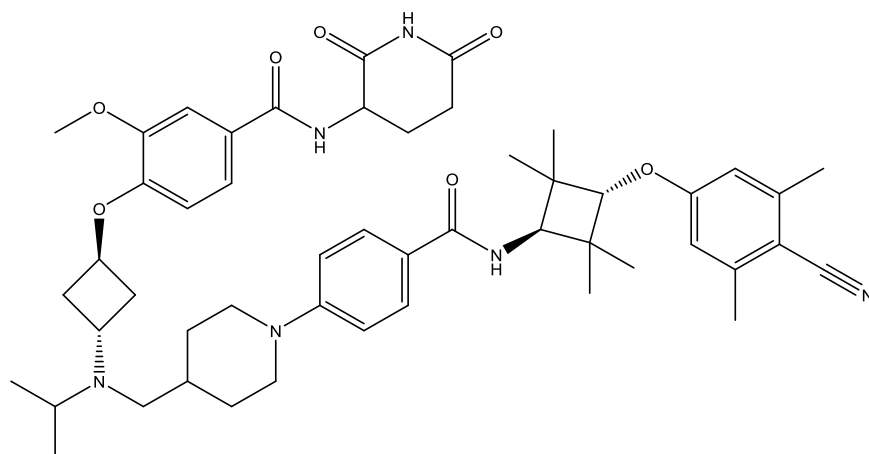
64



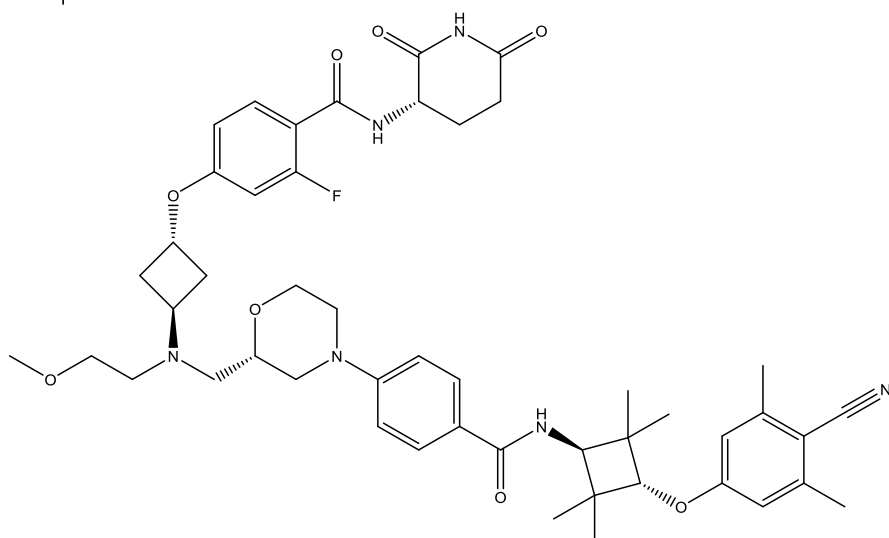
65



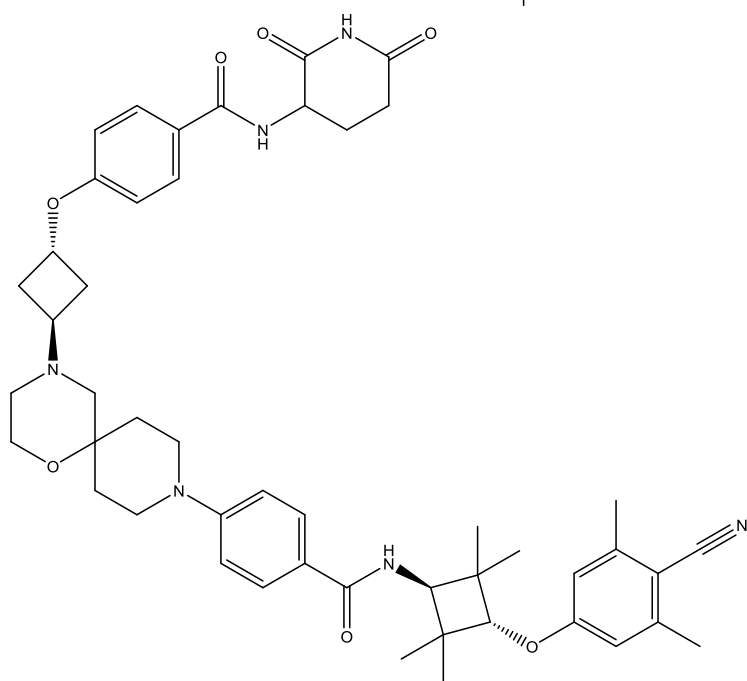
66

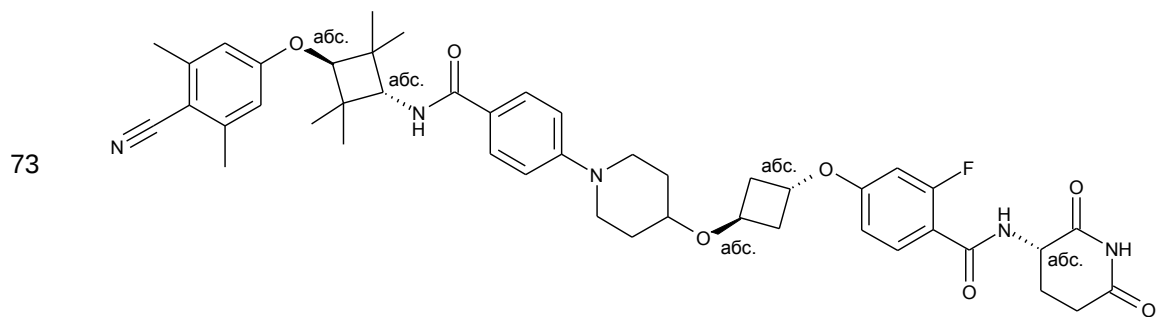
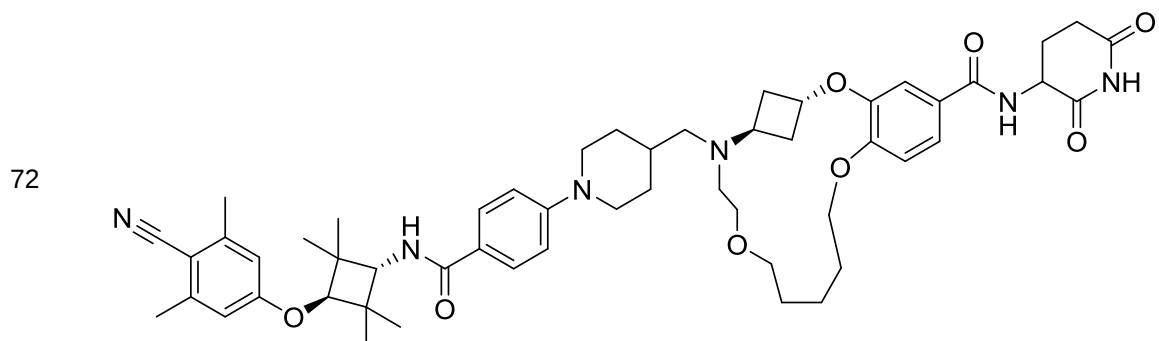
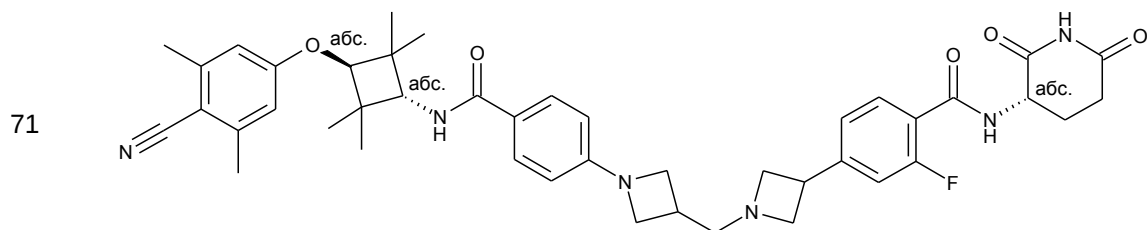
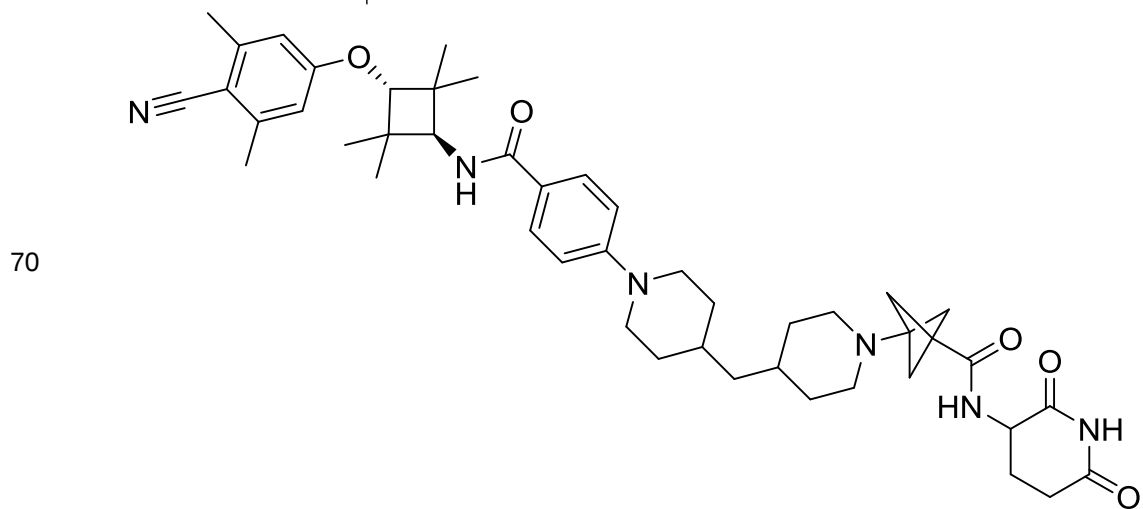
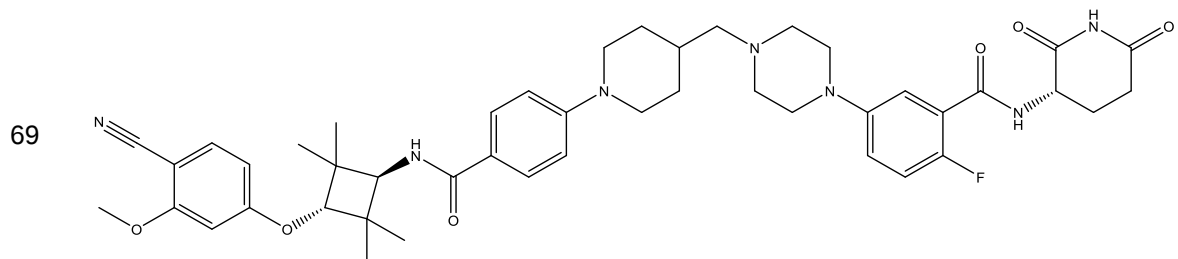


67

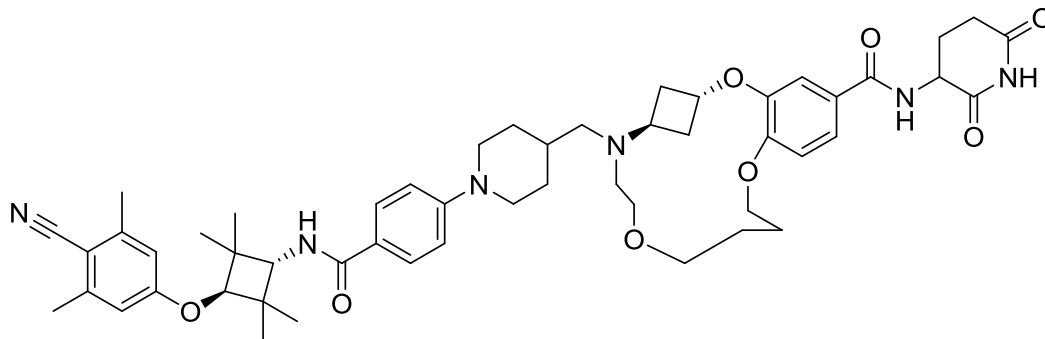


68

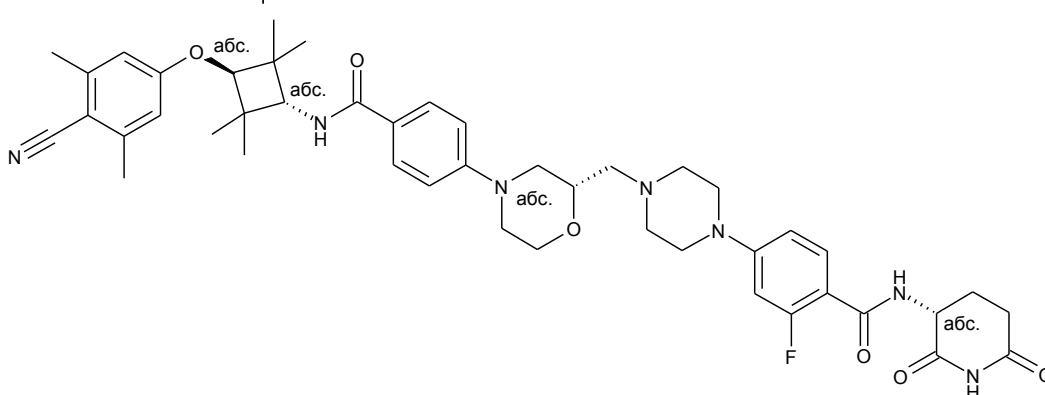




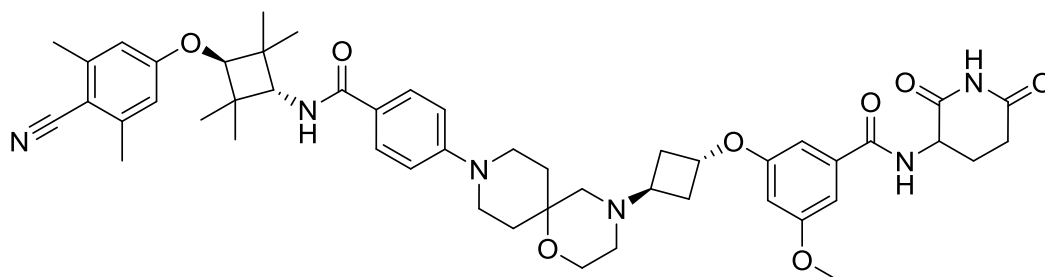
74



75

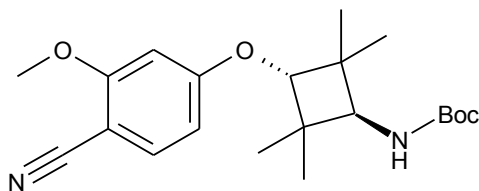


76



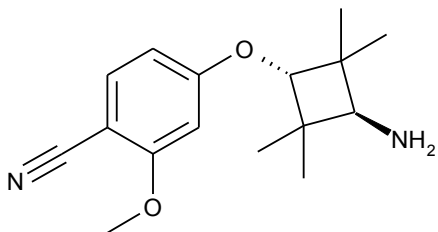
Приклад 2. Синтез проміжної сполуки, що являє собою 4-((1R,3R)-3-аміно-2,2,4,4-тетраметилциклобутокс)-2-метоксибензонітрил.

Стадія 1. Одержання трет-бутил-((1R,3R)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамату



До розчину трет-бутил-N-(3-гідрокси-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамату (10,00 г, 41,09 ммоль, 1,00 екв.) в диметилформаміді (100 мл) додавали гідрид натрію (3,29 г, 82,19 ммоль, чистота 60 %, 2,00 екв.) за 0 °С протягом 0,5 год. Потім до суміші додавали краплями розчин 4-фтор-2-метоксифенозонітрилу (6,83 г, 45,20 ммоль, 1,10 екв.) в диметилформаміді (10 мл) за 0 °С. Суміш нагрівали до 20 °С і перемішували за 20 °С протягом 3,5 год. Реакційну суміш гасили насиченим розчинником хлориду амонію (600 мл) і екстрагували етилацетатом (300 мл). Органічні шари промивали сольовим розчином (300 мл × 2), висушували над сульфатом натрію і концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний етер:етилацетат = від 20:1 до 8:1) з одержанням трет-бутил-N-[3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамату (10,00 г, 26,70 ммоль, вихід 64 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,62 (d, J=8,4 Гц, 1H) 6,76 - 6,59 (m, 2H) 6,50 (d, J=8,4 Гц, 1H) 4,12 (s, 1H) 3,89 (s, 3H) 3,64 - 3,44 (m, 1H) 1,41 (s, 9H) 1,13 (s, 6H) 1,06 (s, 6H).

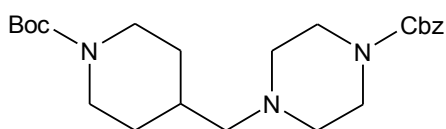
Стадія 2. Одержання 4-((1R,3R)-3-аміно-2,2,4,4-тетраметилциклобутокс)-2-метоксифенозонітрилу.



До розчину трет-бутил-N-[3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамату (10,00 г, 26,70 ммоль, 1,00 екв.) в дихлорметані (50 мл) додавали суміш хлористоводневої кислоти/діоксан (4 М, 48,00 мл, 7,19 екв.). Суміш перемішували за 25 °С протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням 4-(3-аміно-2,2,4,4-тетраметилциклобутоксид)-2-метоксибензонітрилу (8,20 г, 26,38 ммоль, вихід 98 %, гідрохлоридна сіль) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,49 (s, 3H), 7,64 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,63 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,53 (d, J = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,06 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 1,33 (s, 6H), 1,11 (s, 6H).

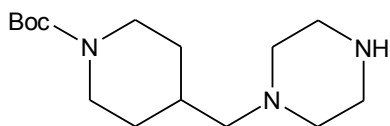
Приклад 3. Синтез 4-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоїл)феніл)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-фторбензаміду (сполуки 1).

Стадія 1. Одержання бензил-4-((1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-карбоксилату.



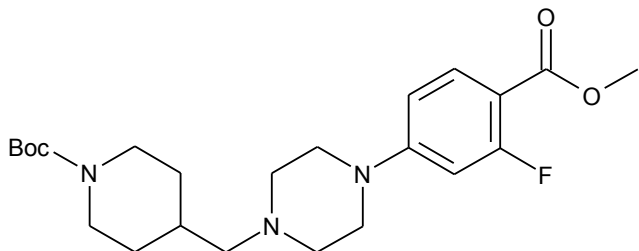
До розчину трет-бутил-4-формілпіперидин-1-карбоксилату (10,00 г, 46,89 ммоль, 1,00 екв.) в метанолі (20 мл) додавали бензилпіперазин-1-карбоксилат (10,33 г, 46,89 ммоль, 9,06 мл, 1,00 екв.) за 25 °С і перемішували протягом 10 год. Потім до суміші додавали ціаноборогідрид натрію (4,42 г, 70,33 ммоль, 1,50 екв.). Суміш перемішували за 25 °С протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску. Залишок розбавляли водою (20 мл) і екстрагували етилацетатом (100 мл × 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (100 мл × 3), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (петролейний етер / етилацетат = 3/1) з одержанням бензил-4-[(1-трет-бутоксикарбоніл-4-піперидил)метил]піперазин-1-карбоксилату (15,00 г, 35,92 ммоль, вихід 76 %) у вигляді безбарвного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,22-7,43 (m, 5H), 5,09-5,14 (m, 2H), 4,03-4,13 (m, 2H), 3,49 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,39 (s, 4H), 2,20 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 1,63-1,82 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 0,97-1,13 (m, 2H).

Стадія 2. Одержання трет-бутил-4-(піперазин-1-ілметил)піперидин-1-карбоксилату.



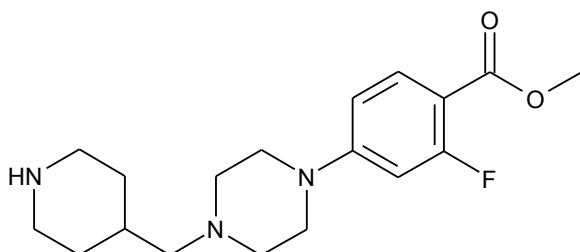
До суміші бензил-4-[(1-трет-бутоксикарбоніл-4-піперидил)метил]піперазин-1-карбоксилату (8,00 г, 19,16 ммоль, 1,00 екв.) в етанолі (50 мл) додавали каталізатор на основі гідроксиду паладію на активованому вугіллі (2,69 г, чистота 10 %). Суміш дегазували і продували воднем 3 рази. Потім суміш перемішували за 50 °С протягом 12 год. в атмосфері водню (50 фунтів на кв. дюйм). Реакційну суміш фільтрували і концентрували за зниженого тиску з одержанням трет-бутил-4-(піперазин-1-ілметил)піперидин-1-карбоксилату (4,50 г, 15,88 ммоль, вихід 82 %) у вигляді чорного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 4,00-4,10 (m, 1H), 3,96-4,12 (m, 1H), 3,29-3,43 (m, 1H), 2,81-2,95 (m, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,42 (d, J = 2,8 Гц, 3H), 2,19 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 1,71-1,80 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,01-1,12 (m, 2H).

Стадія 3. Одержання трет-бутил-4-[[4-(3-фтор-4-метоксикарбоніл-феніл)піперазин-1-іл]метил]піперидин-1-карбоксилату.



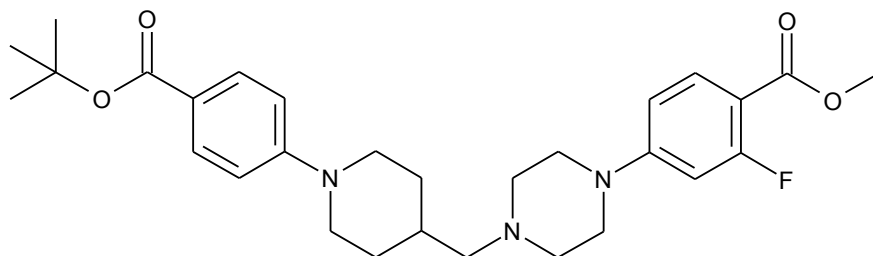
До розчину метил-4-бром-2-фторбензоату (500,00 мг, 2,15 ммоль, 1,00 екв.) в діоксані (6 мл) додавали ацетат паладію(II) (24,09 мг, 107,28 мкмоль, 0,05 екв.), біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафталін (133,60 мг, 214,56 мкмоль, 0,10 екв.), карбонат цезію (1,54 г, 4,72 ммоль, 2,20 екв.) і трет-бутил-4-(піперазин-1-ілметил)піперидин-1-карбоксилат (669,00 мг, 2,36 ммоль, 1,10 екв.) за 110 °С. Суміш перемішували за 110 °С протягом 16 год. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували під вакуумом з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = від 8/1 до 1:1) з одержанням трет-бутил-4-[[4-(3-фтор-4-метоксикарбонілфеніл)піперазин-1-іл]метил]піперидин-1-карбоксилату (750,00 мг, 1,72 ммоль, вихід 80 %) у вигляді чорно-коричневої твердої речовини. LC/MS (ESI) маса/заряд: 436,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,82 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 6,62 (dd, J = 8,8, 2,0, 1H), 6,50 (dd, J = 14,8, 2,4, 1H), 4,03-4,09 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,23-3,36 (m, 4H), 2,71 (t, J = 12,4 Гц, 2H), 2,47-2,57 (m, 4H), 2,22 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 1,75 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 1,59-1,71 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,02-1,18 (m, 2H).

Стадія 4. Одержання метил-2-фтор-4-(4-(піперидин-4-ілметил)піперазин-1-іл)бензоату.



До розчину трет-бутил-4-[[4-(3-фтор-4-метоксикарбонілфеніл)піперазин-1-іл]метил]піперидин-1-карбоксилату (1,00 г, 2,30 ммоль, 1,00 екв.) в етилацетаті (10 мл) додавали гідрохлорид / етилацетат (4 М, 574,01 мкл, 1,00 екв.). Суміш перемішували за 25 °С протягом 1 год. Суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням метил-2-фтор-4-[4-(4-піперидилметил)піперазин-1-іл]бензоату (850,00 мг, 2,29 ммоль, вихід 99 %, гідрохлоридна сіль) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS (ESI) маса/заряд: 336,1 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,90 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,76 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 3,96-4,11 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,32-3,39 (m, 2H), 3,27 (d, J = 12,8 Гц, 3H), 3,07 (d, J = 6,8 Гц, 4H), 2,80-2,93 (m, 2H), 2,17 (s, 1H), 2,01 (d, J = 13,6 Гц, 2H), 1,91 (s, 1H), 1,44 (q, J = 11,2 Гц, 2H).

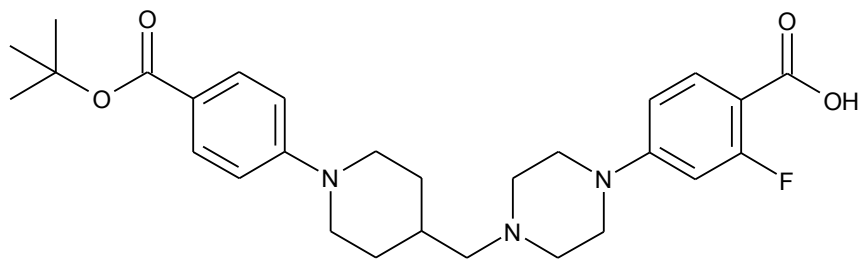
Стадія 5. Одержання метил-4-(4-((1-(4-(трет-бутоксикарбоніл)феніл)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-фторбензоату.



До розчину метил-2-фтор-4-[4-(4-піперидилметил)піперазин-1-іл]бензоату (850,00 мг, 2,29 ммоль, 1,00 екв., хлористоводнева кислота) в діоксані (20 мл) додавали діацетоксипаладій (51,32 мг, 228,57 мкмоль, 0,10 екв.), 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафталін (213,49 мг, 342,86 мкмоль, 0,15 екв.), карбонат цезію (1,86 г, 5,71 ммоль, 2,50 екв.) і трет-бутил-4-бромбензоат (705,25 мг, 2,74 ммоль, 1,20 екв.). Суміш перемішували за 110 °С протягом 12 год. в атмосфері азоту. Суміш фільтрували. Фільтрат концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок очищали

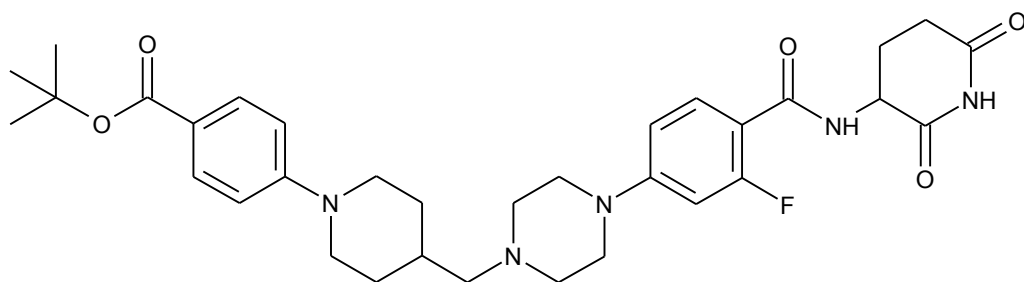
за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний етер / етилацетат = від 20/1 до 3/1) з одержанням метил-4-[4-[[1-(4-трет-бутоксикарбонілфеніл)-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]-2-фторбензоату (588,00 мг, 1,15 ммоль, вихід 50 %) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS (ESI) маса/заряд: 512,2 [M+1]⁺.

Стадія 6. Одержання 4-(4-((1-(4-трет-бутоксикарбоніл)феніл)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-іл)-2-фторбензойної кислоти.



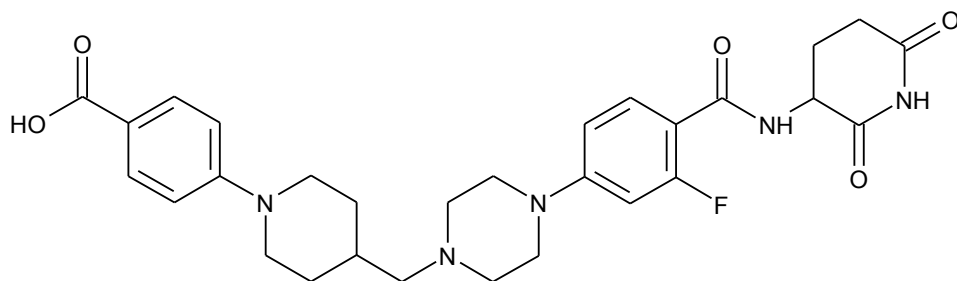
До розчину метил-4-[4-[[1-(4-трет-бутоксикарбонілфеніл)-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]-2-фторбензоату (588,00 мг, 1,15 ммоль, 1,00 екв.) в метанолі (8,00 мл) і воді (2,00 мл) додавали LiOH·H₂O (144,68 мг, 3,45 ммоль, 3,00 екв.). Суміш перемішували за 40 °C протягом 10 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску. Залишок регулювали до pH 5-6 за допомогою хлористоводневої кислоти (1 M) і екстрагували етилацетатом (30 мл × 2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (20 мл × 1), висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували за зниженого тиску з одержанням 4-[4-[[1-(4-трет-бутоксикарбонілфеніл)-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]-2-фторбензойної кислоти (563,00 мг, 1,13 ммоль, вихід 98 %) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS (ESI) маса/заряд: 498,2 [M+1]⁺.

Стадія 7. Одержання трет-бутил-4-(4-((2,6-діоксопіперидин-3-іл)карбамоїл)-3-фторфеніл)піперазин-1-іл)метил)піперидин-1-іл)бензоату.



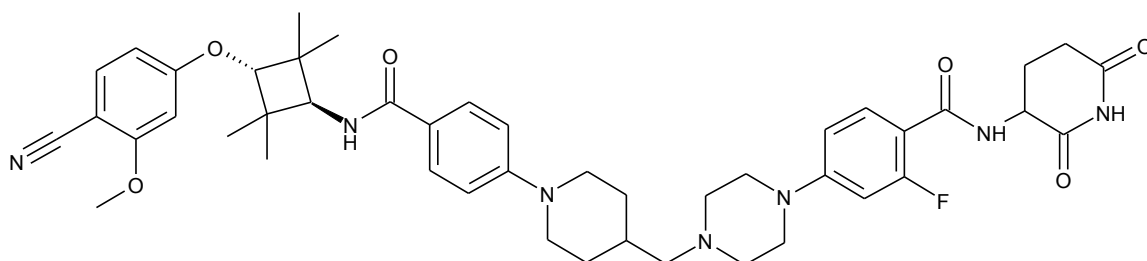
До розчину 4-[4-[[1-(4-трет-бутоксикарбонілфеніл)-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]-2-фторбензойної кислоти (563,00 мг, 1,13 ммоль, 1,00 екв.) в диметилформаміді (6 мл) додавали 1-гідроксибензотриазол (229,32 мг, 1,70 ммоль, 1,50 екв.), гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (325,35 мг, 1,70 ммоль, 1,5 екв.), діізопропілетиламін (731,15 мг, 5,66 ммоль, 985,37 мкл, 5,00 екв.) і 3-амінопіперидин-2,6-діон (223,47 мг, 1,36 ммоль, 1,20 екв., гідрохлоридна сіль). Суміш перемішували за 25 °C протягом 10 год. Реакційну суміш гасили додаванням води (50 мл) і відокремлювали пурпурну тверду речовину. Суміш фільтрували з одержанням трет-бутил-4-[4-[[4-((2,6-діоксо-3-піперидил)карбамоїл)-3-фторфеніл]піперазин-1-іл]метил]-1-піперидил]бензоату (600,00 мг, 987,31 мкмоль, вихід 87 %) у вигляді пурпурної твердої речовини. LC/MS (ESI) маса/заряд: 608,0 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,83 (s, 1H), 8,03 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,63 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 6,72-6,84 (m, 2H), 4,72 (td, J = 12,8, 6,4 Гц, 1H), 3,87 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 3,28 (s, 4H), 2,88 (s, 3H), 2,81 (br t, J = 12,0 Гц, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,53 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 2,11 (dd, J = 12,8, 4,0 Гц, 1H), 1,79 (d, J = 11,2 Гц, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,13-1,24 (m, 2H).

Стадія 8. Одержання 4-(4-((4-(4-((2,6-діоксопіперидин-3-іл)карбамоїл)-3-фторфеніл)піперазин-1-іл)метил)піперидин-1-іл)бензойної кислоти.



До розчину трет-бутил-4-[4-[4-[4-[(2,6-діоксо-3-піперидил)карбамоїл]-3-фторфеніл]піперазин-1-іл]метил]-1-піперидил]бензоату (600,00 мг, 987,31 мкмоль, 1,00 екв.) в етилацетаті (8 мл) додавали суміш хлористоводнева кислота / етилацетат (4 М, 246,83 мкл, 1,00 екв.). Суміш перемішували за 25 °С протягом 1 год. Суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням 4-[4-[4-[4-[(2,6-діоксо-3-піперидил)карбамоїл]-3-фтор-феніл]піперазин-1-іл]метил]-1-піперидил]бензойної кислоти (510,00 мг, 924,57 мкмоль, вихід 93 %) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS (ESI) маса/заряд: 552,2 [M+1]⁺.

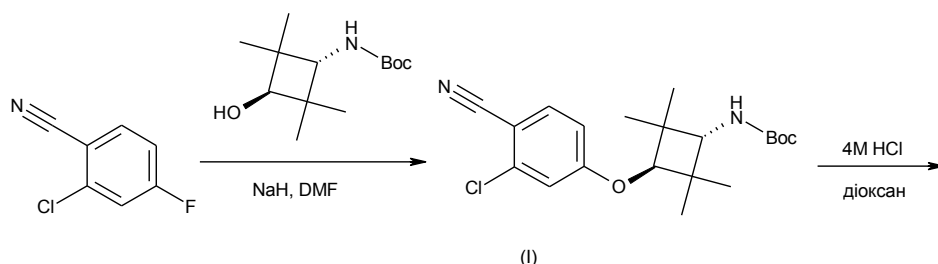
Стадія 9. Одержання 4-(4-((1-(4-((1R,3R)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоїл)феніл)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-фторбензаміду.

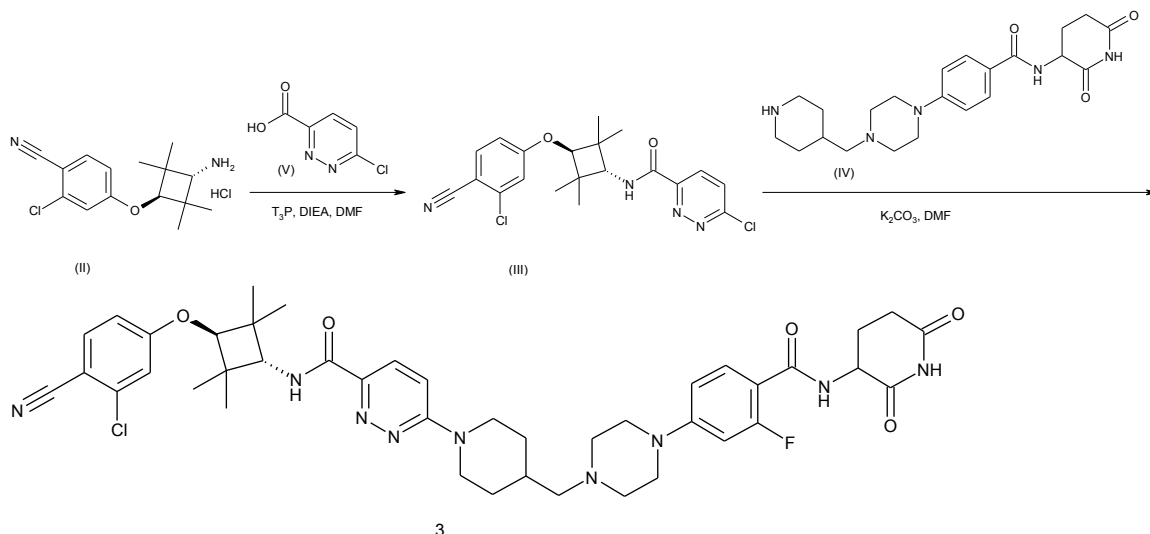


До розчину 4-[4-[4-[4-[(2,6-діоксо-3-піперидил)карбамоїл]-3-фторфеніл]піперазин-1-іл]метил]-1-піперидил]бензойної кислоти (170,00 мг, 308,19 мкмоль, 1,00 екв.) в диметилформаміді (2 мл) додавали 1-гідроксибензотриазол (54,14 мг, 400,65 мкмоль, 1,30 екв.), гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (76,80 мг, 400,65 мкмоль, 1,30 екв.), діізопропілетиламін (199,16 мг, 1,54 ммоль, 268,41 мкл, 5,00 екв.) і 4-(3-аміно-2,2,4,4-тетраметилциклобутокс)-2-метоксибензонітрил (114,95 мг, 369,83 мкмоль, 1,20 екв., хлористоводнева кислота). Суміш перемішували за 25 °С протягом 24 год. Суміш фільтрували з одержанням фільтрату. Фільтрат очищали за допомогою препаративної HPLC з одержанням 4-[4-[4-[4-[(3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоїл]феніл]-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл)-N-(2,6-діоксо-3-піперидил)-2-фторбензаміду (55,10 мг, 64,42 мкмоль, вихід 20 %, чистота 99 %, мурашина кислота) у вигляді білої твердої речовини. LC/MS (ESI) маса/заряд: 808,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,84 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,04 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,60-7,68 (m, 2H), 7,49 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 6,74-6,86 (m, 2H), 6,64 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,55 (dd, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 4,69-4,78 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,06 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 3,31 (s, 4H), 2,73-2,85 (m, 3H), 2,54 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 2,49 (s, 4H), 2,21 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 2,06-2,16 (m, 1H), 1,98-2,05 (m, 1H), 1,76-1,85 (m, 3H), 1,23 (s, 6H), 1,22-1,17 (m, 2H), 1,15 (s, 6H).

Приклад 4. Синтез N-[3-(3-хлор-4-ціанофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-6-[4-[(4-[4-[(2,6-діоксопіперидин-3-іл)карбамоїл]феніл]піперазин-1-іл)метил]піперидин-1-іл]піридазин-3-карбоксаміду (сполуки 3).

Схема 1. Стислий опис синтезу сполуки 3.





Стадія 1. Синтез трет-бутил-N-[(1r,3r)-3-(3-хлор-4-ціанофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамату (I).

В круглодонну колбу об'ємом 25 мл поміщали розчин трет-бутил-N-[(1r,3r)-3-гідрокси-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамату (312,9 мг, 1,29 ммоль, 1 екв.) в DMF (10 мл), до якого додавали NaH (154,4 мг, 3,86 ммоль, 3 екв., 60 %) за 0 °С. Одержану суміш перемішували протягом 15 хв. і потім додавали 2-хлор-4-фторбензонітрил (200 мг, 1,29 ммоль, 1 екв.) за 0 °С. Реакційну суміш перемішували протягом 2 год. за 0 °С. Реакційну суміш потім гасили шляхом додавання води (45 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл) і органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином (50 мл × 3), висушували над сульфатом натрію і концентрували під вакуумом з одержанням 400 мг (неочищена речовина) трет-бутил-N-[(1r,3r)-3-(3-хлор-4-ціанофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамату у вигляді жовтого масла.

LC-MS (ES⁺): маса/заряд 379,17 [MН⁺], t_R = 1,146 хв., (прогін 2,00 хвилини).

Стадія 2. Синтез 2-хлор-4-[(1r,3r)-3-аміно-2,2,4,4-тетраметилциклобутоксид]бензонітрилу (II).

В круглодонну колбу об'ємом 25 мл поміщали розчин трет-бутил-N-[(1r,3r)-3-(3-хлор-4-ціанофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамату (400 мг, 1,06 ммоль, 1 екв.) в розчині хлороводню в 1,4-діоксані (4 М, 20 мл). Одержаний розчин перемішували протягом 2 год. за кімнатної температури. Суміш концентрували під вакуумом з одержанням 250 мг (неочищена речовина) 2-хлор-4-[(1r,3r)-3-аміно-2,2,4,4-тетраметилциклобутоксид]бензонітрилу у вигляді жовтого масла.

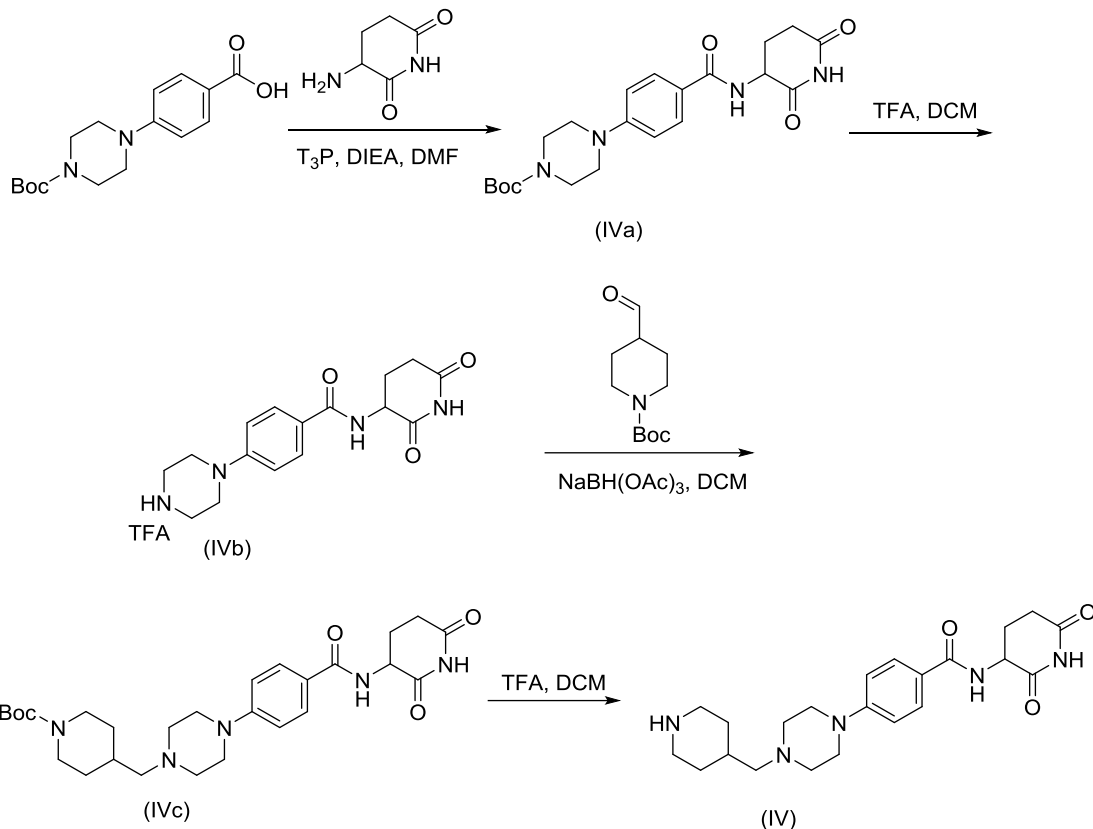
Стадія 3. Синтез 6-хлор-N-[(1r,3r)-3-(3-хлор-4-ціанофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]піридазин-3-карбоксаміду (III).

В круглодонну колбу об'ємом 25 мл поміщали 2-хлор-4-[(1r,3r)-3-аміно-2,2,4,4-тетраметилциклобутоксид]бензонітрил (250 мг, 0,90 ммоль, 1 екв.), 6-хлорпіридазин-3-карбонову кислоту (142,17 мг, 0,90 ммоль, 1 екв.), DIEA (347,70 мг, 2,69 ммоль, 3 екв.), T₃P (856,00 мг, 2,69 ммоль, 3 екв.) в DMF (10 мл). Одержаний розчин перемішували протягом 2 год. за кімнатної температури. Реакційну суміш потім гасили шляхом додавання води (20 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (3 × 50 мл) і концентрували під вакуумом. Залишок обробляли за допомогою колонки із силікагелем з елюванням сумішшю етилацетат/петролейний етер (від 0:100 до 6:1) з одержанням 250 мг (66,49 %) 6-хлор-N-[(1r,3r)-3-(3-хлор-4-ціанофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]піридазин-3-карбоксаміду у вигляді жовтої твердої речовини.

LC-MS (ES⁺): маса/заряд 419,10 [MН⁺], t_R = 1,38 хв., (прогін 2,00 хвилини).

Стадія 4. Синтез N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-[4-[(піперидин-4-іл)метил]піперазин-1-іл]бензаміду (IV).

Схема 2. Стислий опис синтезу N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-[4-[(піперидин-4-іл)метил]піперазин-1-іл]бензаміду (IV).



Стадія 4а. Синтез трет-бутил-4-[4-[(2,6-діоксопіперидин-3-іл)карбамоїл]феніл]піперазин-1-карбоксилату (IVa).

В круглодонну колбу об'ємом 100 мл, яку продували азотом і в якій підтримували інертну атмосферу азоту, поміщали 4-[4-[(трет-бутоксикарбоніл)піперазин-1-іл]бензойну кислоту (1,30 г, 4,24 ммоль, 1,00 екв.), 3-амінопіперидин-2,6-діон (543,70 мг, 4,24 ммоль, 1,00 екв.), DIEA (1,64 г, 12,73 ммоль, 3,00 екв.), T₃P (4,05 г, 12,73 ммоль, 3,00 екв.) в DMF (20 мл). Одержаний розчин перемішували протягом 2 год. за кімнатної температури. Реакційну суміш потім гасили шляхом додавання води (100 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3 × 150 мл) і органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували за зниженого тиску. Це забезпечувало одержання 900 мг (неочищена речовина) трет-бутил-4-[4-[(2,6-діоксопіперидин-3-іл)карбамоїл]феніл]піперазин-1-карбоксилату у вигляді жовтого масла.

Стадія 4b. Синтез N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(піперазин-1-іл)бензаміду (IVb).

В круглодонну колбу об'ємом 50 мл поміщали трет-бутил-4-[4-[(2,6-діоксопіперидин-3-іл)карбамоїл]феніл]піперазин-1-карбоксилат (900 мг, 2,16 ммоль, 1 екв.) в DCM (20 мл), до якого додавали TFA (5 мл). Одержаний розчин перемішували протягом 1,5 год. за кімнатної температури. Суміш концентрували під вакуумом. Це забезпечувало одержання 600 мг (неочищена речовина) N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(піперазин-1-іл)бензаміду у вигляді жовтого масла.

Стадія 4с. Синтез трет-бутил-4-((4-(4-[(2,6-діоксопіперидин-3-іл)карбамоїл]феніл)піперазин-1-іл)метил)піперидин-1-карбоксилату (IVc).

В круглодонну колбу об'ємом 100 мл, яку продували азотом і в якій підтримували інертну атмосферу азоту, поміщали N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-(піперазин-1-іл)бензамід (1,00 г, 3,16 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутил-4-формілпіперидин-1-карбоксилат (0,70 г, 3,28 ммоль, 1,00 екв.), STAB (2,00 г, 0,01 ммоль, 3 екв.) в DCM (25 мл). Одержаний розчин перемішували протягом 3 год. за кімнатної температури. Реакційну суміш потім гасили шляхом додавання води (100 мл). Одержану суміш екстрагували етилацетатом (3 × 150 мл) і органічні шари об'єднували, промивали сольовим розчином, висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували за зниженого тиску. Це забезпечувало одержання 900 мг (неочищена речовина) трет-бутил-4-((4-(4-[(2,6-діоксопіперидин-3-іл)карбамоїл]феніл)піперазин-1-іл)метил)піперидин-1-карбоксилату у вигляді жовтого масла.

Стадія 4d. Синтез N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-[4-[(піперидин-4-іл)метил]піперазин-1-іл]бензаміду (IV).

В круглодонну колбу об'ємом 50 мл поміщали трет-бутил-4-[4-[(2,6-діоксопіперидин-3-іл)карбамоїл]феніл]піперазин-1-іл)метил]піперидин-1-карбоксилат (500 мг, 0,97 ммоль, 1,00 екв.) в

DCM (10 мл), до якого додавали TFA (3 мл). Одержаний розчин перемішували протягом 1,5 год. за кімнатної температури. Суміш концентрували під вакуумом. Це забезпечувало одержання 350 мг (неочищена речовина) N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-[4-[(піперидин-4-іл)метил]піперазин-1-іл]бензаміду у вигляді жовтого масла.

LC-MS (ES⁺): маса/заряд 414,30 [MH⁺], t_R = 0,703 хв., (прогін 2,00 хвилини).

Стадія 5. Синтез N-[3-(3-хлор-4-ціанофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-6-[4-[(4-[4-[(2,6-діоксопіперидин-3-іл)карбамоіл]феніл]піперазин-1-іл)метил]піперидин-1-іл]піридазин-3-карбоксаміду (3).

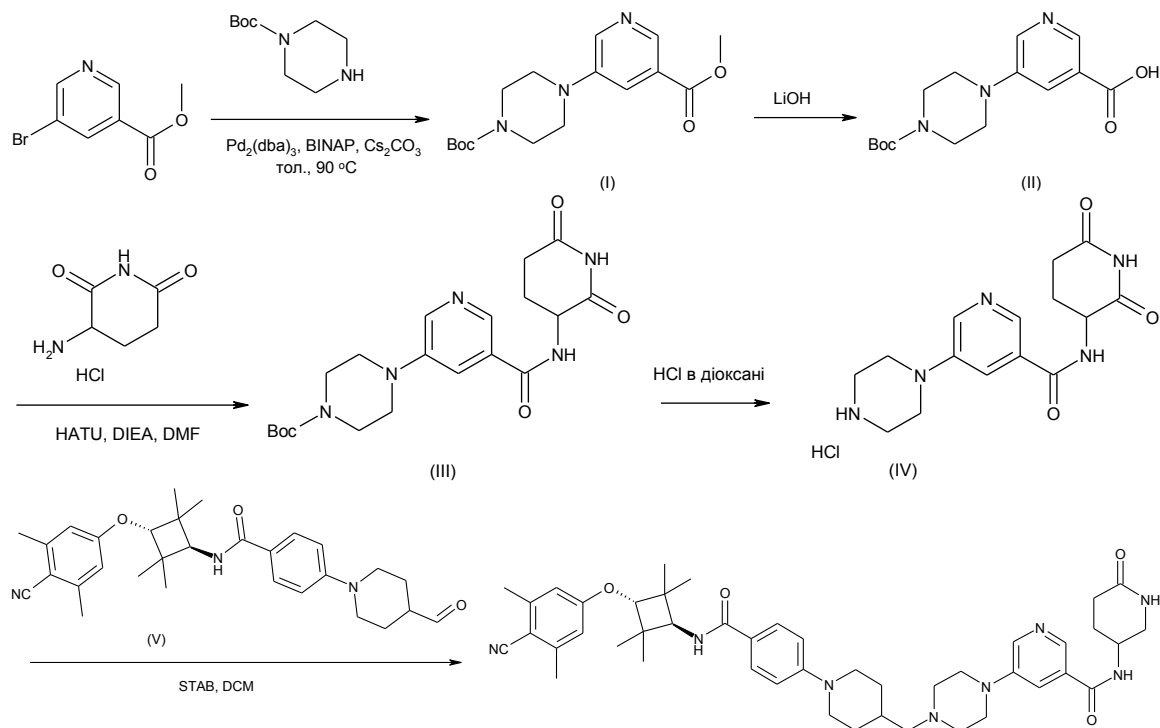
В круглодонну колбу об'ємом 25 мл поміщали 6-хлор-N-[(1*r*,3*r*)-3-(3-хлор-4-ціанофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]піридазин-3-карбоксамід (200 мг, 0,48 ммоль, 1 екв.), N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-[4-[(піперидин-4-іл)метил]піперазин-1-іл]бензамід (197,20 мг, 0,48 ммоль, 1 екв.), K₂CO₃ (197,80 мг, 1,43 ммоль, 3 екв.) в DMF (11 мл). Одержану суміш перемішували протягом 12 год. за кімнатної температури. Тверді речовини відфільтрували і фільтрат концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC за наступних умов: колонка: колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19 × 150 мм; рухома фаза А: вода (з 10 ммоль/л NH₄HCO₃), рухома фаза В: CH₃CN; градієнт: 60 % фази В до не більше 70 % за 8 хв.; детектор, УФ. Після ліофілізації 27,8 мг (7,32 %) N-[3-(3-хлор-4-ціанофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-6-[4-[(4-[4-[(2,6-діоксопіперидин-3-іл)карбамоіл]феніл]піперазин-1-іл)метил]піперидин-1-іл]піридазин-3-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ10,81 (s, 1H), 8,46-8,43 (m, 1H), 8,25-8,22 (m, 1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,83-7,81 (m, 1H), 7,77-7,45 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,05-6,97 (m, 3H), 4,76-4,74 (m, 1H), 4,52-4,46 (m, 3H), 4,02-4,00 (m, 1H), 3,20 (m, 4H), 3,08-3,02 (m, 2H), 2,83-2,76 (m, 1H), 2,60 (m, 4H), 2,23-2,13 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,97-1,84 (m, 4H), 1,28-1,03 (m, 15H); LC-MS (ES⁺): маса/заряд 796,35 [MH⁺], t_R = 1,95 хв., (прогін 3,00 хвилини).

Хімічна формула: C₄₂H₅₀ClN₉O₅ [796,37].

Приклад 5. Синтез сполуки 5.

Схема 3. Стислий опис синтезу сполуки 5.



Стадія 1. Синтез трет-бутил-4-[5-(метоксикарбоніл)піридин-3-іл]піперазин-1-карбоксилату (I).

В круглодонну колбу об'ємом 250 мл додавали метил-5-бромпіридин-3-карбоксилат (2 г, 9,258 ммоль, 1 екв.), трет-бутилпіперазин-1-карбоксилат (1,90 г, 0,010 ммоль, 1,1 екв.), толуол (40 мл, 375,956 ммоль, 40,61 екв.) і Cs₂CO₃ (6,03 г, 18,516 ммоль, 2,0 екв.) за кімнатної температури. До одержаної суміші порціями додавали BINAP (0,58 г, 0,926 ммоль, 0,1 екв.), Pd₂(dba)₃ (0,85 г, 0,926 ммоль, 0,1 екв.) протягом 2 хв. за кімнатної температури. Одержану суміш додатково перемішували протягом ночі за 90 °С. Забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури. Одержану суміш розбавляли етилацетатом (400 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (1 × 300 мл), висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували

за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали сумішшю гексан/EtOAc (від 100 % до 35 %) з одержанням трет-бутил-4-[5-(метоксикарбоніл)піридин-3-іл]піперазин-1-карбоксилату (1,4 г, 47,05 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини. LC-MS (ES, маса/заряд): 322,00 [M⁺], t_R = 0,911 хв., (прогін 2,00 хвилини).

Стадія 2. Синтез 5-(4-(трет-бутоксикарбоніл)піперазин-1-іл)нікотинової кислоти (II).

В круглодонну колбу об'ємом 50 мл додавали трет-бутил-4-[5-(метоксикарбоніл)піридин-3-іл]піперазин-1-карбоксилат (1,4 г, 4,356 ммоль, 1 екв.), MeOH (1,3 мл, 32,109 ммоль, 7,37 екв.) і H₂O (12 мл, 666,100 ммоль, 152,91 екв.) за кімнатної температури. До розчину, що перемішується, додавали порціями гідроксид літію (1,3 г, 54,280 ммоль, 12,46 екв.) за кімнатної температури. Одержану суміш перемішували протягом ночі за кімнатної температури. Одержану суміш розбавляли етилацетатом (30 мл). Одержану суміш фільтрували, осад на фільтрі промивали MeOH (3 × 50 мл). Фільтрат концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт застосовували на наступній стадії безпосередньо без додаткового очищення. LC-MS (ES, маса/заряд): 308,05 [M⁺], t_R = 0,627 хв., (прогін 2,00 хвилини).

Стадія 3. Синтез трет-бутил-4-[5-[(2,6-діоксопіридин-3-іл)карбамоїл]піридин-3-іл]піперазин-1-карбоксилату (III).

В круглодонну колбу об'ємом 25 мл додавали 5-[4-[(трет-бутоксикарбоніл)піперазин-1-іл]піридин-3-карбонову кислоту (500 мг, 1,627 ммоль, 1 екв.), гідрохлорид 3-амінопіридин-2,6-діону (267,76 мг, 1,627 ммоль, 1,00 екв.), DMF (0,00 мл, 0,052 ммоль, 0,03 екв.), DIEA (1051,27 мг, 8,134 ммоль, 5,0 екв.) і HATU (1237,12 мг, 3,254 ммоль, 2,00 екв.) за кімнатної температури. Одержану суміш перемішували протягом 3 год. за кімнатної температури в атмосфері азоту. Реакційну суміш гасили шляхом додавання води (30 мл) за кімнатної температури. Одержану суміш екстрагували EtOAc (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (3 × 30 мл), висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюювали сумішшю PE/EtOAc (1:1) з одержанням трет-бутил-4-[5-[(2,6-діоксопіридин-3-іл)карбамоїл]піридин-3-іл]піперазин-1-карбоксилату (290 мг, 42,70 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини. LC-MS (ES, маса/заряд): 418,05 [M⁺], t_R = 0,796 хв., (прогін 2,00 хвилини).

Стадія 4. Синтез гідрохлориду N-(2,6-діоксопіридин-3-іл)-5-(піперазин-1-іл)нікотинаміду (IV).

В круглодонну колбу об'ємом 10 мл додавали трет-бутил-4-[5-[(2,6-діоксопіридин-3-іл)карбамоїл]піридин-3-іл]піперазин-1-карбоксилат (290 мг), MeOH (2 мл) і HCl (газ) в 1,4-діоксані (3 мл) за кімнатної температури. Одержану суміш перемішували протягом 2 год. за 30 °C в атмосфері повітря. Одержану суміш концентрували під вакуумом з одержанням гідрохлориду N-(2,6-діоксопіридин-3-іл)-5-(піперазин-1-іл)піридин-3-карбоксаміду (300 мг) у вигляді брудно-білої твердої речовини. Неочищений продукт застосовували на наступній стадії безпосередньо без додаткового очищення.

Стадія 5. Синтез N-(2,6-діоксопіридин-3-іл)-5-(4-[[1-(4-[(1R,3R)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]піперидин-4-іл]метил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбоксаміду (VI).

Розчин/суміш (V), 4-(4-формілпіперидин-1-іл)-N-[(1R,3R)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]бензаміду (100 мг, 0,205 ммоль, 1 екв.) і гідрохлориду N-(2,6-діоксопіридин-3-іл)-5-(піперазин-1-іл)піридин-3-карбоксаміду (87,07 мг, 0,246 ммоль, 1,2 екв.) в дихлорметані перемішували протягом 30 хв. за кімнатної температури в атмосфері азоту. До одержаної суміші порціями додавали STAB (130,39 мг, 0,615 ммоль, 3,0 екв.) протягом 5 хв. за 0 °C. Одержану суміш перемішували додатково протягом ночі за кімнатної температури. Забезпечували охолодження суміші до 0 °C. Реакційну суміш гасили за допомогою суміші вода/лід за 0 °C. Одержану суміш екстрагували EtOAc (3 × 15 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (1 × 30 мл), висушували над безводним Na₂SO₄. Після фільтрації фільтрат концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної HPLC за наступних умов (2#SHIMADZU (HPLC-01)): колонка: колонка Xselect CSH OBD 30*150 мм 5 мкм, н.; рухома фаза, вода (10 ММОЛЬ/Л NH₄HCO₃) і ACN (утримання 57 % фази B за 8 хв.); детектор, УФ 254 нм. Це забезпечувало одержання N-(2,6-діоксопіридин-3-іл)-5-(4-[[1-(4-[(1R,3R)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]піперидин-4-іл]метил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбоксаміду (22,6 мг, 13,97 %) у вигляді білої твердої речовини.

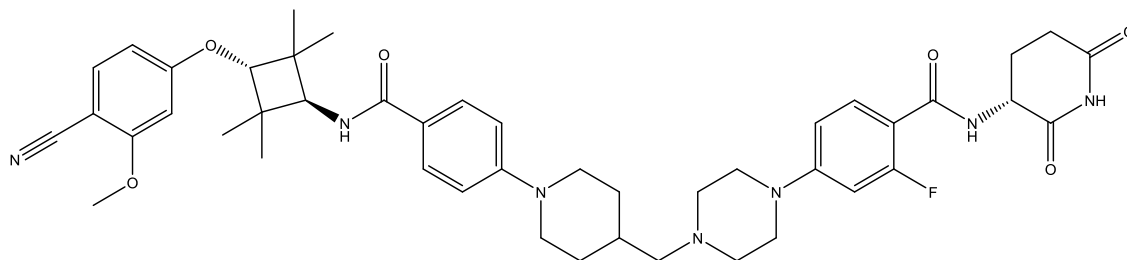
LC-MS (ES, маса/заряд): 789,35 [M⁺], t_R = 2,168 хв., (прогін 3,00 хвилини).

¹H ЯМР: (CD₃OD, 300 МГц): δ 8,42 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 6,71 (s, 2H), 4,92-4,89 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,91 (d, 2H), 3,38-3,35 (m, 5H), 2,89-2,79 (m, 3H), 2,76-2,74 (m, 1H), 2,69-2,64 (m, 4H), 2,47 (s, 6H), 2,33 (d, 2H), 2,25-2,16 (m, 3H), 1,39-1,31 (m, 3H), 1,28 (s, 6H), 1,21 (s, 6H).

Хімічна формула: C₄₅H₅₆N₈O₅ [788,99].

Приклад 6. Синтез 4-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоїл)феніл)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((R)-2,6-

діоксопіперидин-3-іл)-2-фторбензаміду (сполуки 14).



Сполуку 14 виділяли зі сполуки 1 (одержаної як описано у прикладі 3) із застосуванням надкритичної флюїдної хроматографії. Із застосуванням способу, вказаного нижче в таблиці 2, 118 мг сполуки 14 виділяли зі сполуки 1.

Таблиця 2

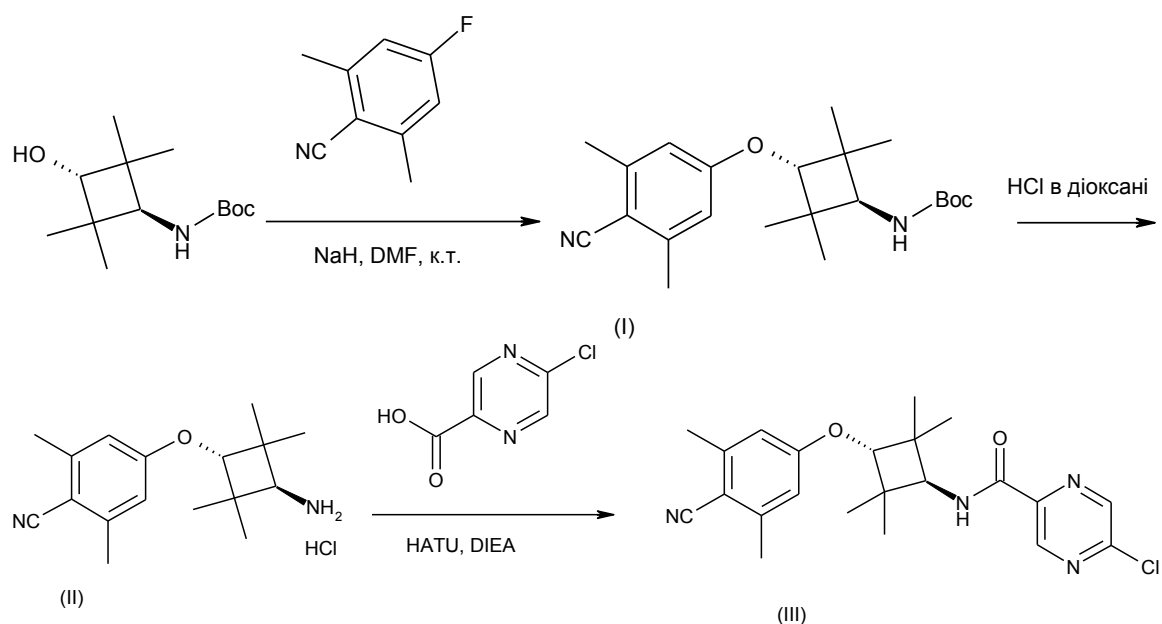
Умови SFC для виділення сполуки 14.

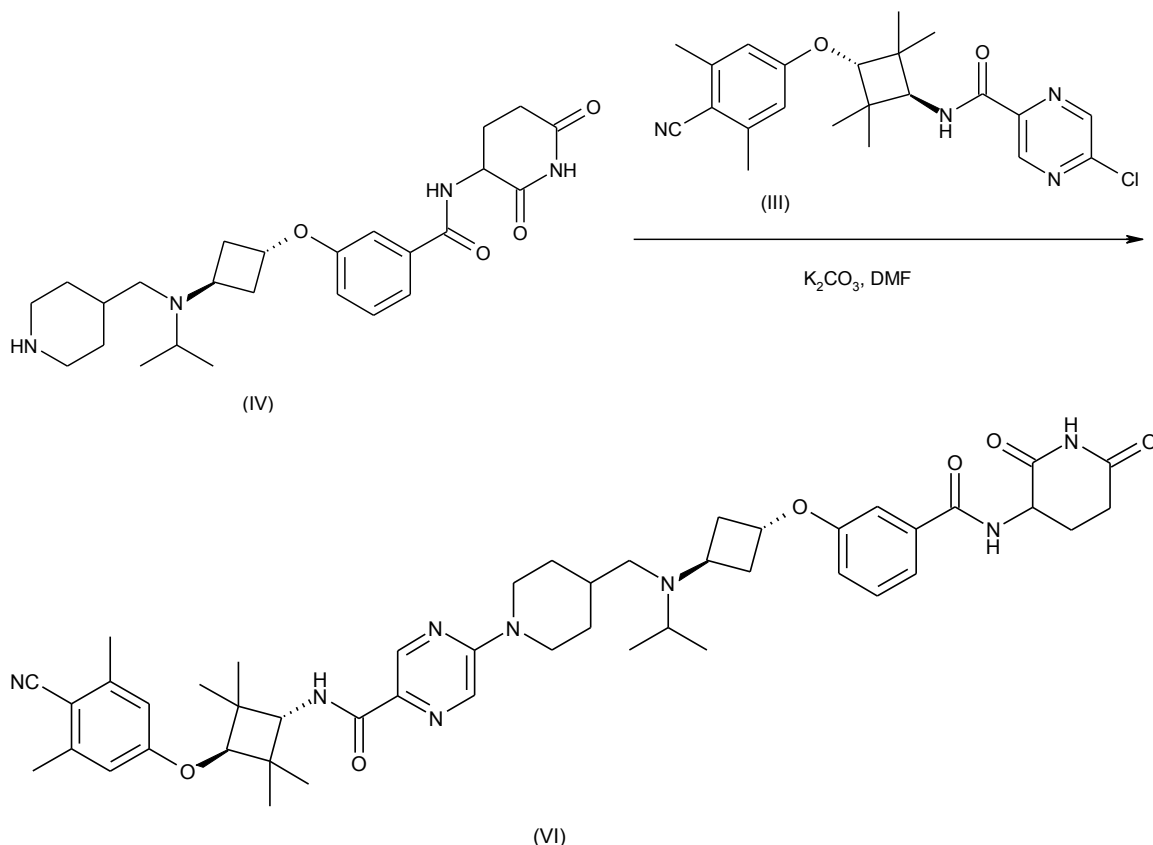
Прилад	Waters 80Q	
Колонка	Chiralpak AD 250 × 30 мм, I.D. 10 мкм	
Рухома фаза	Фаза А для надкритичного CO ₂	Фаза В для суміші IPA:ACN = 3:1 (0,1 % NH ₃ H ₂ O)
Ізократичне елювання	80 % фази В (20 % фази А)	
Швидкість потоку	80 г/хв.	
Час циклу	8,2 хв.	
Зворотний тиск	100 бар для підтримання CO ₂ в надкритичному потоці	
УФ	220 нм	
Введення	4,0 мл	

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 10,84 (s, 1H), 8,05 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,69-7,60 (m, 2H), 7,51 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,87-6,74 (m, 2H), 6,65 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,55 (d, J = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 4,83-4,65 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,06 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,95-3,79 (m, 5H), 3,32-3,24 (m, 4H), 2,87-2,72 (m, 3H), 2,56-2,53 (m, 2H), 2,49-2,46 (m, 3H), 2,25-2,17 (m, 2H), 2,17-2,08 (m, 1H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,81 (d, J = 12,0 Гц, 3H), 1,27-1,10 (m, 14H).

Приклад 7. Синтез сполуки 15.

Схема 4. Стислий опис синтезу сполуки 15.





Стадія 1. Синтез трет-бутил-N-[(1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамату (I).

До розчину трет-бутил-N-[(1r,3r)-3-гідрокси-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамату (1,5 г, 6,164 ммоль, 1 екв.) в DMF додавали гідрид натрію (60 % у маслі, 390 мг) за 0 градусів С. Суміш перемішували протягом 15 хв. 4-Фтор-2,6-диметилбензонітрil (1,10 г, 7,397 ммоль, 1,20 екв.) додавали і забезпечували нагрівання суміші до к. т. і перемішували протягом 2 год. Одержану суміш розбавляли етилацетатом (50 мл). Реакційну суміш гасили шляхом додавання суміші вода/лід (20 мл) за 0 градусів С. Водний шар екстрагували EtOAc (2 × 30 мл). Одержану суміш промивали за допомогою 3 × 50 мл води. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (CH₂Cl₂ / MeOH 10:1) з одержанням трет-бутил-N-[(1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамату (1,8 г, 78,39 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

LC-MS (ES⁺): маса/заряд 317,00 [M⁺-56], t_R = 1,469 хв., (прогін 2,00 хвилини).

Стадія 2. Синтез гідрохлориду 2,6-диметил-4-[(1r,3r)-3-аміно-2,2,4,4-тетраметилциклобутоксi]бензонітрилу (II).

До розчину, що перемішується, трет-бутил-N-[(1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамату (1,8 г, 4,832 ммоль, 1 екв.) в 1,4-діоксані краплями додавали порціями 4 М розчин HCl в діоксані за кімнатної температури. Одержану суміш перемішували протягом 1 год. за 30 градусів С. Одержану суміш концентрували за зниженого тиску. Це забезпечувало одержання гідрохлориду 2,6-диметил-4-[(1r,3r)-3-аміно-2,2,4,4-тетраметилциклобутоксi]бензонітрилу (1,4 г, 93,81 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

LC-MS (ES⁺): маса/заряд 273,25 [M⁺], t_R = 0,949 хв., (прогін 2,00 хвилини).

Стадія 3. Синтез 5-хлор-N-[(1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]піразин-2-карбоксаміду (III).

До розчину, що перемішується, гідрохлориду 2,6-диметил-4-[(1r,3r)-3-аміно-2,2,4,4-тетраметилциклобутоксi]бензонітрилу (500 мг, 1,619 ммоль, 1 екв.) і 5-хлорпіразин-2-карбонової кислоти (282,33 мг, 1,781 ммоль, 1,1 екв.) в DMF додавали порціями DIEA (1,05 г, 8,095 ммоль, 5 екв.) і NATU (1,85 г, 4,857 ммоль, 3 екв.) за кімнатної температури. Одержану суміш перемішували протягом 1 год. за кімнатної температури. Одержану суміш розбавляли етилацетатом (50 мл). Одержану суміш промивали за допомогою 3 × 40 мл води. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (PE/EtOAc 1:1) з одержанням 5-хлор-N-[(1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]піразин-2-карбоксаміду (500 мг, 74,80 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

LC-MS (ES⁺): маса/заряд 413,25 [M⁺], t_R = 1,430 хв., (прогін 2,00 хвилини).

Стадія 4. Синтез 2,2,2-трифторацетальдегіду; N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-3-[(1r,3r)-3-[[піперидин-4-іл)метил](пропан-2-іл)аміно]циклобутокси]бензаміду (IV).

До розчину, що перемішується, трет-бутил-4-[[пропан-2-іл)[(1r,3r)-3-[3-[(2,6-діоксопіперидин-3-іл)карбамоїл]фенокси]циклобутил]аміно]метил]піперидин-1-карбоксилату (100 мг, 1 екв.) в 1,4-діоксані порціями додавали краплями розчин HCl (газ) в 1,4-діоксані (5 мл) за кімнатної температури. Одержану суміш перемішували протягом 2 год. за 30 °С. Одержану суміш концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт застосовували на наступній стадії безпосередньо без додаткового очищення.

LC-MS (ES⁺): маса/заряд 457,27 [MН⁺], t_R = 0,806 хв., (прогін 2,00 хвилини).

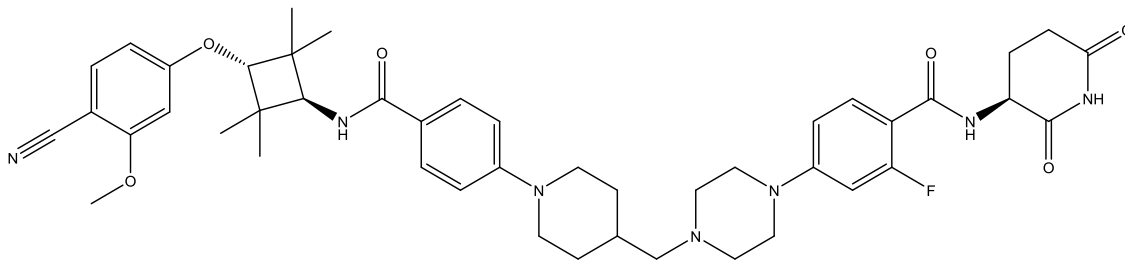
Стадія 5. Синтез 5-(4-[[пропан-2-іл)[(1r,3r)-3-[3-[(2,6-діоксопіперидин-3-іл)карбамоїл]фенокси]циклобутил]аміно]метил]піперидин-1-іл)-N-[(1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]піразин-2-карбоксаміду (сполуки 3).

До розчину, що перемішується, 2,2,2-трифторацетальдегіду; N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-3-[(1r,3r)-3-[[піперидин-4-іл)метил](пропан-2-іл)аміно]циклобутокси]бензаміду (100 мг, 0,180 ммоль, 1 екв.) і 5-хлор-N-[(1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]піразин-2-карбоксаміду (81,90 мг, 0,198 ммоль, 1,1 екв.) в DMF додавали порціями K₂CO₃ (74,76 мг, 0,541 ммоль, 3 екв.) за кімнатної температури. Одержану суміш перемішували протягом ночі за 60 градусів С. Це забезпечувало одержання 5-(4-[[пропан-2-іл)[(1r,3r)-3-[3-[(2,6-діоксопіперидин-3-іл)карбамоїл]фенокси]циклобутил]аміно]метил]піперидин-1-іл)-N-[(1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]піразин-2-карбоксаміду (25,8 мг, 17,18 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,67 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 8,24 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,39 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,74 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,60 (d, J = 13,3 Гц, 2H), 4,27 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,03 (t, J = 12,5 Гц, 3H), 2,84 (dd, J = 17,3, 7,4 Гц, 1H), 2,78-2,69 (m, 1H), 2,49 (s, 6H), 2,36 (s, 2H), 2,23 (tt, J = 11,6, 7,0 Гц, 4H), 2,00 (d, J = 13,1 Гц, 2H), 1,79 (s, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,22 (s, 6H), 1,18 (s, 2H), 1,03 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 0,92 (s, 0H), 0,12 (s, 1H).

LC-MS (ES⁺): маса/заряд 833,55 [MН⁺], t_R = 1,646 хв., (прогін 3,00 хвилини).

Приклад 8. Синтез 4-(4-((1-(4-((1R,3R)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоїл)феніл)піперидин-1-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-фторбензаміду (сполука 21).

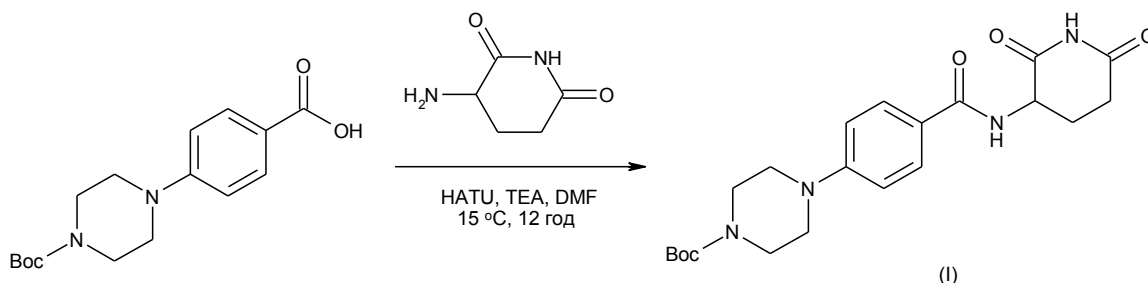


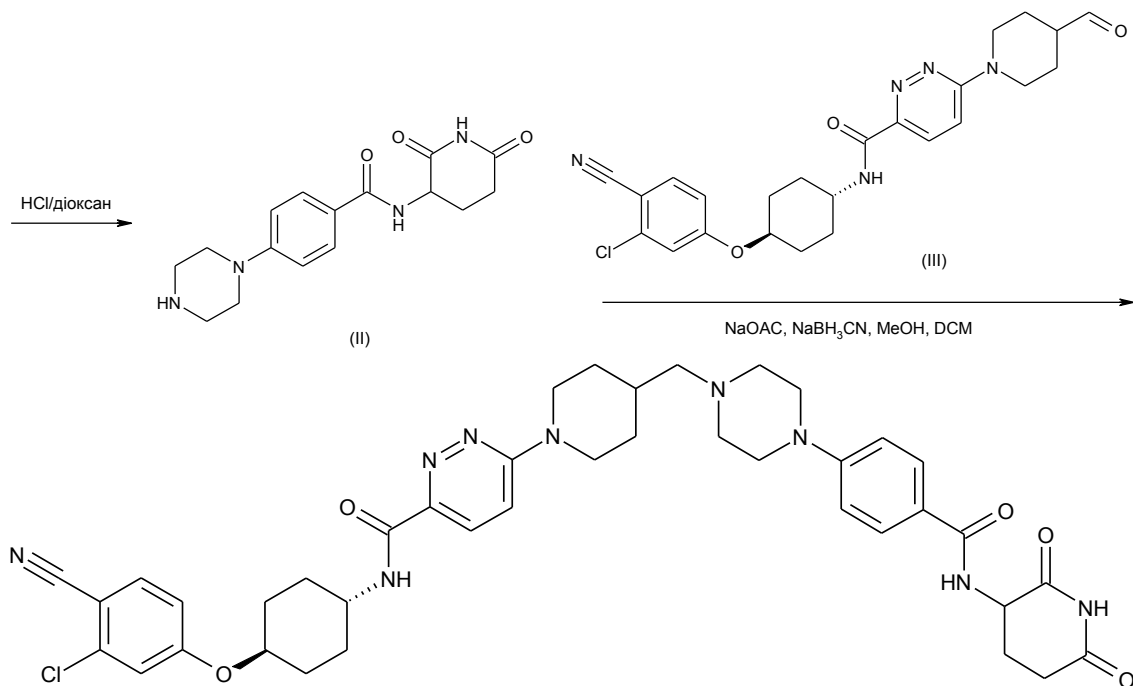
Сполуку 21 виділяли зі сполуки 1 (одержаної як описано у прикладі 3) із застосуванням надкритичної флюїдної хроматографії. Із застосуванням способу, вказаного вище в таблиці 2, 71 мг сполуки 21 виділяли зі сполуки 1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 10,84 (s, 1H), 8,05 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,69-7,60 (m, 2H), 7,51 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,87-6,74 (m, 2H), 6,65 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,55 (d, J = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 4,83-4,65 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,06 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,95-3,79 (m, 5H), 3,32-3,24 (m, 4H), 2,87-2,72 (m, 3H), 2,56-2,53 (m, 2H), 2,49-2,46 (m, 3H), 2,25-2,17 (m, 2H), 2,17-2,08 (m, 1H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,81 (d, J = 12,0 Гц, 3H), 1,27-1,10 (m, 14H).

Приклад 9. Синтез сполуки 23.

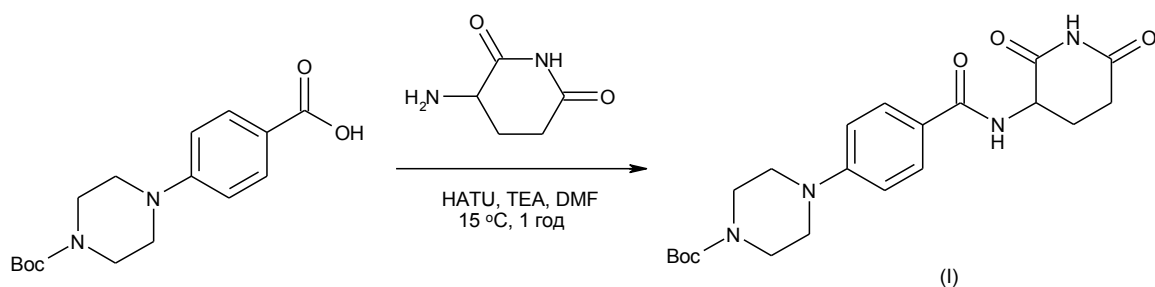
Схема 5. Стислий опис синтезу сполуки 23.





23

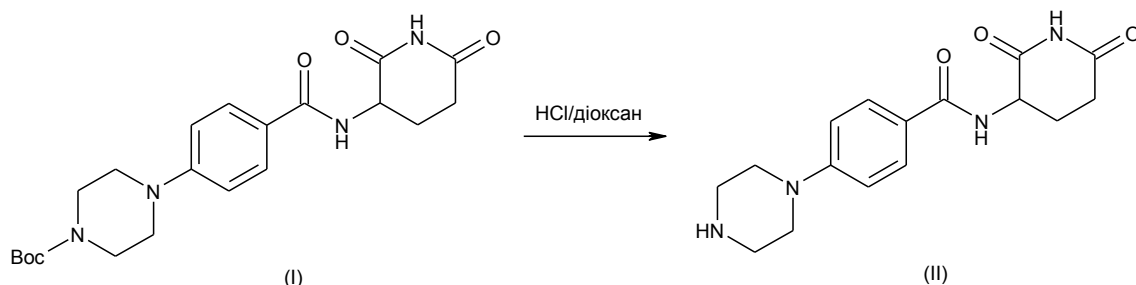
Стадія 1. Одержання (I), трет-бутил-4-[4-[(2,6-діоксо-3-піперидил)карбамоїл]феніл]піперазин-1-карбоксилату.



До розчину 4-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)бензойної кислоти (500 мг, 1,63 ммоль, 1 екв.) і 3-амінопіперидин-2,6-діону (209 мг, 1,27 ммоль, 1 екв., гідрохлорид) в N,N-диметилформаміді (3 мл) додавали гексафторфосфат орто-(7-азабензотриазол-1-іл)-n,n,n',n'-тетраметилуронію (930 мг, 2,45 ммоль, 1,5 екв.) і триетиламін (495 мг, 4,90 ммоль, 3 екв.). Суміш перемішували за 15 °C протягом 1 години. За допомогою LCMS показували завершення реакції, і можна було визначати необхідне значення MS. В суміш виливали воду (100 мл) і перемішували протягом 1 хвилини. Водну фазу екстрагували етилацетатом (50 мл × 3). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином (100 мл × 2), висушували за допомогою безводного сульфату натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (дихлорметан:метанол = 20:1). Сполуку, що являє собою трет-бутил-4-[4-[(2,6-діоксо-3-піперидил)карбамоїл]феніл]піперазин-1-карбоксилат (370 мг, 0,88 ммоль, вихід 54 %), одержували у вигляді брудно-білої твердої речовини.

Хімічна формула: C₂₁H₂₈O₅N₄, молекулярна маса: 416,47

Стадія 2. Одержання (II), N-(2,6-діоксо-3-піперидил)-4-піперазин-1-іл-бензаміду.

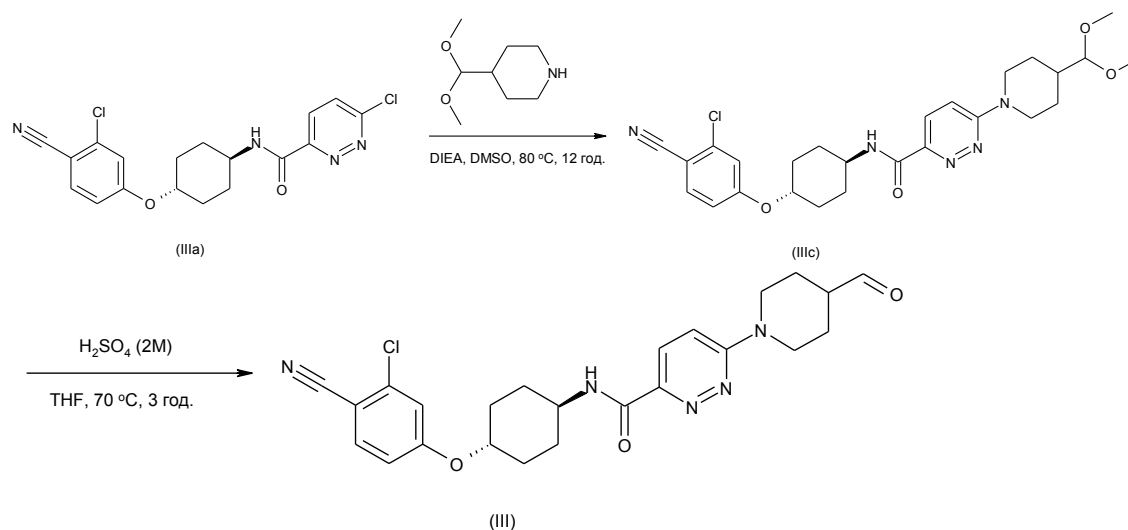


До розчину трет-бутил-4-[4-[(2,6-діоксо-3-піперидил)карбамоїл]феніл]піперазин-1-карбоксилату (370 мг, 0,88 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (2 мл) додавали суміш хлористоводневої кислоти/діоксан (4 М, 10 мл, 45,02 екв.). Суміш перемішували за 15 °С протягом 1 години. За допомогою LCMS виявили необхідне значення MS. Реакційну суміш фільтрували і концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Неочищений продукт N-(2,6-діоксо-3-піперидил)-4-піперазин-1-іл-бензаміду застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. Сполуку, що являє собою N-(2,6-діоксо-3-піперидил)-4-піперазин-1-іл-бензамід (300 мг, 0,85 ммоль, вихід 95 %, гідрохлорид) одержували у вигляді брудно-білої твердої речовини.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 317,1 [M+1]⁺.

Хімічна формула: C₁₆H₂₀O₃N₄, молекулярна маса: 316,1

Стадія 3. Одержання III.



Одержання IIIa.

До розчину метил-6-хлорпіридазин-3-карбоксилату (100 г, 579,48 ммоль, 1 екв.) в тетрагідрофурани (1 л) і воді (1 л) додавали порціями гідрат літію (48,63 г, 1,16 моль, 2 екв.). Реакційну суміш перемішували за 25 °С протягом 1 години. За допомогою тонкошарової хроматографії (петролейний етер:етилацетат = 1:1) показали, що метил-6-хлорпіридазин-3-карбоксилат витрачений повністю. Реакційну суміш виливали в хлористоводневу кислоту (2,0 М, 600 мл) і екстрагували дихлорметаном (800 мл × 2). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (2 л × 3), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували за зниженого тиску. Залишок розтирали з етилацетатом (500 мл). 6-Хлорпіридазин-3-карбонову кислоту (70 г, 436,22 ммоль, вихід 75 %, чистота 98 %) одержували у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆),

δ: 14,08 (s, 1H), 8,24 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 9,2 Гц, 1H).

Хімічна формула: C₅H₃ClN₂O₂, молекулярна маса: 158,54.

Загальне число піків, що відповідають атому Н, з даних ¹H ЯМР: 3

В розчин 4-(4-аміноциклогексокси)-2-хлор-бензонітрилу (40 г, 139,28 ммоль, 1 екв., сіль HCl), 6-хлорпіридазин-3-карбонової кислоти (28,71 г, 181,07 ммоль, 1,3 екв.) і триетиламіну (56,38 г, 557,13 ммоль, 4 екв.) в дихлорметані (400 мл) повільно завантажували 2,4,6-трипропіл-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфінан-2,4,6-триоксид (106,36 г, 167,14 ммоль, 50 % розчин в етилацетаті, 1,2 екв.). Реакційну суміш перемішували за 30 °С протягом 2,5 год. Тонкошарова хроматографія (петролейний етер:етилацетат = 1:1) указала на те, що 4-(4-аміноциклогексокси)-2-хлор-бензонітрил витрачений повністю. Реакційну суміш виливали в насичений розчин бікарбонату натрію (3 л) і екстрагували дихлорметаном (2 л × 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (4 л × 3), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували за зниженого тиску. Залишок розтирали у порошок з етилацетатом (500 мл). 6-Хлор-N-[4-(3-хлор-4-ціанофенокси)циклогексил]піридазин-3-карбоксамід (50 г, 125,24 ммоль, вихід 90 %, чистота 98 %) одержували у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆),

δ: 9,12 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,22 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,13 (dd, J = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 4,55-4,49 (m, 1H), 3,92-3,88 (m, 1H), 2,13-2,10 (m, 2H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,72-1,66 (m, 2H), 1,55-1,53 (m, 2H).

Хімічна формула: $C_{18}H_{16}Cl_2N_4O_2$, молекулярна маса: 391,25.

Загальне число піків, що відповідають атому Н, з даних Н ЯМР: 18

Одержання (IIIc). Розчин 6-хлор-N-[4-(3-хлор-4-ціанофенокси)циклогексил]піридазин-3-карбоксаміду (5 г, 12,78 ммоль, 1 екв.), 4-(диметоксиметил)піперидину (2,03 г, 12,78 ммоль, 1 екв.) і діізопропілетиламіну (4,95 г, 38,34 ммоль, 3 екв.) в диметилсульфоксиді (50 мл) перемішували за 80 °С протягом 12 годин. За допомогою LC-MS показали, що виявлена необхідна сполука. Реакційну суміш виливали в (500 мл) воду і перемішували за 25 °С протягом 1 години. Осад збирали за допомогою фільтрації і висушували в умовах високого вакууму. Залишок розтирали у порошок з етилацетатом і петролейним етером (30 мл, 1:3) з одержанням N-[4-(3-хлор-4-ціанофенокси)циклогексил]-6-[4-(диметоксиметил)-1-піперидил]піридазин-3-карбоксаміду (3,2 г, 6,23 ммоль, вихід 48 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 514,1 $[M+1]^+$.

Хімічна формула: $C_{26}H_{32}ClN_5O_4$, Молекулярна маса: 514,02

Одержання (III).

До розчину N-[4-(3-хлор-4-ціанофенокси)циклогексил]-6-[4-(диметоксиметил)-1-піперидил]піридазин-3-карбоксаміду (3 г, 5,84 ммоль, 1 екв.) в тетрагідрофурані (80 мл) додавали сірчану кислоту (2 М розчин у воді, 87 мл, 30 екв.). Реакційну суміш перемішували за 70 °С протягом 3 годин. Тонкошарова хроматографія (петролейний етер:етилацетат = 1:1) указала на те, що реагент 1 витрачений повністю. рН регулювали до 8 за допомогою гідроксиду натрію (2 М розчин у воді), потім екстрагували етилацетатом (50 мл × 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (50 мл × 2), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували за зниженого тиску з одержанням N-[4-(3-хлор-4-ціанофенокси)циклогексил]-6-(4-форміл-1-піперидил)піридазин-3-карбоксаміду (2,6 г, 5,56 ммоль, вихід 95 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

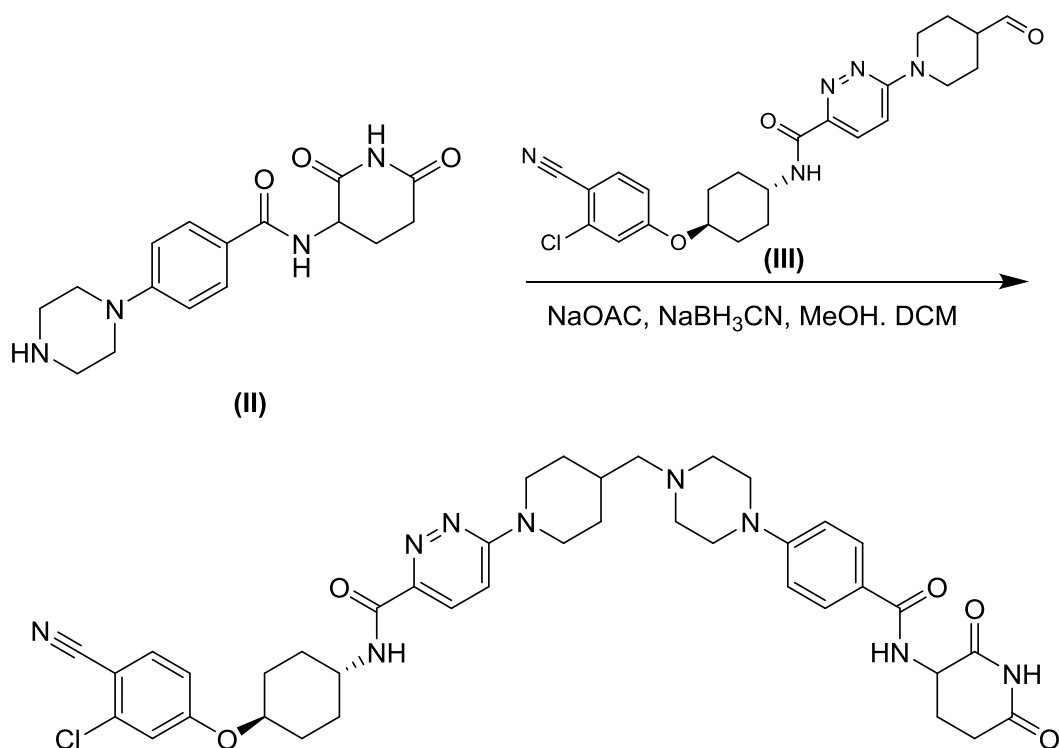
1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6)

δ = 9,75-9,55 (m, 1H), 8,62 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,84 (dd, J = 9,2, 15,2 Гц, 2H), 7,43-7,33 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 4,58-4,50 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 3,92-3,78 (m, 1H), 3,33-3,21 (m, 2H), 2,76-2,64 (m, 1H), 2,11 (d, J = 10,0 Гц, 2H), 1,98-1,85 (m, 4H), 1,69-1,48 (m, 6H).

Хімічна формула: $C_{24}H_{26}ClN_5O_3$, молекулярна маса: 467,95

Загальне число піків, що відповідають атому Н, з даних Н ЯМР: 26.

Стадія 4. Одержання (IV), N-[4-(3-хлор-4-ціанофенокси)циклогексил]-6-[4-[[4-[4-[(2,6-діоксо-3-піперидил)карбамоїл]феніл]піперазин-1-іл]метил]-1-піперидил]піридазин-3-карбоксаміду.



До розчину N-(2,6-діоксо-3-піперидил)-4-піперазин-1-іл-бензаміду (113 мг, 0,32 ммоль, 1 екв., HCl)

в метанолі (2 мл) додавали ацетат натрію (52 мг, 0,64 ммоль, 2 екв.). Суміш перемішували за 15 °С протягом 0,5 год. Потім N-[4-(3-хлор-4-ціанофенокс)циклогексил]-6-(4-форміл-1-піперидил)піридазин-3-карбоксамід (150 мг, 0,32 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (2 мл) додавали до суміші, оцтову кислоту (0,5 мл) і ціаноборогідрид натрію (40 мг, 0,64 ммоль, 2 екв.) додавали до суміші, суміш перемішували за 15 °С протягом 1 год. За допомогою LCMS показували завершення реакції, і можна було визначати необхідне значення MS. В суміш виливали воду (20 мл) і перемішували протягом 1 хвилини. Водну фазу екстрагували дихлорметаном (10 мл × 3). Об'єднану органічну фазу висушували за допомогою безводного сульфату натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 × 25 × 10 мкм; рухома фаза: [вода(0,225 % FA)-ACN]; В %: 12 %-42 %, 10 хв.). Сполуку, що являє собою N-[4-(3-хлор-4-ціанофенокс)циклогексил]-6-[4-[[4-[4-[(2,6-діоксо-3-піперидил)карбамоїл]феніл]піперазин-1-іл]метил]-1-піперидил]піридазин-3-карбоксамід (51,1 мг, 0,06 ммоль, вихід 19 %, чистота 99 %, форміат), одержували у вигляді білої твердої речовини.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 770,3 [M+23]⁺.

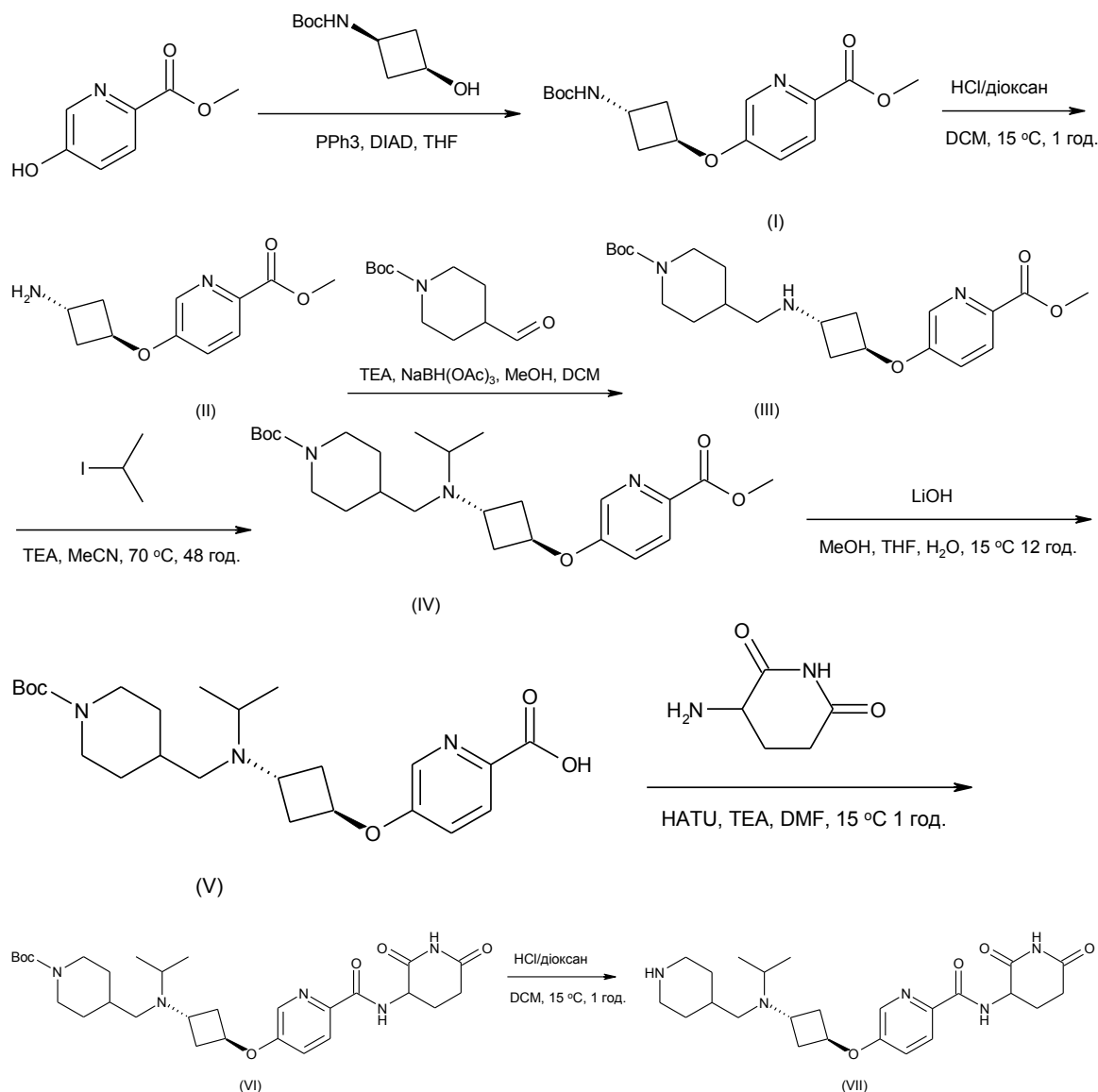
¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆)

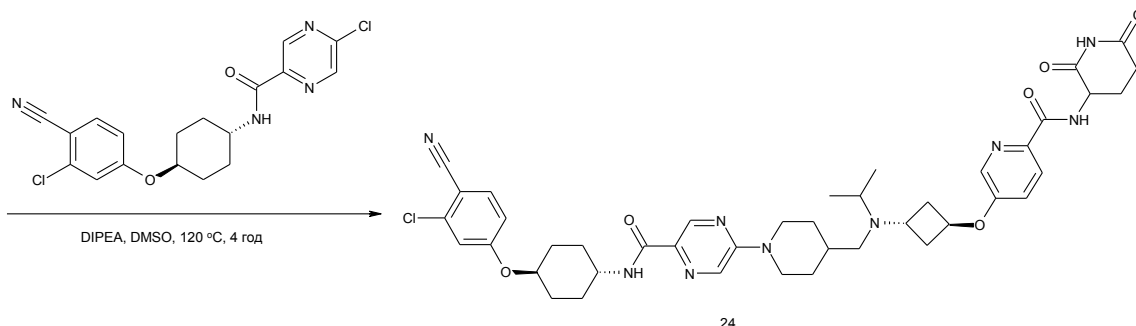
δ: 10,83 (s, 1H), 8,59 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,47 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,77 (dd, J = 8,8, 18,4 Гц, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,59-4,43 (m, 4H), 3,85 (s, 1H), 3,28-3,24 (m, 2H), 3,02 (t, J = 12,0 Гц, 2H), 2,85-2,73 (m, 3H), 2,20 (d, J = 7,6 Гц, 3H), 2,10 (d, J = 9,2 Гц, 4H), 2,02-1,77 (m, 6H), 1,71-1,58 (m, 3H), 1,51 (d, J = 12,8 Гц, 3H), 1,12 (d, J = 11,6 Гц, 2H).

Хімічна формула: C₄₀H₄₆ClO₅N₉, молекулярна маса: 767,33

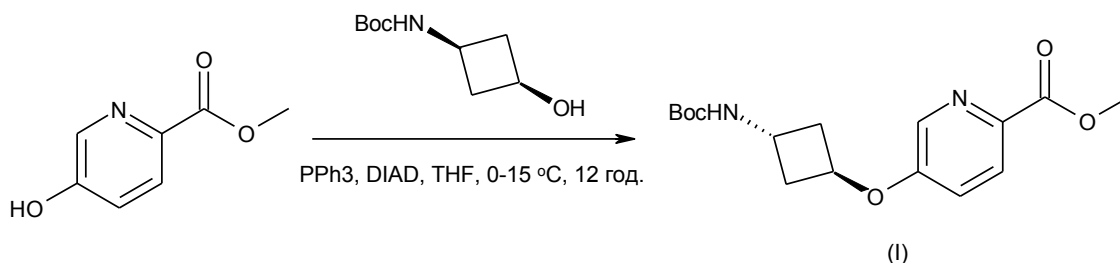
Приклад 10. Синтез сполуки 24.

Схема 6. Стислий опис синтезу сполуки 24.





Стадія 1. Одержання (I), метил-5-[3-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклобутокси]піридин-2-карбоксилату.

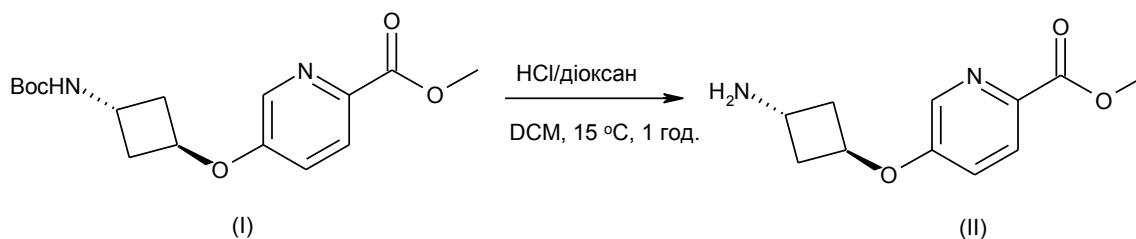


До розчину метил-5-гідроксипіридин-2-карбоксилату (500 мг, 3,27 ммоль, 1 екв.), трет-бутил-N-(3-гідроксициклобутил)карбамату (611 мг, 3,27 ммоль, 1 екв.) і трифенілфосфіну (1,28 г, 4,90 ммоль, 1,5 екв.) в тетрагідрофурани (5 мл) додавали діізопропілазодикарбоксилат (990 мг, 4,90 ммоль, 1,5 екв.) за 0 °C. Реакційну суміш перемішували за 15 °C протягом 12 годин. За допомогою LCMS показали, що виявлена необхідна сполука. Реакційну суміш гасили шляхом додавання води (30 мл) і екстрагували етилацетатом (50 мл × 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (80 мл × 2), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = від 100/1 до 3/1). Метил-5-[3-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклобутокси]піридин-2-карбоксилат (3 г, неочищена речовина) одержували у вигляді безбарвного масла.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 323,1 [M+1]⁺.

Хімічна формула: C₁₆H₂₂N₂O₅, молекулярна маса: 322,36.

Стадія 2. Одержання (II), метил-5-(3-аміноциклобутокси)піридин-2-карбоксилату.



До розчину метил-5-[3-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклобутокси]піридин-2-карбоксилату (3 г, 9,31 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (5 мл) додавали хлористоводневу кислоту (4 М розчин в діоксані, 3 мл). Реакційну суміш перемішували за 15 °C протягом 1 години. TLC (петролейний етер: етилацетат = 3:1) указала на те, що метил-5-[3-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклобутокси]піридин-2-карбоксилат витрачений повністю. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску. Залишок розтирали у порошок з етилацетатом (15 мл). Метил-5-(3-аміноциклобутокси)піридин-2-карбоксилат (760 мг, 2,94 ммоль, вихід для 2 стадій 31 %, гідрохлорид) одержували у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆)

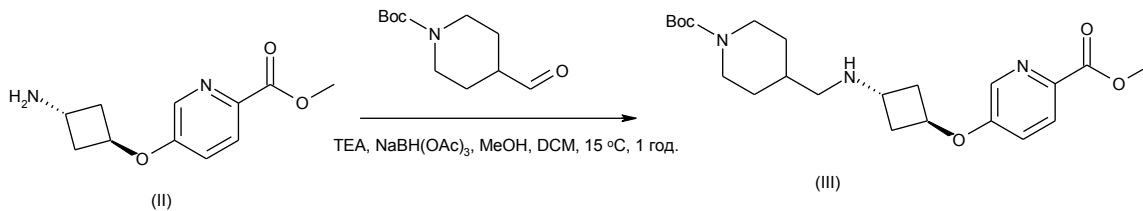
δ: 8,63 (s, 3H), 8,32-8,28 (m, 1H), 8,06-7,99 (m, 1H), 7,36 (dd, J = 2,8, 8,8 Гц, 1H), 5,30-5,12 (m, 1H), 3,84 (s, 4H), 2,76-2,64 (m, 2H), 2,48-2,40 (m, 2H), 2,01-1,88 (m, 1H).

Хімічна формула: C₁₁H₁₄N₂O₃, молекулярна маса: 222,24.

Загальне число піків, що відповідають атому Н, з даних ¹H ЯМР: 16.

Стадія 3. Одержання (III), метил-5-[3-[(1-трет-бутоксикарбоніл-4-

піперидил)метиламіно]циклобутокси]піридин-2-карбоксилату.



Розчин метил-5-(3-аміноциклобутокси)піридин-2-карбоксилату (700 мг, 2,71 ммоль, 1 екв., гідрохлорид) і триетиламіну (821 мг, 8,12 ммоль, 3 екв.) в метанолі (10 мл) і дихлорметані (10 мл) перемішували за 15 °С протягом 0,5 години. Трет-бутил-4-формілпіперидин-1-карбоксилат (577 мг, 2,71 ммоль, 1 екв.) додавали. Потім ацетат борогідриду натрію (1,72 г, 8,12 ммоль, 3 екв.) додавали. Реакційну суміш перемішували за 15 °С протягом 0,5 години. За допомогою LCMS показали, що виявлена необхідна сполука. Реакційну суміш гасили водою (50 мл) і екстрагували дихлорметаном (30 мл × 3), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували за зниженого тиску. Залишок розтирали з етилацетатом (10 мл). Метил-5-[3-[(1-трет-бутоксикарбоніл-4-піперидил)метиламіно]циклобутокси]піридин-2-карбоксилат (460 мг, 1,10 ммоль, вихід 40 %) одержували у вигляді білої твердої речовини.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 418,2 [M+1]⁺

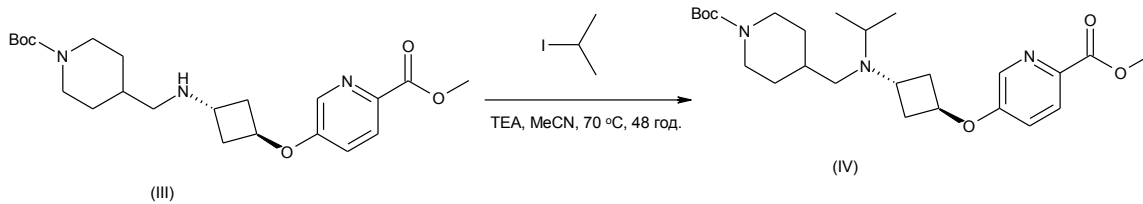
¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆)

δ : 9,28 (s, 2H), 8,32 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,37 (dd, J = 2,8, 8,8 Гц, 1H), 5,29-5,03 (m, 1H), 4,04-3,89 (m, 2H), 3,85 (s, 4H), 2,87-2,78 (m, 2H), 2,76-2,66 (m, 3H), 2,48-2,38 (m, 2H), 1,89 (d, J = 19,2 Гц, 1H), 1,76 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,07 (dq, J = 4,0, 12,0 Гц, 2H).

Хімічна формула: $C_{20}H_{27}N_5O_5$, молекулярна маса: 417,46

Загальне число піків, що відповідають атому Н, з даних Н ЯМР: 27.

Стадія 4. Одержання (IV), метил-5-[3-[(1-трет-бутоксикарбоніл-4-піперидил)метил-ізопропіламіно]циклобутокси]піридин-2-карбоксилату.



До розчину метил-5-[3-[(1-трет-бутоксикарбоніл-4-піперидил)метиламіно]циклобутокси]піридин-2-карбоксилату (410 мг, 0,97 ммоль, 1 екв.) і триетиламіну (494 мг, 4,89 ммоль, 5 екв.) в ацетонітрилі (5 мл) додавали 2-йодпропан (1,66 г, 9,77 ммоль, 10 екв.). Реакційну суміш перемішували за 70 °С протягом 48 год. Тонкошарова хроматографія (дихлорметан: метанол = 10:1) указала на те, що метил-5-[3-[(1-трет-бутоксикарбоніл-4-піперидил)метиламіно]циклобутокси]піридин-2-карбоксилат витрачений повністю. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (80 мл), промивали сольовим розчином (50 мл × 3), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = від 10/1 до 1/1). Метил-5-[3-[(1-трет-бутоксикарбоніл-4-піперидил)метил-ізопропіламіно]циклобутокси]піридин-2-карбоксилат (300 мг, 0,64 ммоль, вихід 66 %) одержували у вигляді жовтої твердої речовини.

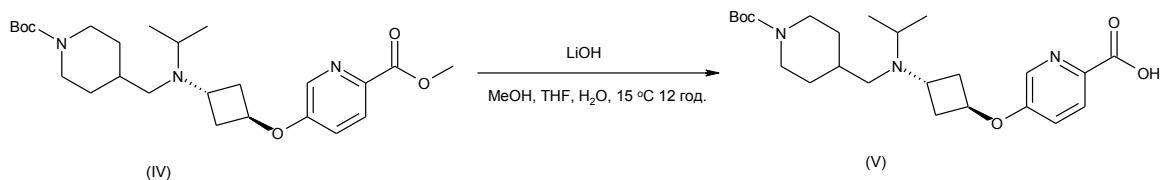
¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆)

δ : 8,30 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,08-3,89 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,64 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,87 (s, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,18 (d, J = 13,6 Гц, 4H), 1,99 (s, 1H), 1,70 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 1,39 (s, 11H), 1,17 (s, 2H), 0,90 (d, J = 4,0 Гц, 8H).

Хімічна формула: $C_{25}H_{39}N_3O_5$, молекулярна маса: 461,59.

Загальне число піків, що відповідають атому Н, з даних ¹H ЯМР: 39.

Стадія 5. Одержання (V), 5-[3-[(1-трет-бутоксикарбоніл-4-піперидил)метил-ізопропіламіно]циклобутокси]піридин-2-карбонової кислоти.



До розчину метил-5-[3-[(1-трет-бутоксикарбоніл-4-піперидил)метил-ізопропіламіно]циклобутокси]піридин-2-карбоксилату (300 мг, 0,64 ммоль, 1 екв.) в метанолі (2 мл), тетрагідрофурани (2 мл) і воді (2 мл) додавали гідроксид літію (109 мг, 2,60 ммоль, 4 екв.). Реакційну суміш перемішували за 15 °С протягом 12 годин. За допомогою LCMS показали, що виявлена необхідна сполука. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску. pH регулювали до 6 за допомогою 1 М хлористоводневої кислоти і концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 × 25 × 10 мкм; рухома фаза: [вода (0,1 % TFA)-ACN]; В %: 23 %-53 %, 9 хв.). 5-[3-[(1-Трет-бутоксикарбоніл-4-піперидил)метил-ізопропіламіно]циклобутокси]піридин-2-карбонову кислоту (230 мг, 0,40 ммоль, вихід 63 %, трифтороцтова кислота) одержували у вигляді білої твердої речовини.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 448,4 [M+1]⁺.

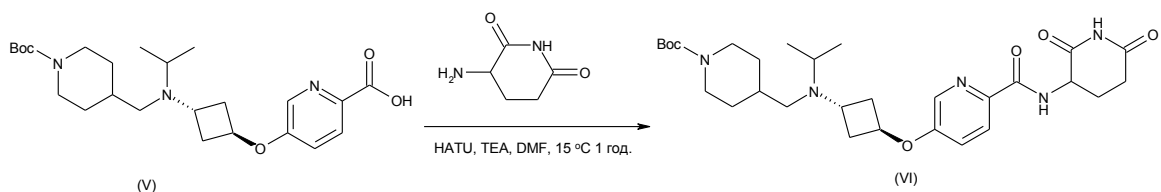
¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆)

δ: 9,00 (s, 1H), 8,33 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,42 (dd, J = 2,8, 8,8 Гц, 1H), 4,99 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 4,31-4,09 (m, 1H), 3,96 (d, J = 10,0 Гц, 2H), 3,63-3,49 (m, 1H), 3,13-3,01 (m, 1H), 2,98-2,84 (m, 2H), 2,82-2,63 (m, 3H), 2,61-2,53 (m, 1H), 1,90-1,68 (m, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,27 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,19 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,12-1,01 (m, 2H).

Хімічна формула: C₂₄H₃₇N₃O₅, молекулярна маса: 447,57.

Загальне число піків, що відповідають атому Н, з даних Н ЯМР: 37.

Стадія 6. Одержання (VI), трет-бутил-4-[[[3-[[6-[(2,6-діоксо-3-піперидил)карбамоїл]-3-піридил]окси]циклобутил]-ізопропіламіно]метил]піперидин-1-карбоксилату.



Розчин 5-[3-[(1-трет-бутоксикарбоніл-4-піперидил)метил-ізопропіламіно]циклобутокси]піридин-2-карбонової кислоти (180 мг, 0,32 ммоль, 1 екв., трифтороцтова кислота), триетиламіну (64 мг, 0,64 ммоль, 2 екв.) і гексафторфосфату орто-(7-азабензотриазол-1-іл)-n,n,n',n'-тетраметилуронію (182 мг, 0,48 ммоль, 1,5 екв.) в диметилформаміді (3 мл) перемішували за 15 °С протягом 0,5 години. Потім додавали розчин триетиламіну (64 мг, 0,64 ммоль, 2 екв.) і 3-амінопіперидин-2,6-діону (79 мг, 0,48 ммоль, 1,5 екв., хлористоводнева кислота) в диметилформаміді (2 мл). Реакційну суміш перемішували за 15 °С протягом 0,5 години. За допомогою LCMS показали, що виявлена необхідна сполука. Реакційну суміш гасили шляхом додавання води (50 мл), екстрагували етилацетатом (50 мл × 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (50 мл × 3), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан / метанол = від 100/1 до 20/1). Трет-бутил-4-[[[3-[[6-[(2,6-діоксо-3-піперидил)карбамоїл]-3-піридил]окси]циклобутил]-ізопропіламіно]метил]піперидин-1-карбоксилат (160 мг, 0,28 ммоль, вихід 89 %) одержували у вигляді жовтого масла.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 558,0 [M+1]⁺.

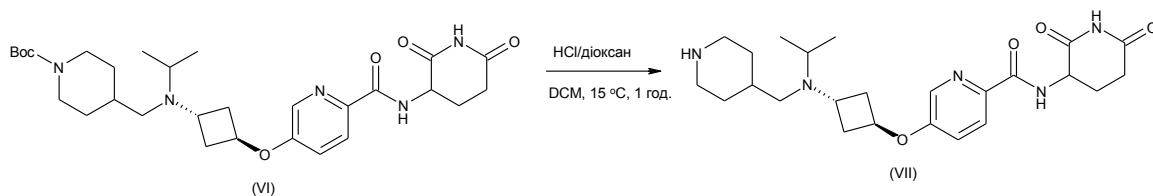
¹H ЯМР: (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)

δ: 8,50 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 8,21-8,09 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,20-7,10 (m, 1H), 4,89-4,64 (m, 2H), 4,30-3,97 (m, 6H), 3,83-3,59 (m, 1H), 2,99-2,82 (m, 3H), 2,75-2,56 (m, 3H), 2,45-2,20 (m, 6H), 2,08-2,03 (m, 6H), 1,78 (d, J = 12,4 Гц, 2H), 1,55-1,41 (m, 1H), 1,55-1,41 (m, 10H), 1,30-1,24 (m, 6H), 0,97 (d, J = 6,4 Гц, 7H).

Хімічна формула: C₂₉H₄₃N₅O₆, молекулярна маса: 557,68.

Загальне число піків, що відповідають атому Н, з даних Н ЯМР: 43.

Стадія 7. Одержання (VII), N-(2,6-діоксо-3-піперидил)-5-[3-[ізопропіл(4-піперидилметил)аміно]циклобутокси]піридин-2-карбоксаміду.

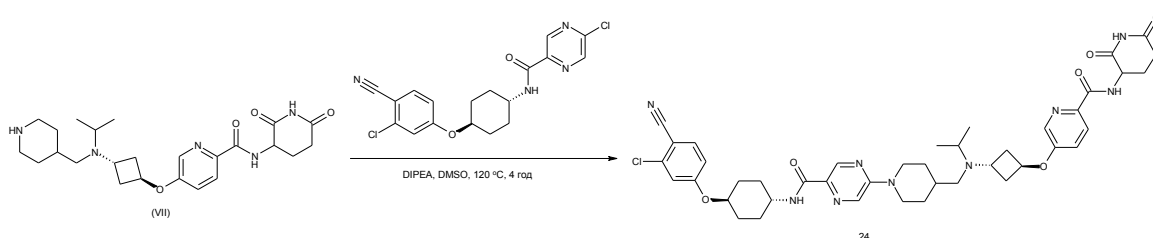


До розчину трет-бутил-4-[[[3-[[6-[(2,6-діоксо-3-піперидил)карбамоїл]-3-піридил]окси]циклобутил]ізопропіламіно]метил]піперидин-1-карбоксилату (160 мг, 0,28 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (5 мл) додавали хлористоводневу кислоту (4 М розчин в діоксані, 3 мл). Реакційну суміш перемішували за 15 °С протягом 1 години. За допомогою LCMS показали, що виявлена необхідна сполука. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску. N-(2,6-Діоксо-3-піперидил)-5-[3-[[ізопропіл(4-піперидилметил)аміно]циклобутоксипіридин-2-карбоксамід (140 мг, неочищена речовина, гідрохлорид) одержували у вигляді сірої твердої речовини.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 458,1 [M+1]⁺.

Хімічна формула: C₂₄H₃₅N₅O₄, молекулярна маса: 457,57.

Стадія 8. Одержання сполуки № 24, N-[4-(3-хлор-4-ціанофенокси)циклогексил]-5-[4-[[[3-[[6-[(2,6-діоксо-3-піперидил)карбамоїл]-3-піридил]окси]циклобутил]ізопропіламіно]метил]-1-піперидил]піразин-2-карбоксаміду.



Розчин N-(2,6-діоксо-3-піперидил)-5-[3-[[ізопропіл(4-піперидилметил)аміно]циклобутоксипіридин-2-карбоксаміду (140 мг, 0,28 ммоль, 1 екв., гідрохлорид), 5-хлор-N-[4-(3-хлор-4-ціанофенокси)циклогексил]піразин-2-карбоксаміду (110 мг, 0,28 ммоль, 1 екв.) і діізопропілетиламіну (109 мг, 0,85 ммоль, 3 екв.) в диметилсульфоксиді (5 мл) перемішували за 120 °С протягом 4 годин. За допомогою LCMS показали, що виявлена необхідна сполука. Реакційну суміш гасили шляхом додавання води (50 мл), екстрагували етилацетатом (50 мл × 3). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (50 мл × 2), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 × 25 × 10 мкм; рухома фаза: [вода (0,225 % FA)-ACN]; В %: від 21 % до 48 %, 10 хв.). N-[4-(3-Хлор-4-ціанофенокси)циклогексил]-5-[4-[[[3-[[6-[(2,6-діоксо-3-піперидил)карбамоїл]-3-піридил]окси]циклобутил]-ізопропіламіно]метил]-1-піперидил]піразин-2-карбоксамід (108 мг, 0,12 ммоль, вихід 43 %, чистота 99 %, форміат) одержували у вигляді брудно-білої твердої речовини.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 812,2 [M+1]⁺.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆)

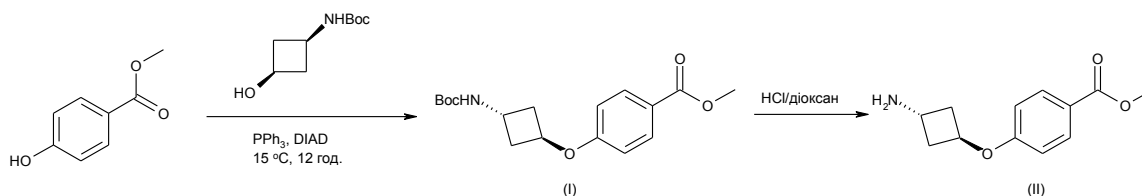
δ: 10,84 (s, 1H), 8,84 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,29-8,21 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,07-7,95 (m, 2H), 7,85 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 4,90-4,68 (m, 2H), 4,59-4,37 (m, 3H), 3,90-3,58 (m, 2H), 3,02-2,85 (m, 3H), 2,84-2,71 (m, 1H), 2,53 (d, J = 2,8 Гц, 2H), 2,44-2,31 (m, 3H), 2,30-1,95 (m, 9H), 1,92-1,79 (m, 4H), 1,73-1,42 (m, 5H), 1,05 (q, J = 10,8 Гц, 2H), 0,92 (d, J = 6,4 Гц, 6H).

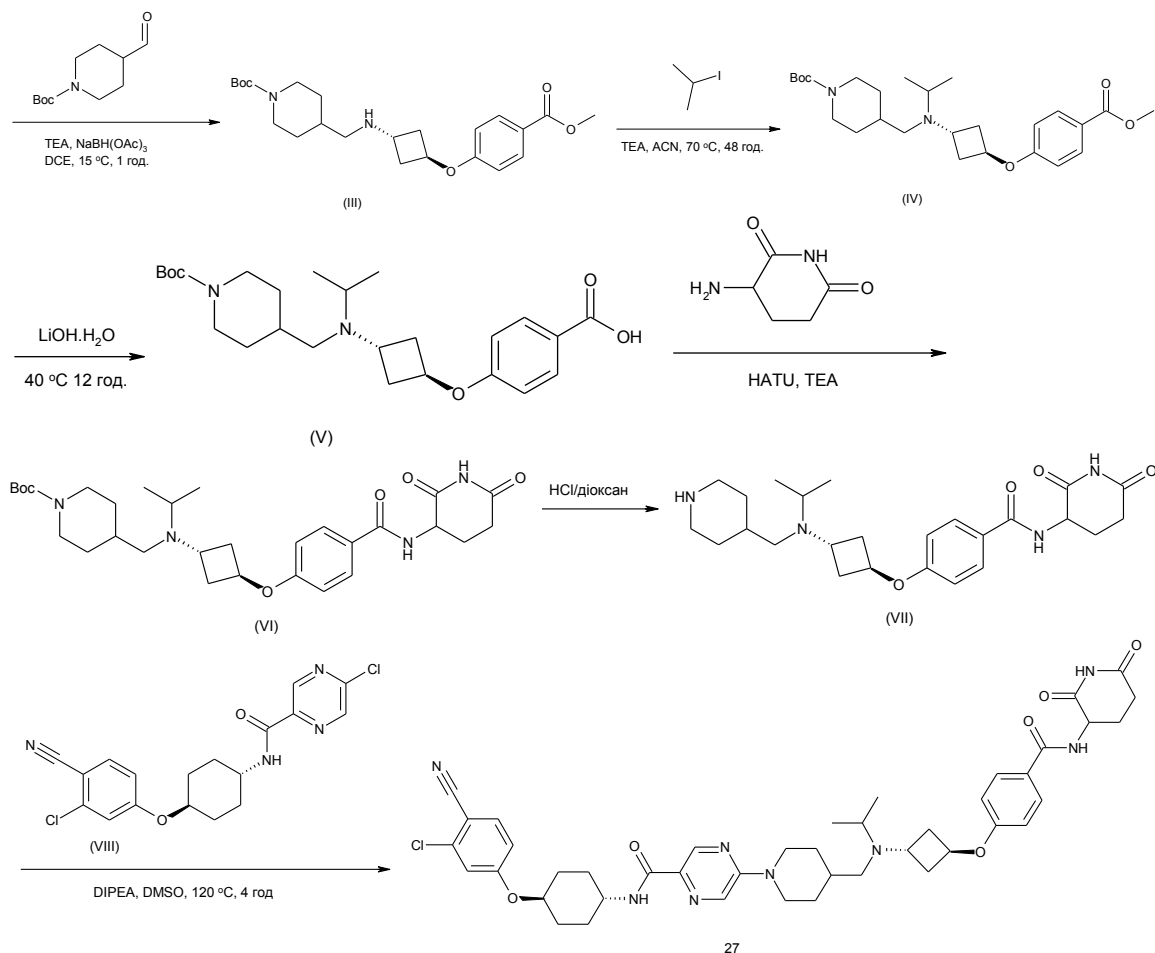
Хімічна формула: C₄₂H₅₀ClN₉O₆, молекулярна маса: 812,36.

Загальне число піків, що відповідають атому Н, з даних Н ЯМР: 51.

Приклад 11. Синтез сполуки 27.

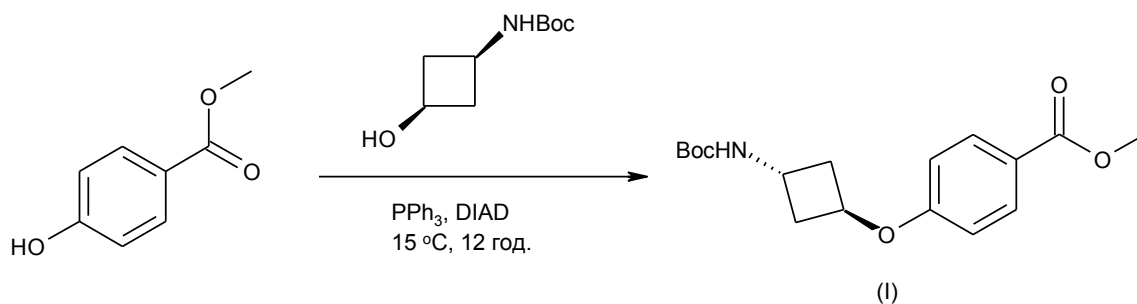
Схема 7. Стилий опис синтезу сполуки 27.





27

Стадія 1. Одержання (I), метил-4-[3-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклобутокси]бензоату.

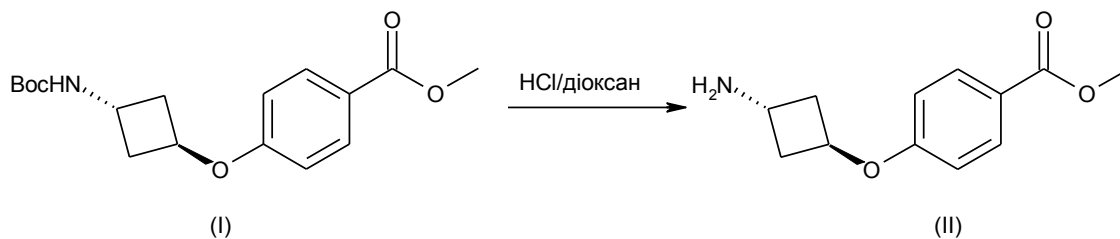


До розчину метил-4-гідроксибензоату (2 г, 13,15 ммоль, 1 екв.) і трет-бутил-N-(3-гідроксициклобутил)карбамату (2,46 г, 13,15 ммоль, 1 екв.) в тетрагідрофурані (150 мл) додавали трифенілфосфін (4,14 г, 15,77 ммоль, 1,2 екв.) і діізопропілазодикарбоксилат (3,19 г, 15,77 ммоль, 3,07 мл, 1,2 екв.) за 0°C . Суміш перемішували за 15°C протягом 12 годин. За допомогою LCMS виявили необхідне значення MS. Воду (100 мл) виливали в суміш і перемішували протягом 1 хвилини. Водну фазу екстрагували етилацетатом (100 мл $\times$ 3). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином (100 мл $\times$ 2), висушували за допомогою безводного сульфату натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. Сполука, що являє собою метил-4-[3-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклобутокси]бензоат (6 г, неочищена речовина), одержували у вигляді жовтого масла.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 266,0 $[\text{M}-56+1]^+$.

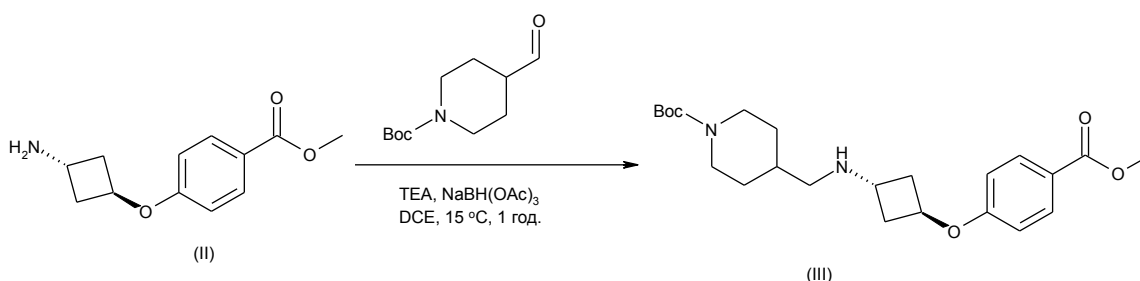
Хімічна формула: $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}$, молекулярна маса: 321,37.

Стадія 2. Одержання (II), метил-4-(3-аміноциклобутокси)бензоату.



До розчину метил-4-[3-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклобутокс]бензоату (6 г, 18,67 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (20 мл) додавали суміш хлористоводневої кислоти/діоксан (4 М, 93 мл, 20 екв.). Суміш перемішували за 20 °С протягом 12 годин. Тонкошарова хроматографія (дихлорметан:метанол = 20:1) указувала на те, що вихідна речовина була повністю витрачена, і утворилась одна нова пляма. Реакційну суміш фільтрували і концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. Сполуку, що являє собою метил-4-(3-аміноциклобутокс)бензоат (2,5 г, 9,70 ммоль, вихід 51 %, гідрохлорид), одержували у вигляді жовтої твердої речовини.

Стадія 3. Одержання (III), трет-бутил-4-[[[3-(4-метоксикарбонілфенокс)циклобутил]аміно]метил]піперидин-1-карбоксилату.

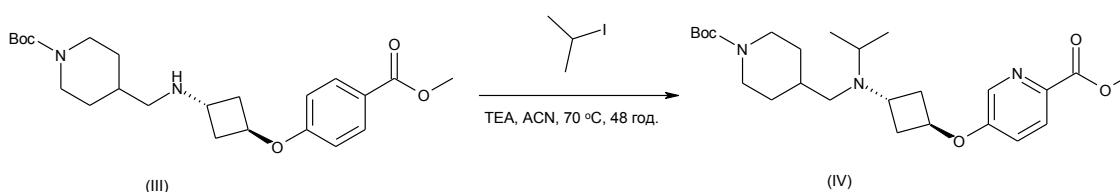


До розчину метил-4-(3-аміноциклобутокс)бензоату (2,5 г, 9,70 ммоль, 1 екв., гідрохлорид) і трет-бутил-4-формілпіперидин-1-карбоксилату (2,07 г, 9,70 ммоль, 1 екв.) в 1,2-дихлоретані (30 мл) додавали триетиламін (1,96 г, 19,40 ммоль, 2 екв.), суміш перемішували за 15 °С протягом 0,5 години. Потім триацетоксиборогідрид натрію (6,17 г, 29,10 ммоль, 3 екв.) додавали до суміші. Суміш перемішували за 15 °С протягом 0,5 години. За допомогою LCMS виявили необхідне значення MS. Воду (100 мл) виливали в суміш і перемішували протягом 1 хвилини. Водну фазу екстрагували дихлорметаном (100 мл × 3). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином (100 мл × 2), висушували за допомогою безводного сульфату натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (петролейний етер:етилацетат = від 30:1 до 10:1, дихлорметан:метанол = 50:1). Сполуку, що являє собою трет-бутил-4-[[[3-(4-метоксикарбонілфенокс)циклобутил]аміно]метил]піперидин-1-карбоксилат (1,6 г, 3,82 ммоль, вихід 39 %), одержували у вигляді білої твердої речовини.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 419,2 [M+1]⁺.

Хімічна формула: C₂₃H₃₄O₅N₂, молекулярна маса: 418,53.

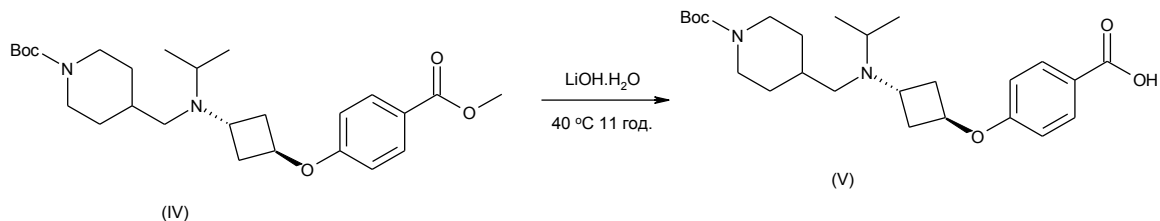
Стадія 4. Одержання (IV), трет-бутил-4-[[ізопропіл-[3-(4-метоксикарбонілфенокс)циклобутил]аміно]метил]піперидин-1-карбоксилату.



До розчину трет-бутил-4-[[[3-(4-метоксикарбонілфенокс)циклобутил]аміно]метил]піперидин-1-карбоксилату (400 мг, 0,95 ммоль, 1 екв.) в ацетонітрилі (5 мл) додавали триетиламін (483 мг, 4,78 ммоль, 5 екв.) і 2-йодпропан (1,62 г, 9,56 ммоль, 10 екв.). Суміш перемішували за 70 °С протягом 72 год. За допомогою тонкошарової хроматографії (петролейний етер:етилацетат = 1:1) показали, що реагент був витрачений повністю, і визначили одну нову велику пляму (R_f = 0,65). Воду (100 мл) виливали в суміш і перемішували протягом 1 хвилини. Водну фазу екстрагували етилацетатом (100 мл × 3). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином (100 мл × 2), висушували за допомогою безводного сульфату натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за

допомогою хроматографії на силікагелі (петролейний етер:етилацетат = від 50:1 до 0:1). Сполуку, що являє собою трет-бутил-4-[[ізопропіл-[3-(4-метоксикарбонілфенокси)циклобутил]аміно]метил]піперидин-1-карбоксилат (325 мг, 0,70 ммоль, вихід 36 %), одержували у вигляді коричневої твердої речовини.

Стадія 5. Одержання (V), 4-[3-[(1-трет-бутоксикарбоніл-4-піперидил)метил-ізопропіламіно]циклобутокси]бензойної кислоти.

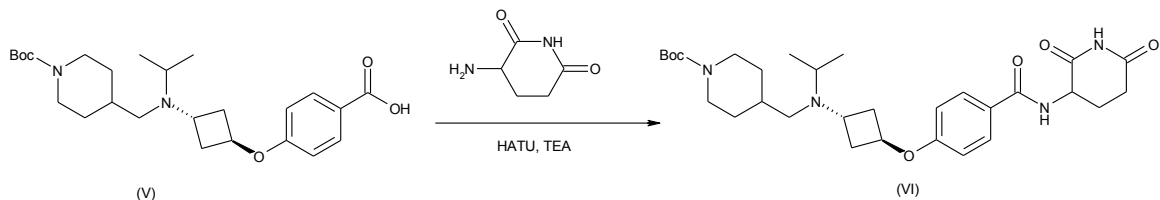


До розчину трет-бутил-4-[[ізопропіл-[3-(4-метоксикарбонілфенокси)циклобутил]аміно]метил]піперидин-1-карбоксилату (650 мг, 1,41 ммоль, 1 екв.) в метанолі (5 мл), тетрагідрофурані (5 мл) і воді (3 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (236 мг, 5,64 ммоль, 4 екв.). Суміш перемішували за 40 °C протягом 1 години. За допомогою LCMS показали, що реагент не був повністю витрачений. Суміш перемішували за 40 °C протягом 10 годин. За допомогою LCMS показували завершення реакції, і можна було визначати необхідне значення MS. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску. Реакційну суміш регулювали до pH 5 за допомогою хлористоводневої кислоти (1 М). Воду (50 мл) виливали в суміш і перемішували протягом 1 хвилини. Водну фазу екстрагували етилацетатом (30 мл × 3). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином (30 мл × 2), висушували за допомогою безводного сульфату натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Сполуку, що являє собою 4-[3-[(1-трет-бутоксикарбоніл-4-піперидил)метил-ізопропіламіно]циклобутокси]бензойну кислоту (500 мг, 1,12 ммоль, вихід 79 %), одержували у вигляді коричневої твердої речовини.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 447,2 [M+1]⁺.

Хімічна формула: C₂₅H₃₈O₅N₂, молекулярна маса: 446,58.

Стадія 6. Одержання (VI), трет-бутил-4-[[[3-[4-[(2,6-діоксо-3-піперидил)карбамоїл]фенокси]циклобутил]-ізопропіламіно]метил]піперидин-1-карбоксилату.

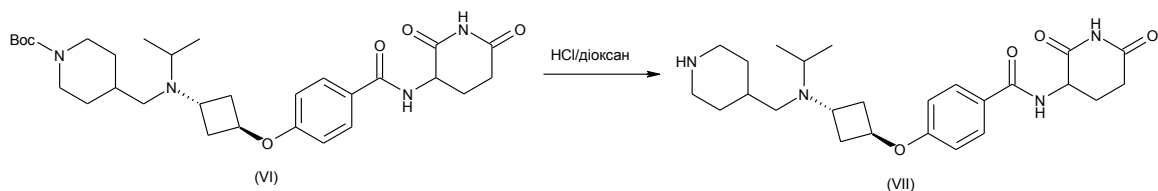


До розчину 4-[3-[(1-трет-бутоксикарбоніл-4-піперидил)метил-ізопропіламіно]циклобутокси]бензойної кислоти (500 мг, 1,12 ммоль, 1 екв.) в N,N-диметилформаміді (5 мл) додавали гексафторфосфат орто-(7-азабензотриазол-1-іл)-n,n,n',n'-тетраметилуронію (638 мг, 1,68 ммоль, 1,5 екв.) і триетиламін (339 мг, 3,36 ммоль, 3 екв.). Потім 3-амінопіперидин-2,6-діон (184 мг, 1,12 ммоль, 1 екв., гідрохлорид) додавали до суміші. Суміш перемішували за 15 °C протягом 1 години. За допомогою LCMS виявили необхідне значення MS. Воду (100 мл) виливали в суміш і перемішували протягом 1 хвилини. Водну фазу екстрагували етилацетатом (50 мл × 3). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином (100 мл × 2), висушували за допомогою безводного сульфату натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою препаративної TLC (дихлорметан:метанол = 10:1). Сполуку, що являє собою трет-бутил-4-[[[3-[4-[(2,6-діоксо-3-піперидил)карбамоїл]фенокси]циклобутил]-ізопропіламіно]метил]піперидин-1-карбоксилат (100 мг, 0,17 ммоль, вихід 16 %), одержували у вигляді жовтого масла.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 557,3 [M+1]⁺

Хімічна формула: C₃₀H₄₄N₄O₆, молекулярна маса: 556,69.

Стадія 7. Одержання (VII), N-(2,6-діоксо-3-піперидил)-4-[3-[ізопропіл(4-піперидилметил)аміно]циклобутокси]бензаміду.

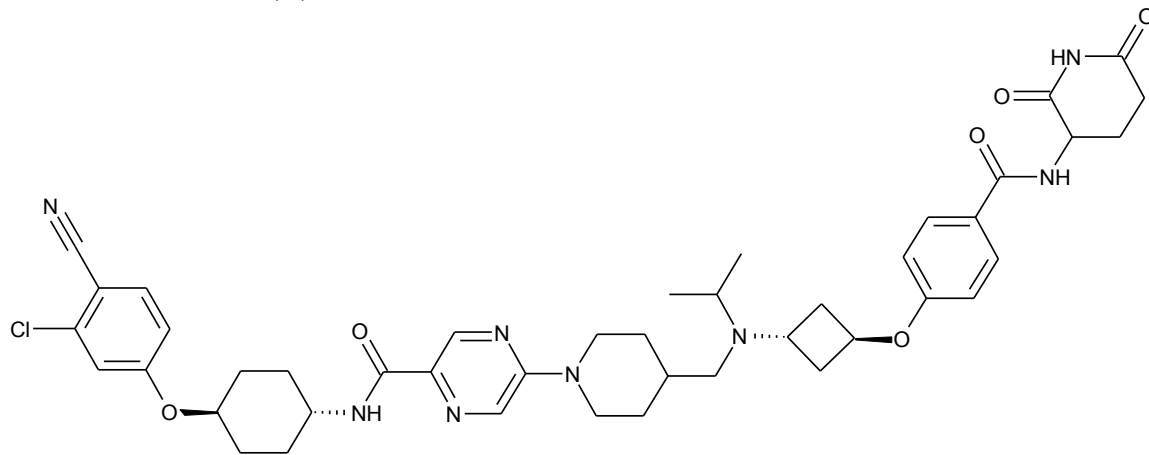
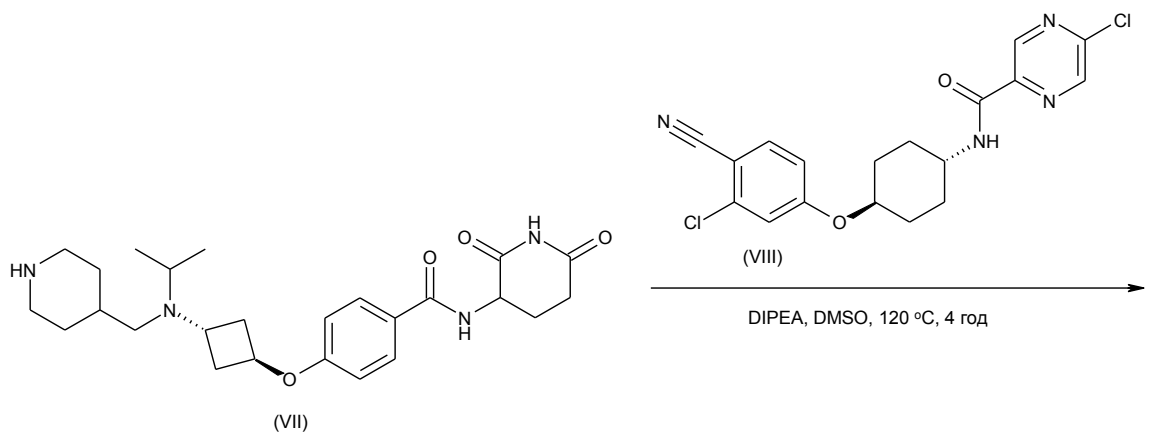


До розчину трет-бутил-4-[[[3-[4-[(2,6-діоксо-3-піперидил)карбамоїл]фенокси]циклобутил]ізопропіламіно]метил]піперидин-1-карбоксилату (100 мг, 0,17 ммоль, 1 екв.) в дихлорметані (2 мл) додавали суміш хлористоводневої кислоти/діоксан (4 М, 4 мл, 89,07 екв.). Суміш перемішували за 15 °С протягом 1 години. За допомогою LCMS виявили необхідне значення MS. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску. Неочищений продукт застосовували на наступній стадії без додаткового очищення. Сполуку, що являє собою N-(2,6-діоксо-3-піперидил)-4-[3-[ізопропіл(4-піперидилметил)аміно]циклобутокс]бензамід (70 мг, 0,14 ммоль, вихід 79 %, гідрохлорид), одержували у вигляді коричневої твердої речовини.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 457,4 [M+1]⁺.

Хімічна формула: C₂₅H₃₆N₄O₄, молекулярна маса: 456,27.

Стадія 8. Одержання сполуки 27, N-[4-(3-хлор-4-ціанофенокси)циклогексил]-6-[4-[[6-[(2,6-діоксо-3-піперидил)карбамоїл]-3-піридил]піперазин-1-іл]метил]-1-піперидилпіридазин-3-карбоксаміду.



27

До розчину N-(2,6-діоксо-3-піперидил)-4-[3-[ізопропіл(4-піперидилметил)аміно]циклобутокс]бензаміду (70 мг, 0,14 ммоль, 1 екв., гідрохлорид) і (VIII), 5-хлор-N-[4-(3-хлор-4-ціанофенокси)циклогексил]піразин-2-карбоксаміду (55 мг, 0,14 ммоль, 1 екв.) в диметилсульфоксиді (2 мл) додавали діізопропілетиламін (110 мг, 0,85 ммоль, 6 екв.). Суміш перемішували за 120 °С протягом 2 годин. За допомогою LCMS виявили необхідне значення MS. Воду (50 мл) виливали в суміш і перемішували протягом 1 хвилини. Водну фазу екстрагували етилацетатом (20 мл × 3). Об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином (20 мл × 2), висушували за допомогою безводного сульфату натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 × 25 × 10 мкм; рухома фаза: [вода (0,225 % FA)-ACN]; В %: від 14 % до 44 %, 10 хв.). Сполука, що являє собою N-[4-(3-хлор-4-

ціанофенокси)циклогексил]-5-[4-[[[3-[4-[(2,6-діоксо-3-піперидил)карбамоїл]фенокси]циклобутил]ізопропіламіно]метил]-1-піперидил]піразин-2-карбоксамід (34,4 мг, 0,03 ммоль, вихід 27 %, чистота 98 %, форміат), одержували у вигляді жовтої твердої речовини.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 811,3 [M+1]⁺.

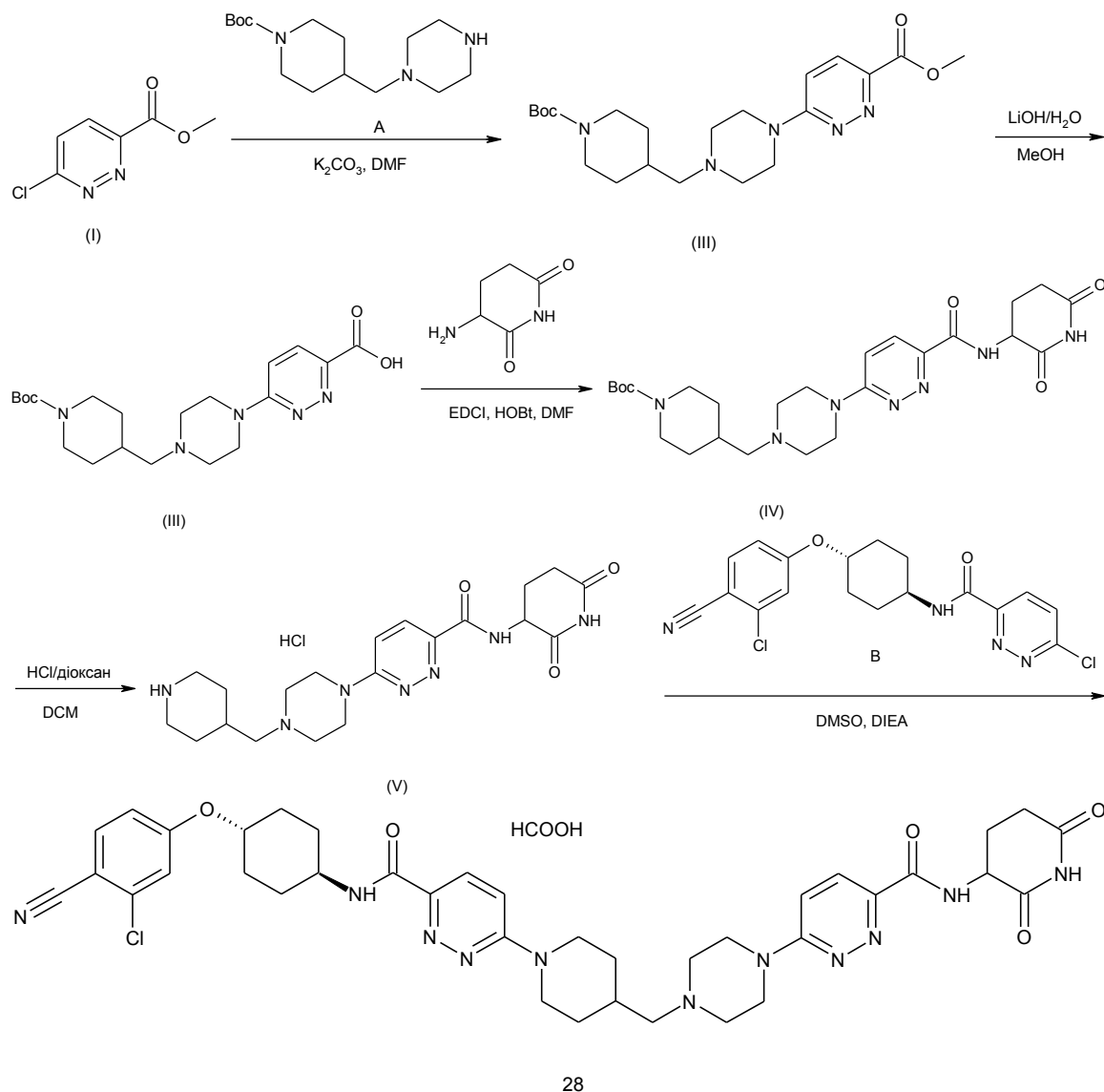
¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆)

δ: 10,82 (s, 1H), 8,62-8,54 (m, 2H), 8,23 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 8,04 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,89-7,75 (m, 3H), 7,36 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,12 (dd, J = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 4,79-4,68 (m, 2H), 4,49 (d, J = 12,4 Гц, 3H), 3,88-3,77 (m, 1H), 3,69-3,67 (m, 1H), 3,01-2,86 (m, 3H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,38 (d, J = 13,8 Гц, 1H), 2,25 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 2,21-2,03 (m, 6H), 1,96 (dd, J = 4,0, 8,8 Гц, 1H), 1,92-1,82 (m, 4H), 1,76-1,41 (m, 5H), 1,13-0,98 (m, 2H), 0,92 (d, J = 6,4 Гц, 6H).

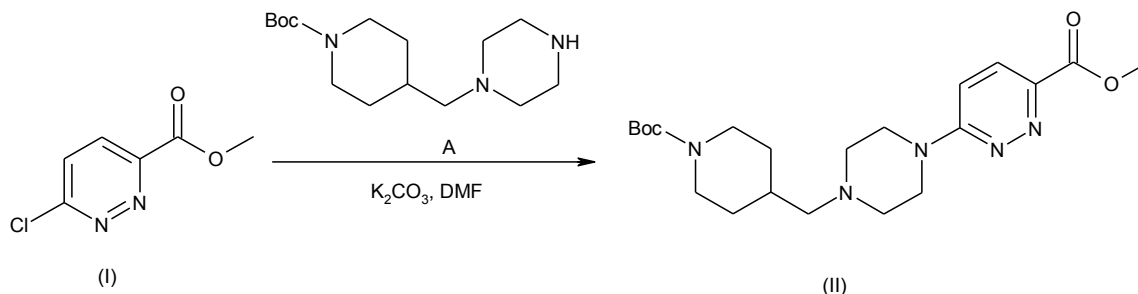
Хімічна формула: C₄₃H₅₁ClO₆N₈, молекулярна маса: 810,36.

Приклад 12. Синтез сполуки 28.

Схема 8. Стислий опис синтезу сполуки 28.



Стадія 1. Одержання (II), метил-6-[4-[(1-трет-бутоксикарбоніл-4-піперидил)метил]піперазин-1-іл]піридазин-3-карбоксилату.



До розчину (I), метил-6-хлорпіридазин-3-карбоксилату (500,00 мг, 2,90 ммоль, 1,00 екв.) в N,N-диметилформаміді (6 мл) додавали карбонат калію (1,00 г, 7,24 ммоль, 2,50 екв.) і трет-бутил-4-(піперазин-1-ілметил)піперидин-1-карбоксилат (A, 903,26 мг, 3,19 ммоль, 1,10 екв.). Суміш перемішували за 80 °C протягом 15 год. За допомогою LCMS виявили необхідне значення MS і що метил-6-хлорпіридазин-3-карбоксилат був витрачений повністю. Суміш розбавляли водою (40 мл) і екстрагували етилацетатом (2 × 30 мл). Об'єднану органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію (20 мл), висушували над сульфатом натрію і концентрували за зниженого тиску з одержанням жовтої твердої речовини. Тверду речовину розчиняли із застосуванням розчину петролейний етер:етилацетат (5:1, 12 мл) і перемішували протягом 0,5 год. Потім розчин суспензії фільтрували і осад на фільтрі висушували під вакуумом з одержанням метил-6-[4-[(1-трет-бутоксикарбоніл-4-піперидил)метил]піперазин-1-іл]піридазин-3-карбоксилату (880,00 мг, 2,10 ммоль, вихід 72 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини, яку застосовували на наступній стадії безпосередньо.

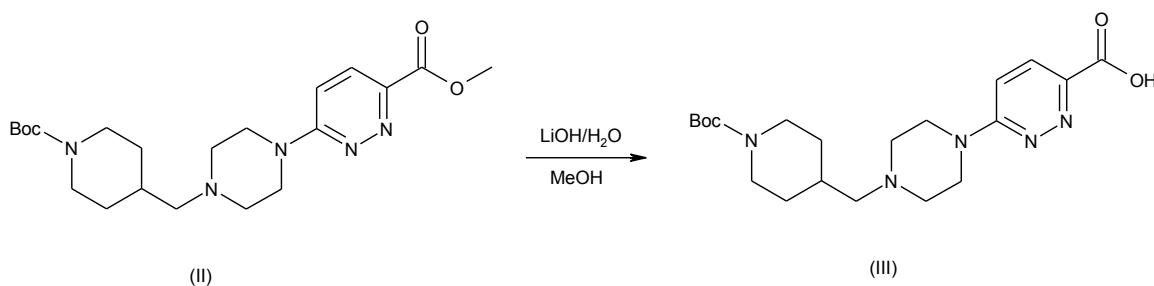
LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 420,2 [M+1]⁺.

¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃)

δ: 7,88 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,04-4,20 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,75-3,84 (m, 4H), 2,71 (t, J = 11,6 Гц, 2H), 2,53 (t, J = 4,8 Гц, 4H), 2,23 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 1,76 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 1,65-1,71 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,04-1,16 (m, 2H).

Хімічна формула: C₂₁H₃₃N₅O₄, молекулярна маса: 419,52.

Стадія 2. Одержання (III), 6-[4-[(1-трет-бутоксикарбоніл-4-піперидил)метил]піперазин-1-іл]піридазин-3-карбонової кислоти.



До розчину метил-6-[4-[(1-трет-бутоксикарбоніл-4-піперидил)метил]піперазин-1-іл]піридазин-3-карбоксилату (880,00 мг, 2,10 ммоль, 1,00 екв.) в метанолі (10 мл) і воді (3 мл) додавали гідроксид літію (264,07 мг, 6,29 ммоль, 3,00 екв.) за 15 °C. Суміш перемішували за 15 °C протягом 2,5 год. За допомогою LCMS (EW10815-22-P1A) виявили необхідне значення MS і що метил-6-[4-[(1-трет-бутоксикарбоніл-4-піперидил)метил]піперазин-1-іл]піридазин-3-карбоксилат був витрачений повністю. Суміш концентрували під вакуумом з одержанням жовтої твердої речовини. Тверду речовину розчиняли із застосуванням води (10 мл) і регулювали pH до 3 за допомогою розчину хлористоводневої кислоти (1 M). Потім розчин суспензії фільтрували. Осад на фільтрі висушували під вакуумом з одержанням 6-[4-[(1-трет-бутоксикарбоніл-4-піперидил)метил]піперазин-1-іл]піридазин-3-карбонової кислоти (760,00 мг, 1,87 ммоль, вихід 89 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини, яку застосовували на наступній стадії безпосередньо.

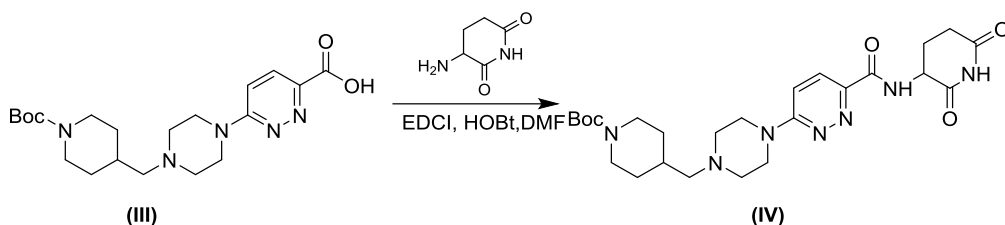
LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 406,1 [M+1]⁺.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆)

δ: 11,30 (br s, 1H), 7,92 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,57 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 3,91 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 3,75 (t, J = 12,0 Гц, 2H), 3,60 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 3,10 (s, 2H), 3,01 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 2,70-2,87 (m, 2H), 2,04 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 1,87 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,00-1,15 (m, 2H).

Хімічна формула: C₂₀H₃₁N₅O₄, молекулярна маса: 405,49.

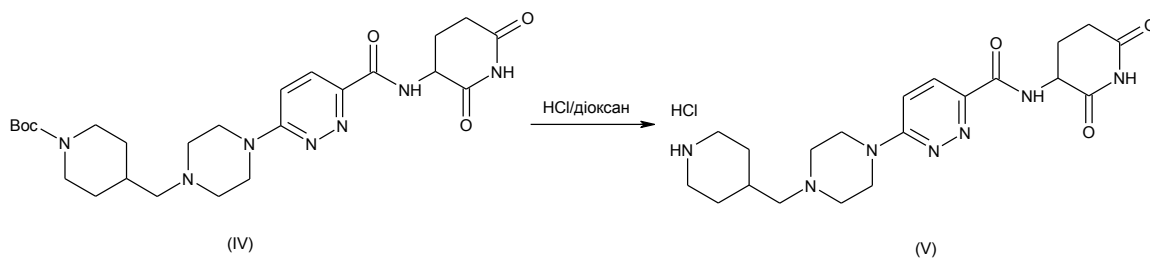
Стадія 3. Одержання (IV), трет-бутил-4-[[4-[6-[(2,6-діоксо-3-піперидил)карбамоїл]піридазин-3-іл]піперазин-1-іл]метил]піперидин-1-карбоксилату.



До розчину 6-[4-[(1-трет-бутоксикарбоніл-4-піперидил)метил]піперазин-1-іл]піридазин-3-карбонової кислоти (200,00 мг, 493,23 мкмоль, 1,00 екв.) в N,N-диметилформаміді (3 мл) додавали гідроксибензотриазол (86,64 мг, 641,20 мкмоль, 1,30 екв.), гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїміду (122,92 мг, 641,20 мкмоль, 1,30 екв.), діізопропілетиламін (254,99 мг, 1,97 ммоль, 343,65 мкл, 4,00 екв.), гідрохлорид 3-амінопіперидин-2,6-діону (97,42 мг, 591,88 мкмоль, 1,20 екв.) за 15 °С. Суміш перемішували за 15 °С протягом 16 год. За допомогою LCMS (EW10815-25-P1C2) показали завершення реакції. Суміш розбавляли водою (10 мл) і екстрагували етилацетатом (2 × 5 мл). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином (10 мл), висушували над сульфатом натрію і концентрували під вакуумом з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою препаративної тонкошарової хроматографії (дихлорметан:метанол = 10:1) з одержанням трет-бутил-4-[[4-[6-[(2,6-діоксо-3-піперидил)карбамоїл]піридазин-3-іл]піперазин-1-іл]метил]піперидин-1-карбоксилату (200,00 мг, 387,89 мкмоль, вихід 79 %) у вигляді світло-жовтого масла.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 516,3 [M+1]⁺.

Стадія 4. Одержання (V), N-(2,6-діоксо-3-піперидил)-6-[4-(4-піперидилметил)піперазин-1-іл]піридазин-3-карбоксаміду.



До розчину трет-бутил-4-[[4-[6-[(2,6-діоксо-3-піперидил)карбамоїл]піридазин-3-іл]піперазин-1-іл]метил]піперидин-1-карбоксилату (200,00 мг, 387,89 мкмоль, 1,00 екв.) в дихлорметані (2 мл) додавали суміш гідрохлорид/діоксан (4 М, 2 мл, 20,62 екв.) за 15 °С. Суміш перемішували за 15 °С протягом 2 год. За допомогою тонкошарової хроматографії (дихлорметан:метанол = 10:1) показали, що трет-бутил-4-[[4-[6-[(2,6-діоксо-3-піперидил)карбамоїл]піридазин-3-іл]піперазин-1-іл]метил]піперидин-1-карбоксилат був витрачений повністю і виявили основну точку. Суміш концентрували під вакуумом з одержанням N-(2,6-діоксо-3-піперидил)-6-[4-(4-піперидилметил)піперазин-1-іл]піридазин-3-карбоксаміду (160,00 мг, 354,02 мкмоль, вихід 91 %, гідрохлоридна сіль) у вигляді світло-жовтої твердої речовини, яку підтверджували за допомогою LCMS (EW10815-27-P1C2) і ЯМР.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 434,3 [M+19]⁺.

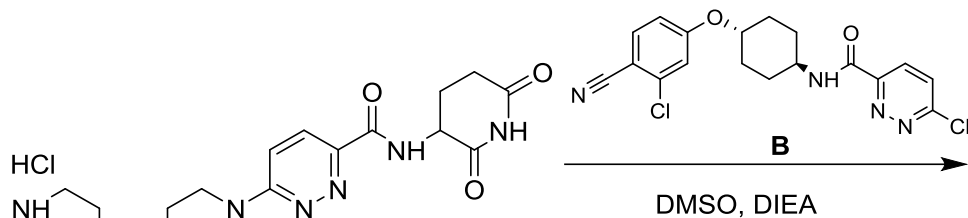
¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆)

δ: 11,40 (br s, 1H), 10,86 (s, 1H), 9,16 (br d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,86-9,08 (m, 1H), 7,97 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,81-4,87 (m, 2H), 4,58 (d, J = 13,6 Гц, 2H), 3,75 (t, J = 12,4 Гц, 2H), 3,64 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 3,25 (d, J = 12,4 Гц, 2H), 3,02-3,18 (m, 4H), 2,76-2,87 (m, 3H), 2,14-2,29 (m, 2H), 1,94-2,09 (m, 3H), 1,40-1,55 (m, 2H).

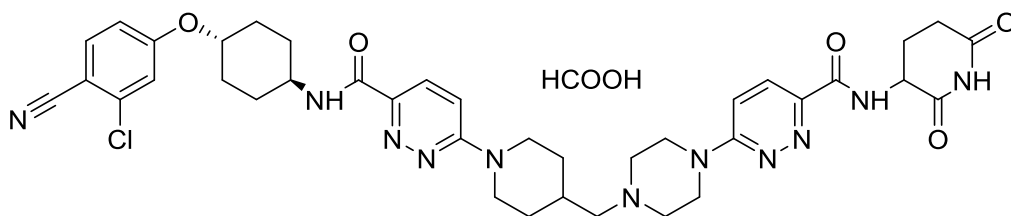
Хімічна формула: C₂₀H₂₉N₇O₃, молекулярна маса: 415,19.

Загальне число піків, що відповідають атому Н, з даних ¹H ЯМР: 30.

Стадія 5. Одержання сполуки 28, N-[4-(3-хлор-4-ціанофенокси)циклогексил]-6-[4-[[4-[6-[(2,6-діоксо-3-піперидил)карбамоїл]піридазин-3-іл]піперазин-1-іл]метил]-1-піперидил]піридазин-3-карбоксаміду.



(V)



28

До розчину N-(2,6-діоксо-3-піперидил)-6-[4-(4-піперидилметил)піперазин-1-іл]піридазин-3-карбоксаміду (100,00 мг, 221,26 мкмоль, 1,00 екв., гідрохлоридна сіль) в диметилсульфоксиді (2 мл) додавали діізопропілетиламін (114,39 мг, 885,06 мкмоль, 154,16 мкл, 4,00 екв.) і 6-хлор-N-[4-(3-хлор-4-ціанофенокси)циклогексил]піридазин-3-карбоксамід (B, 100,00 мг, 255,59 мкмоль, 1,16 екв.) за 100 °C. Суміш перемішували за 100 °C протягом 16 год. За допомогою LCMS показували завершення реакції. Суміш фільтрували. Фільтрат очищали за допомогою препаративної HPLC (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 × 25 × 10 мкм; рухома фаза: [вода (0,225 % FA)-ACN]; B %: від 18 % до 48 %, 10 хв.) з одержанням N-[4-(3-хлор-4-ціанофенокси)циклогексил]-6-[4-[[4-[6-[(2,6-діоксо-3-піперидил)карбамоїл]піридазин-3-іл]піперазин-1-іл]метил]-1-піперидил]піридазин-3-карбоксаміду (25,70 мг, 31,17 мкмоль, вихід 14 %, чистота 99 %, форміат) у вигляді коричневої твердої речовини, яку підтверджували за допомогою ¹H ЯМР і QC-LCMS.

QC-LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 770,2 [M+1]⁺.

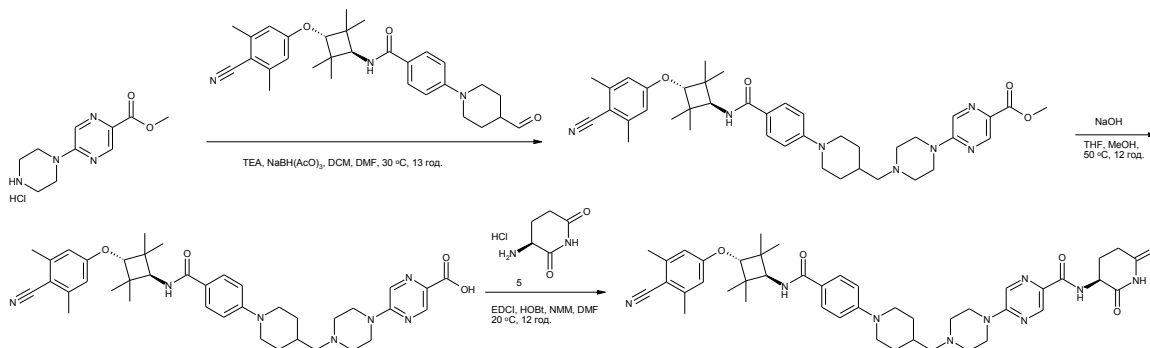
¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆)

δ: 10,83 (br s, 1H), 9,08 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,56 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 9,6, 4,0 Гц, 2H), 7,80 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,31-7,39 (m, 3H), 7,13 (dd, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 4,71-4,89 (m, 1H), 4,45-4,59 (m, 3H), 3,80-3,92 (m, 1H), 3,69-3,76 (m, 4H), 3,44-3,58 (m, 4H), 2,97-3,10 (m, 2H), 2,73-2,86 (m, 1H), 2,53-2,58 (m, 1H), 2,18-2,25 (m, 3H), 2,11 (d, J = 9,6 Гц, 2H), 1,97-2,04 (m, 1H), 1,83-1,96 (m, 5H), 1,58-1,69 (m, 2H), 1,46-1,58 (m, 2H), 1,07-1,21 (m, 2H).

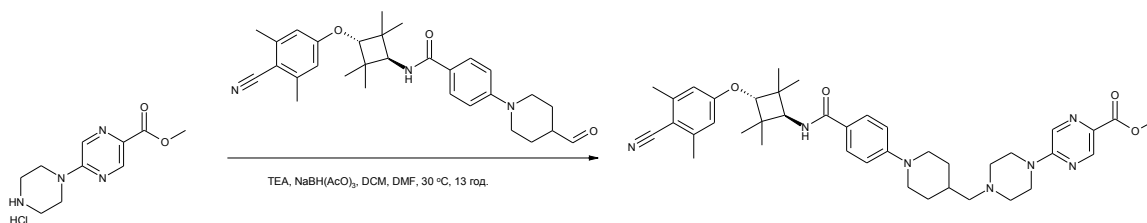
Хімічна формула: C₃₈H₄₄ClN₁₁O₅, молекулярна маса: 770,28.

Приклад 13. Синтез 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]-N-[(3S)-2,6-діоксо-3-піперидил]піридазин-2-карбоксаміду (сполуки 33).

Схема 8. Стислий опис синтезу сполуки 33



Стадія 1. Одержання метил-5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоїл)феніл)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-іл)піразин-2-карбоксилату.

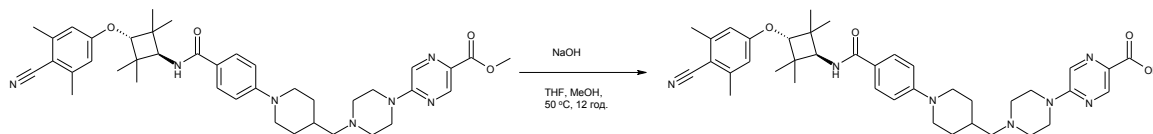


До розчину метил-5-піперазин-1-ілпіразин-2-карбоксилату (159 мг, 0,61 ммоль, 1,00 екв., хлористоводнева кислота) в дихлорметані (2 мл) і диметилформаміді (1 мл) додавали триетиламін (62 мг, 0,61 ммоль, 1,00 екв.), оцтову кислоту (36 мг, 0,615 ммоль, 1,00 екв.) і N-[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-4-(4-форміл-1-піперидил)бензамід (300 мг, 0,61 ммоль, 1,00 екв.). Суміш перемішували за 30 °C протягом 12 год. Потім до суміші додавали ацетат борогідриду натрію (260 мг, 1,23 ммоль, 2,00 екв.). Суміш перемішували за 30 °C протягом 1 год. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. До реакційної суміші додавали воду (50 мл) і екстрагували дихлорметаном (30 мл × 3). Органічний шар висушували над сульфатом натрію і концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC (колонка: Waters Xbridge C18 150 × 50 мм × 10 мкм; рухома фаза: [вода (0,05 % гідроксид амонію об./об.)-ACN]; В %: від 58 % до 88 %, 11,5 хв.) з одержанням метил-5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]піразин-2-карбоксилату (300 мг, 0,43 ммоль, вихід 70 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

MS (ESI) маса/заряд: 694,4 [M+1]⁺.

Хімічна формула: C₄₀H₅₁N₇O₄, молекулярна маса: 693,88.

Стадія 2. Одержання 5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоїл)феніл)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-іл)піразин-2-карбонової кислоти.



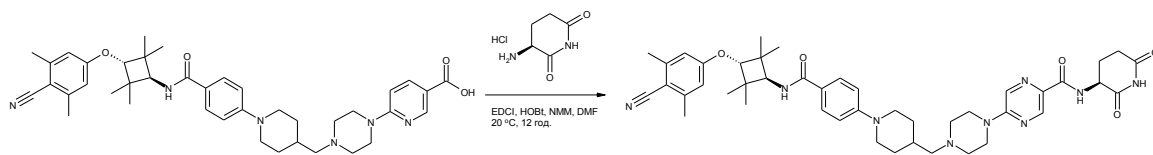
До розчину метил-5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]піразин-2-карбоксилату (300 мг, 0,43 ммоль, 1,00 екв.) в тетрагідрофурани (5 мл), метанолі (5 мл) і воді (5 мл) додавали гідроксид натрію (138 мг, 3,46 ммоль, 8,00 екв.). Суміш перемішували за 50 °C протягом 12 год. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. Суміш регулювали за допомогою розбавленої хлористоводневої кислоти (4 М) до pH = 5 і фільтрували з одержанням білої твердої речовини. Білу тверду речовину додатково очищали за допомогою препаративної HPLC (колонка: Waters Xbridge C18 150 × 50 мм × 10 мкм; рухома фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В %: від 33 % до 63 %, 11,5 хв.) з одержанням

5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]піразин-2-карбонової кислоти (200 мг, 0,27 ммоль, вихід 64 %, хлористоводнева кислота) у вигляді білої твердої речовини.

MS (ESI) маса/заряд: 678,4 [M-1]⁺.

Хімічна формула: C₃₉H₄₉N₇O₄, молекулярна маса: 679,85.

Стадія 3. Одержання 5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоїл)феніл)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл)піразин-2-карбоксаміду, сполуки 33.



До розчину 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]піразин-2-карбонової

кислоти (100 мг, 0,14 ммоль, 1,00 екв., хлористоводнева кислота) в диметилформаміді (2 мл) додавали 4-метилморфолін (74 мг, 0,73 ммоль, 5,00 екв.), гідроксибензотриазол (23 мг, 0,17 ммоль, 1,20 екв.), гідрохлорид 3-(етилімінометиленаміно)-N,N-диметилпропан-1-аміну (33 мг, 0,17 ммоль, 1,20 екв.) і (3S)-3-амінопіперидин-2,6-діон (36 мг, 0,22 ммоль, 1,50 екв., хлористоводнева кислота). Суміш перемішували за 20 °С протягом 12 год. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. До суміші додавали дихлорметан (20 мл) і воду (20 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (20 мл × 3). Органічний шар висушували над сульфатом натрію і концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC (колонка: Shim-pack C18 150 × 25 × 10 мкм; рухома фаза: [вода (0,225 % FA)-ACN]; В %: від 25 % до 55 %, 10 хв.) з одержанням 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]-N-[(3S)-2,6-діоксо-3-піперидил]піразин-2-карбоксаміду (52,7 мг, 62,41 мкмоль, вихід 42,43 %, чистота 99 %, форміатна сіль) у вигляді білої твердої речовини.

MS (ESI) маса/заряд: 790,5 [M+1]⁺.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆)

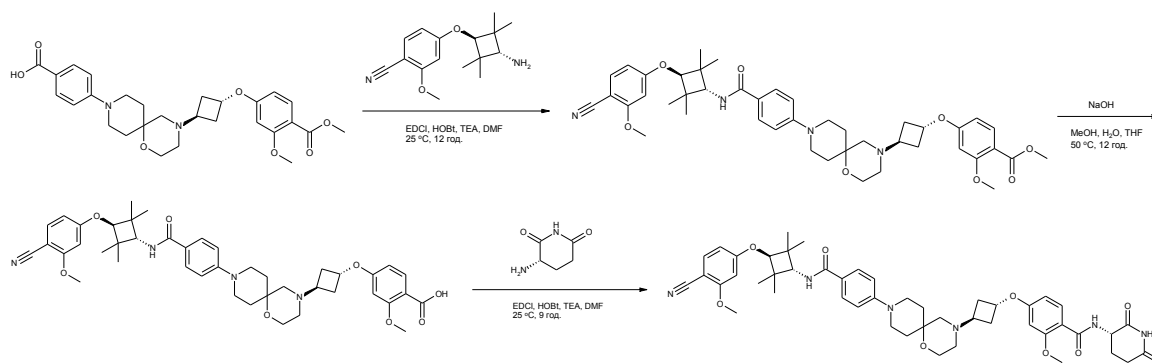
δ: 10,86 (s, 1H), 8,70-8,59 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,49 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 6,74 (s, 2H), 4,81-4,68 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,04 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,87 (br d, J = 13,2 Гц, 2H), 3,73 (br s, 5H), 2,87-2,73 (m, 3H), 2,56-2,53 (m, 4H), 2,44 (s, 6H), 2,25-2,17 (m, 3H), 1,99 (br d, J = 12,4 Гц, 1H), 1,83 (br d, J = 11,6 Гц, 3H), 1,23 (s, 8H), 1,13 (s, 6H).

Хімічна формула: C₄₄H₅₅N₉O₅, молекулярна маса: 789,96.

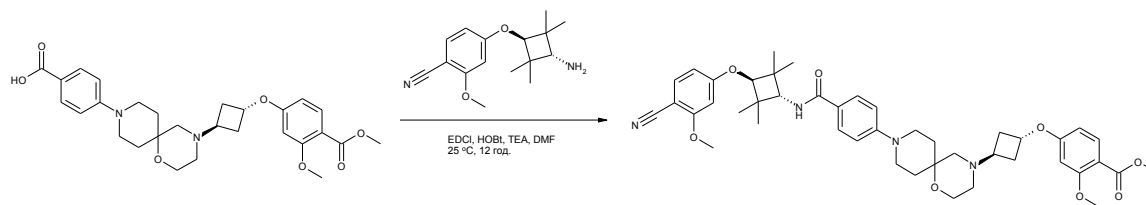
Загальне число піків, що відповідають атому Н, з даних Н ЯМР: 55.

Приклад 14. Синтез 4-[3-[9-[4-[[3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл]циклобутокс]-N-[(3S)-2,6-діоксо-3-піперидил]-2-метоксибензаміду (сполуки 34).

Схема 9. Стислий опис синтезу сполуки 34



Стадія 1. Одержання метил-4-[3-[9-[4-[[3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл]циклобутокс]-2-метоксибензоату.



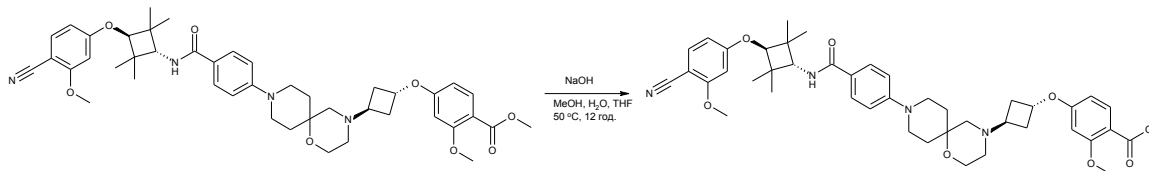
До суміші 4-[4-[3-(3-метокси-4-метоксикарбонілфенокси)циклобутил]-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл]бензойної кислоти (250 мг, 0,49 ммоль, 1,00 екв.) і триетиламіну (248 мг, 2,45 ммоль, 0,34 мл, 5,00 екв.) в N,N-диметилформаміді (4 мл) додавали гідрохлорид 3-(етилімінометиленаміно)-N,N-диметилпропан-1-аміну (113 мг, 0,59 ммоль, 1,20 екв.), гідроксибензотриазол (79 мг, 0,59 ммоль, 1,20 екв.) і 4-(3-аміно-2,2,4,4-тетраметилциклобутокс)-2-метоксибензонітрil (134. мг, 0,49 ммоль, 1,00 екв., хлористоводнева кислота). Суміш перемішували за 25 °С протягом 12 год. За допомогою LCMS показали завершення реакції. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат безпосередньо очищали за допомогою препаративної HPLC (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 40 мм × 15 мкм, умова: вода (0,225 % FA)-ACN) з одержанням метил-4-[3-[9-[4-[[3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл]циклобутокс]-2-метоксибензоату (180 мг, 0,23 ммоль, вихід 48 %) у

вигляді світло-жовтої твердої речовини.

MS (ESI) маса/заряд: 767,6 [M+1]⁺.

Хімічна формула: C₄₄H₅₄N₄O₈, молекулярна маса: 766,92.

Стадія 2. Одержання 4-[3-[9-[4-[[3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл]циклобутокси]-2-метоксибензойної кислоти.

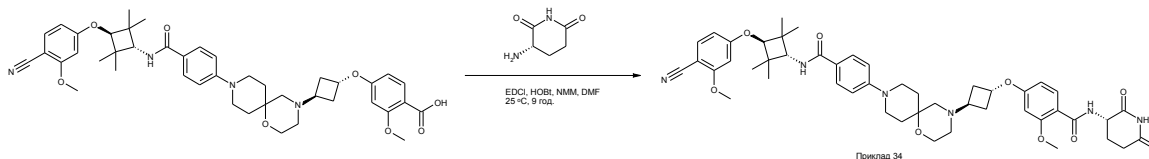


До суміші метил-4-[3-[9-[4-[[3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл]циклобутокси]-2-метоксибензоату (180 мг, 0,23 ммоль, 1,00 екв.) в метанолі (2 мл), воді (2 мл) і тетрагідрофурані (2 мл) додавали гідроксид натрію (47 мг, 1,17 ммоль, 5,00 екв.). Суміш перемішували за 50 °C протягом 12 год. За допомогою LCMS показали завершення реакції. Потім реакційну суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок регулювали до pH = 6 за допомогою хлористоводневої кислоти (1 М). Потім суміш фільтрували. Осад на фільтрі висушували за зниженого тиску з одержанням 4-[3-[9-[4-[[3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл]циклобутокси]-2-метоксибензойної кислоти (160 мг, 0,21 ммоль, вихід 91 %) у вигляді білої твердої речовини.

MS (ESI) маса/заряд: 753,2 [M+1]⁺.

Хімічна формула: C₄₃H₅₂N₄O₈, молекулярна маса: 752,89.

Стадія 3. Одержання 4-[3-[9-[4-[[3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл]циклобутокси]-N-[(3S)-2,6-діоксо-3-піперидил]-2-метоксибензаміду, сполуки 34.



Приклад 34

До розчину 4-[3-[9-[4-[[3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл]циклобутокси]-2-метоксибензойної кислоти (160 мг, 0,21 ммоль, 1,00 екв.) в N,N-диметилформаміді (4 мл) додавали 4-метилморфолін (107 мг, 1,06 ммоль, 0,12 мл, 5,00 екв.), гідроксибензотриазол (34 мг, 0,26 ммоль, 1,20 екв.), гідрохлорид 3-(етилімінометиленаміно)-N,N-диметилпропан-1-аміну (49 мг, 0,26 ммоль, 1,20 екв.) і (3S)-3-амінопіперидин-2,6-діон (70 мг, 0,43 ммоль, 2 екв., хлористоводнева кислота). Суміш перемішували за 25 °C протягом 9 год. За допомогою LCMS показали завершення реакції. Реакційну суміш фільтрували. Фільтрат безпосередньо очищали за допомогою препаративної HPLC (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 40 мм × 15 мкм, умова: вода (0,225 %FA)-ACN) з одержанням 4-[3-[9-[4-[[3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл]циклобутокси]-N-[(3S)-2,6-діоксо-3-піперидил]-2-метоксибензаміду (130,0 мг, 0,15 ммоль, вихід 70 %, чистота 99 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

MS (ESI) маса/заряд: 863,3 [M+1]⁺.

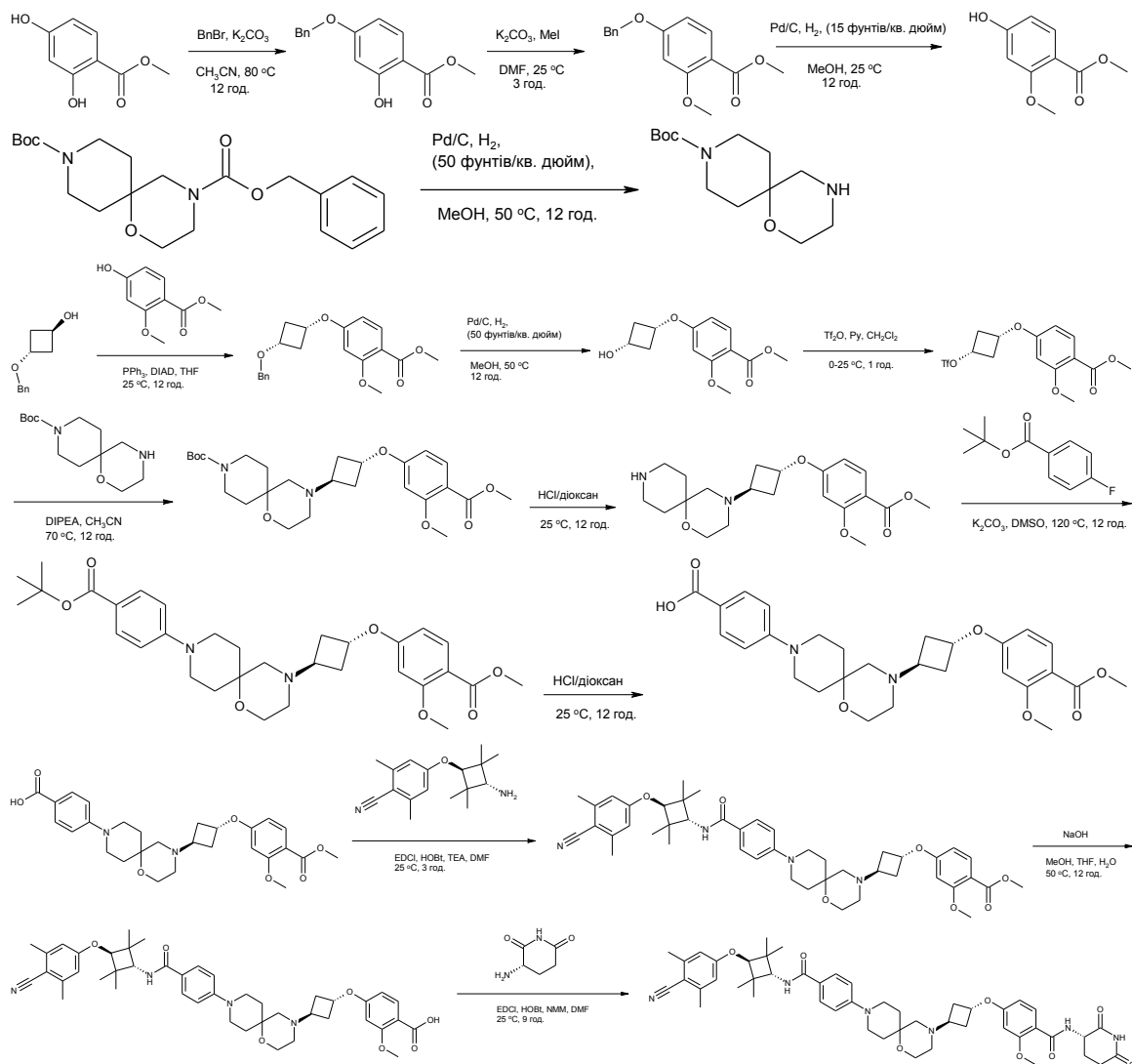
¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆)

δ: 10,88 (s, 1H), 8,48 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 7,65 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 6,64 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,57-6,49 (m, 3H), 4,92-4,80 (m, 1H), 4,76-4,67 (m, 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 4,09-4,02 (m, 1H), 3,91 (s, 6H), 3,72-3,66 (m, 2H), 3,55-3,47 (m, 2H), 3,22-3,10 (m, 3H), 2,95-2,70 (m, 3H), 2,43-2,37 (m, 2H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,21-2,07 (m, 6H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,23 (s, 6H), 1,15 (s, 6H).

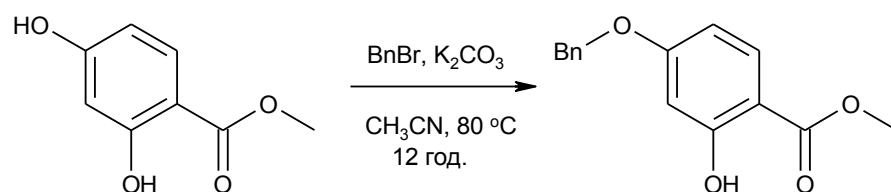
Хімічна формула: C₄₈H₅₈N₆O₉, молекулярна маса: 863,01.

Приклад 15. Синтез 4-[3-[9-[4-[[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл]циклобутокси]-N-[(3S)-2,6-діоксо-3-піперидил]-2-метоксибензаміду (сполуки 35).

Схема 10. Стислий опис синтезу сполуки 35



Стадія 1. Одержання метил-4-бензилокси-2-гідроксибензоату.



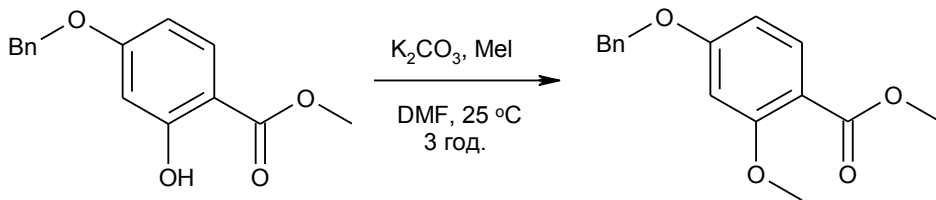
До розчину метил-2,4-дигідроксибензоату (1,00 г, 5,95 ммоль, 1,00 екв.) і карбонату калію (1,64 г, 11,89 ммоль, 2,00 екв.) в ацетонітрилі (20 мл) додавали бензилбромід (1,02 г, 5,95 ммоль, 0,7 мл, 1,00 екв.). Суміш перемішували за 80°C протягом 12 год. в атмосфері азоту. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. Суміш фільтрували. Фільтрат концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Неочищений продукт розтирали у порошок із сумішшю (петролейний етер:етилацетат = 25:1, 20 мл) за 25°C протягом 0,5 год. Суміш фільтрували. Осад на фільтрі збирали і висушували за зниженого тиску з одержанням метил-4-бензилокси-2-гідроксибензоату (1,00 г, 3,87 ммоль, вихід 65 %) у вигляді білої твердої речовини, яку застосовували на наступній стадії безпосередньо.

MS (ESI) маса/заряд: 259,1 $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР: (400 МГц, CDCl_3) δ = 10,98 (brs, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,50-7,34 (m, 5H), 6,59-6,52 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,94 (s, 3H).

Хімічна формула: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4$, молекулярна маса: 258,27.

Стадія 2. Одержання метил-4-бензилокси-2-метоксибензоату.



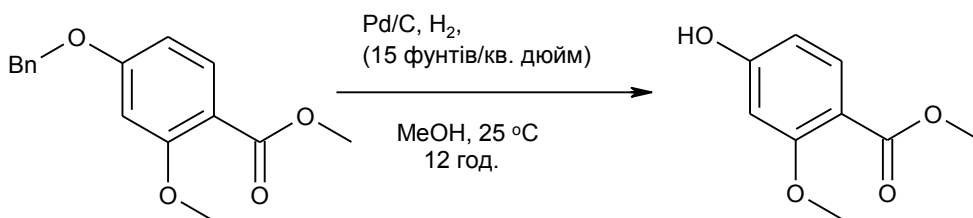
До суміші метил-4-бензилокси-2-гідроксибензоату (1,00 г, 3,87 ммоль, 1,00 екв.) і карбонату калію (1,61 г, 11,62 ммоль, 3,00 екв.) в N,N-диметилформаміді (10 мл) додавали метилйодид (1,28 г, 9,02 ммоль, 0,56 мл, 2,33 екв.) за 25 °С. Суміш перемішували за 25 °С протягом 3 год. За допомогою LCMS показали завершення реакції. Суміш розбавляли етилацетатом (50 мл × 3) і промивали водою (50 мл). Органічні шари об'єднували, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували за зниженого тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт розтирали у порошок із сумішшю (петролейний етер:етилацетат = 10:1, 20 мл) за 25 °С протягом 0,5 год. Суміш фільтрували. Осад на фільтрі збирали і висушували за зниженого тиску з одержанням метил-4-бензилокси-2-метоксибензоату (0,80 г, 2,94 ммоль, вихід 76 %) у вигляді білої твердої речовини.

MS (ESI) маса/заряд: 273,1 [M+1]⁺.

¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,88 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 7,50-7,33 (m, 5H), 6,61-6,50 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,87-3,82 (m, 6H).

Хімічна формула: C₁₆H₁₆O₄, молекулярна маса: 272,30

Стадія 3. Одержання метил-4-гідрокси-2-метоксибензоату.

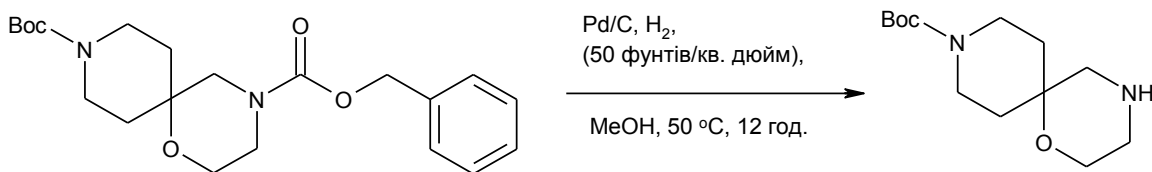


До розчину метил-4-бензилокси-2-метоксибензоату (0,80 г, 2,94 ммоль, 1,00 екв.) в метанолі (10 мл) додавали паладій на вугіллі (10 %, 0,30 г) в атмосфері азоту. Суспензію дегазували і продували воднем 3 рази. Суміш перемішували в атмосфері водню (15 фунтів/кв. дюйм) за 25 °С протягом 12 год. За допомогою тонкошарової хроматографії (петролейний етер:етилацетат = 3:1) показували завершення реакції. Суміш фільтрували. Фільтрат концентрували за зниженого тиску з одержанням метил-4-гідрокси-2-метоксибензоату (0,51 г, 2,82 ммоль, вихід 96 %) у вигляді білої твердої речовини, яку безпосередньо застосовували на наступній стадії.

Хімічна формула: C₉H₁₀O₄, молекулярна маса: 182,17.

¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,81 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,52-6,48 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).

Стадія 4. Одержання трет-бутил-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-карбоксилату.

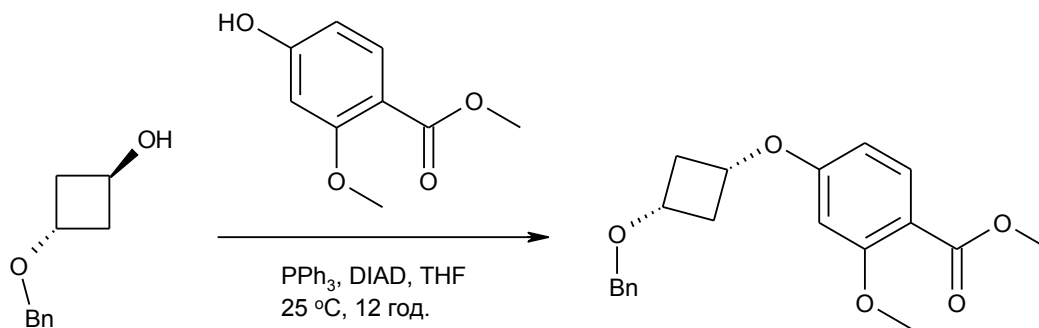


До суміші 4-бензил-9-трет-бутил-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4,9-дикарбоксилату (2,00 г, 5,12 ммоль, 1,00 екв.) в метанолі (100 мл) додавали паладій на вугіллі (0,40 г, чистота 10 %) в атмосфері азоту. Суспензію дегазували і продували воднем 3 рази. Суміш перемішували в атмосфері водню (50 фунтів/кв. дюйм) за 50 °С протягом 12 год. За допомогою тонкошарової хроматографії (петролейний етер:етилацетат = 3:1) показали, що реакція завершилась. Потім реакційну суміш фільтрували. Фільтрат концентрували за зниженого тиску з одержанням трет-бутил-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-карбоксилату (1,10 г, 4,29 ммоль, вихід 84 %) у вигляді світло-жовтого масла, який застосовували безпосередньо на наступній стадії.

Хімічна формула: C₁₃H₂₄N₂O₃, молекулярна маса: 256,34.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 3,62-3,40 (m, 6H), 3,08-2,93 (m, 2H), 2,72-2,58 (m, 2H), 1,88-1,72 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,35-1,22 (m, 2H).

Стадія 5. Одержання метил-4-(3-бензилоксициклобутокси)-2-метоксибензоату.

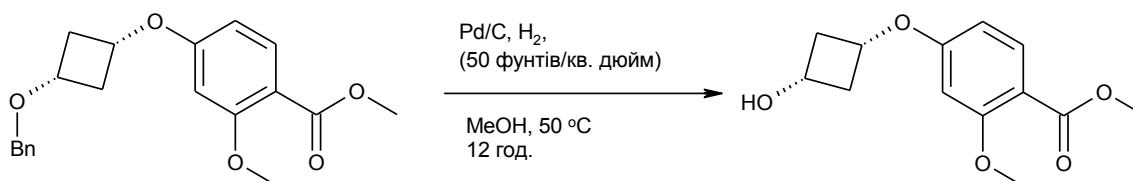


До розчину метил-4-гідрокси-2-метоксибензоату (1,40 г, 7,69 ммоль, 1,00 екв.), 3-бензилоксициклобутанолу (1,51 г, 8,45 ммоль, 1,10 екв.) і трифенілфосфіну (3,02 г, 11,53 ммоль, 1,50 екв.) в тетрагідрофурані (15 мл) додавали діізопропілазодиформіат (1,86 г, 9,22 ммоль, 1,79 мл, 1,20 екв.) за 0 °С. Суміш перемішували за 25 °С протягом 12 год. в атмосфері азоту. За допомогою LCMS показали завершення реакції. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = від 20/1 до 5/1) з одержанням метил-4-(3-бензилоксициклобутокси)-2-метоксибензоату (2,00 г, 5,84 ммоль, вихід 76 %) у вигляді жовтого масла.

Хімічна формула: $C_{20}H_{22}O_5$, молекулярна маса: 342,39.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 343,2 $[M+1]^+$.

Стадія 6. Одержання метил-4-(3-гідроксициклобутокси)-2-метоксибензоату.

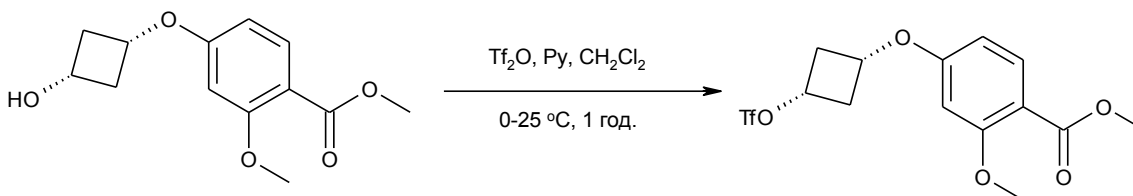


До суміші метил-4-(3-бензилоксициклобутокси)-2-метоксибензоату (5,00 г, 14,60 ммоль, 1,00 екв.) в метанолі (50 мл) додавали паладій на вугіллі (0,50 г, чистота 10 %) в атмосфері азоту. Суспензію дегазували і продували воднем 3 рази. Суміш перемішували в атмосфері водню (50 фунтів/кв. дюйм) за 50 °С протягом 12 год. За допомогою тонкошарової хроматографії (петролейний етер:етилацетат = 3:1) показували завершення реакції. Потім реакційну суміш фільтрували. Фільтрат концентрували за зниженого тиску з одержанням метил-4-(3-гідроксициклобутокси)-2-метоксибензоату (2,70 г, 10,70 ммоль, вихід 73 %) у вигляді білої твердої речовини.

Н ЯМР: (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,82 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,43 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,37 (dd, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 4,33-4,10 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,99-2,95 (m, 2H), 2,17-2,05 (m, 2H), 1,61 (brs, 1H).

Хімічна формула: $C_{13}H_{16}O_5$, молекулярна маса: 252,26.

Стадія 7. Одержання метил-2-метокси-4-[3-(трифторметилсульфоніокси)циклобутокси]бензоату.



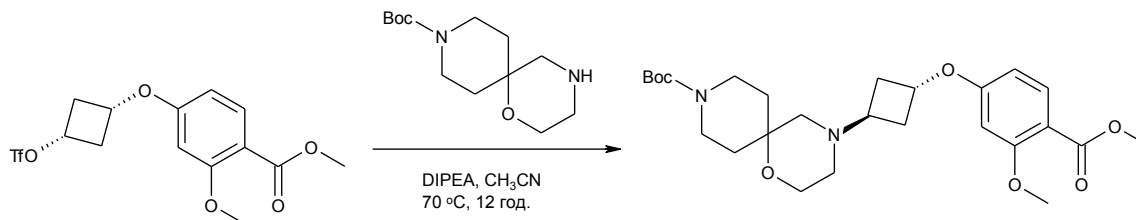
До суміші метил-4-(3-гідроксициклобутокси)-2-метоксибензоату (2,50 г, 9,91 ммоль, 1,00 екв.) і піридину (1,57 г, 19,82 ммоль, 1,60 мл, 2,00 екв.) в дихлорметані (50 мл) додавали ангідрид трифторметану (3,36 г, 11,89 ммоль, 1,96 мл, 1,2 екв.) за 0 °С в атмосфері азоту. Суміш перемішували за 25 °С протягом 1 год. За допомогою тонкошарової хроматографії (петролейний етер:етилацетат = 3:1) показували завершення реакції. До суміші додавали воду (200 мл) і екстрагували дихлорметаном (50 мл $\times$ 3). Органічні шари об'єднували, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний етер:етилацетат = 3:1) з

одержанням метил-2-метокси-4-[3-(трифторметилсульфонілокси)циклобутокси]бензоату (3,00 г, 7,81 ммоль, вихід 79 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 7,70 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,54 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,49 (dd, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 5,24-5,21 (m, 1H), 5,05-5,02 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,81-2,76 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 2H).

Хімічна формула: C₁₄H₁₅F₃O₇S, молекулярна маса: 384,32.

Стадія 8. Одержання трет-бутил-4-[3-(3-метокси-4-метоксикарбонілфенокси)циклобутил]-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-карбоксилату.



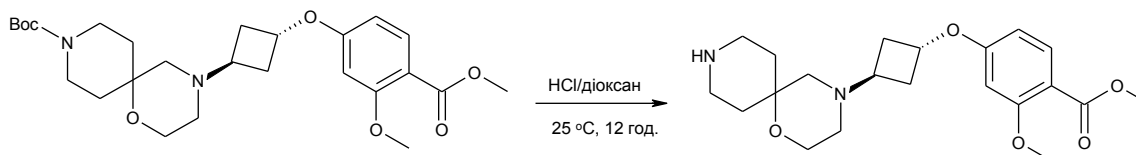
До розчину трет-бутил-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-карбоксилату (1,00 г, 3,90 ммоль, 1,00 екв.) в ацетонітрилі (30 мл) додавали метил-2-метокси-4-[3-(трифторметилсульфонілокси)циклобутокси]бензоат (1,50 г, 3,90 ммоль, 1,00 екв.) і діізопропілетиламін (2,52 г, 19,51 ммоль, 3,40 мл, 5,00 екв.). Реакційну суміш перемішували за 70 °C протягом 12 год. За допомогою LCMS показали завершення реакції. Потім реакційну суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний етер:етилацетат = 3:1) з одержанням трет-бутил-4-[3-(3-метокси-4-метоксикарбонілфенокси)циклобутил]-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-карбоксилату (1,50 г, 3,06 ммоль, вихід 78 %) у вигляді жовтого масла.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 491,4 [M+1]⁺.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 7,68 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,52 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,44 (dd, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 4,88-4,78 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,68-3,54 (m, 4H), 3,12-2,96 (m, 2H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,46-2,34 (m, 2H), 2,32-2,22 (m, 2H), 2,20-2,09 (m, 3H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,49-1,41 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Хімічна формула: C₂₆H₃₈N₂O₇, молекулярна маса: 490,59.

Стадія 9. Одержання метил-2-метокси-4-[3-(1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)циклобутокси]бензоату.

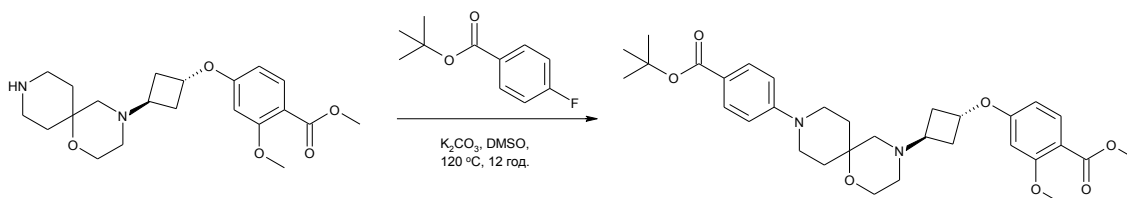


До суміші трет-бутил-4-[3-(3-метокси-4-метоксикарбонілфенокси)циклобутил]-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-карбоксилату (1,50 г, 3,06 ммоль, 1,00 екв.) додавали суміш хлороводень/діоксан (4 М, 25 мл, 32,71 екв.). Суміш перемішували за 25 °C протягом 12 год. За допомогою LCMS показали завершення реакції. Потім реакційну суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням метил-2-метокси-4-[3-(1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)циклобутокси]бензоату (1,30 г, 3,04 ммоль, вихід 99 %, хлороводень) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 391,3 [M+1]⁺.

Хімічна формула: C₂₁H₃₀N₂O₅, молекулярна маса: 390,47.

Стадія 10. Одержання метил-4-[3-[9-(4-трет-бутоксикарбонілфеніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл]циклобутокси]-2-метоксибензоату.



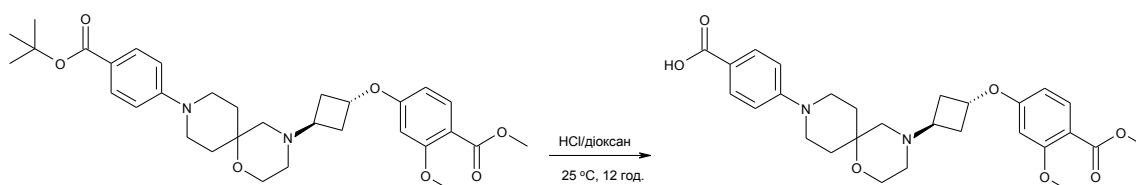
До суміші метил-2-метокси-4-[3-(1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)циклобутокси]бензоату (1,30 г, 3,04 ммоль, 1,00 екв., хлороводень) в диметилсульфоксиді (40 мл) додавали карбонат калію (2,10 г, 15,22 ммоль, 5,00 екв.) і трет-бутил-4-фторбензоат (0,90 г, 4,57 ммоль, 1,50 екв.). Суміш перемішували за 120 °С протягом 12 год. За допомогою LCMS показали завершення реакційної суміші. До розчину додавали воду (200 мл) і екстрагували етилацетатом (50 мл × 2). Органічні шари об'єднували, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC (колонка: Phenomenex luna C18 250 × 80 мм × 10 мкм; рухома фаза: [вода (0,225 % FA)-ACN]; В %: від 26 % до 56 %, 19 хв.) з одержанням метил-4-[3-[9-(4-трет-бутоксикарбонілфеніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл]циклобутокси]-2-метоксибензоату (0,55 г, 970,56 мкмоль, вихід 32 %) у вигляді жовтого масла.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 567,5 [M+1]⁺.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 7,88 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 7,84 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,89 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 6,43 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,33 (dd, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 4,85-4,77 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,82-3,73 (m, 2H), 3,58-3,50 (m, 2H), 3,34-3,22 (m, 2H), 3,01-2,92 (m, 1H), 2,40-2,26 (m, 6H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,12-2,07 (m, 2H), 1,70-1,63 (m, 2H), 1,59 (s, 9H).

Хімічна формула: C₃₂H₄₂N₂O₇, молекулярна маса: 566,69.

Стадія 11. Одержання метил-4-[3-[9-(4-трет-бутоксикарбонілфеніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл]циклобутокси]-2-метоксибензоату.



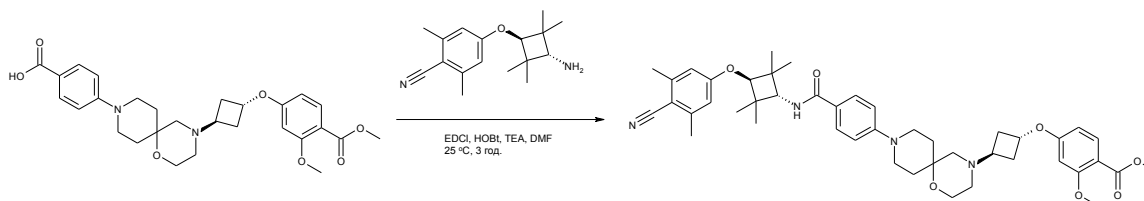
До сполуки метил-4-[3-[9-(4-трет-бутоксикарбонілфеніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл]циклобутокси]-2-метоксибензоату (550 мг, 0,97 ммоль, 1,00 екв) додавали суміш хлороводень/діоксан (4 М, 20 мл, 82,43 екв.). Суміш перемішували за 25 °С протягом 12 год. За допомогою LCMS показали завершення реакції. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням

4-[4-[3-(3-метокси-4-метоксикарбонілфенокси)циклобутил]-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл]бензойної кислоти (500 мг, 0,91 ммоль, вихід 94 %, хлороводень) у вигляді білої твердої речовини, яку застосовували безпосередньо на наступній стадії.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 511,3 [M+1]⁺.

Хімічна формула: C₂₈H₃₄N₂O₇, молекулярна маса: 510,58.

Стадія 12. Одержання метил-4-[3-[9-[4-[[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл]циклобутокси]-2-метоксибензоату.



До суміші 4-[4-[3-(3-метокси-4-метоксикарбонілфенокси)циклобутил]-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл]бензойної кислоти (250 мг, 0,49 ммоль, 1,00 екв.) і триетиламіну (248 мг, 2,45 ммоль, 0,34 мл, 5,00 екв.) в N,N-диметилформаміді (4 мл) додавали гідрохлорид 3-(етилімінометиленаміно)-N,N-диметилпропан-1-аміну (113 мг, 0,59 ммоль, 1,20 екв.), гідроксибензотриазол (79 мг, 0,59 ммоль, 1,20 екв.) і 4-(3-аміно-2,2,4,4-тетраметилциклобутокси)-2,6-диметилбензонітріл (151 мг, 0,49 ммоль, 1,00 екв., хлористоводнева кислота). Суміш перемішували за 25 °С протягом 3 год. За допомогою LCMS показали завершення реакції. Реакційну суміш очищали за допомогою препаративної HPLC (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 40 мм × 15 мкм, умова: вода (0,225 % FA)-ACN) з одержанням метил-4-[3-[9-[4-[[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл]циклобутокси]-2-метоксибензоату (200 мг, 0,26 ммоль, вихід 53 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

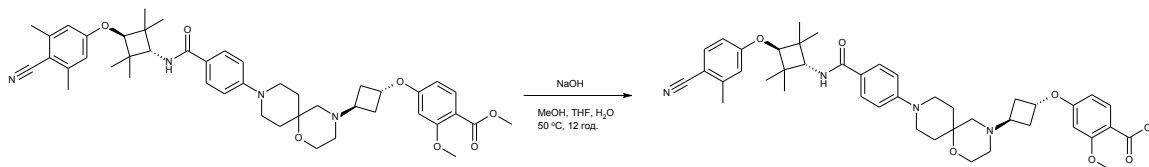
LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 765,6 [M+1]⁺.

¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,82 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,70-7,67 (m, 2H), 6,96-6,90 (m, 2H), 6,59 (s,

2H), 6,45-6,41 (m, 1H), 6,39-6,29 (m, 1H), 6,16-6,09 (m, 1H), 4,87-4,74 (m, 1H), 4,55-4,43 (m, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 4,05-4,01 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,80-3,74 (m, 2H), 3,56-3,47 (m, 2H), 3,31-3,22 (m, 2H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,77-2,67 (m, 1H), 2,49 (s, 6H), 2,40-2,31 (m, 4H), 2,21-2,16 (m, 2H), 2,12-1,99 (m, 4H), 1,26 (s, 6H), 1,22 (s, 6H).

Хімічна формула: $C_{45}H_{56}N_4O_7$, молекулярна маса: 764,95.

Стадія 13. Одержання 4-[3-[9-[4-[[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл]циклобутокси]-2-метоксибензойної кислоти.

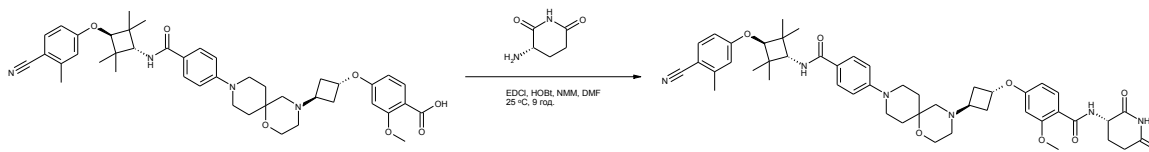


До суміші метил-4-[3-[9-[4-[[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл]циклобутокси]-2-метоксибензоату (200 мг, 0,26 ммоль, 1,00 екв.) в метанолі (2 мл), воді (2 мл) і тетрагідрофурані (2 мл) додавали гідроксид натрію (52 мг, 1,31 ммоль, 5,00 екв.). Суміш перемішували за 50 °C протягом 12 год. За допомогою LCMS показали завершення реакції. Потім реакційну суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок регулювали до pH = 6 за допомогою хлористоводневої кислоти (1 М). Потім суміш фільтрували. Осад на фільтрі висушували за зниженого тиску з одержанням 4-[3-[9-[4-[[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл]циклобутокси]-2-метоксибензойної кислоти (200 мг, неочищена речовина) у вигляді білої твердої речовини.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 751,2 $[M+1]^+$.

Хімічна формула: $C_{44}H_{54}N_4O_7$, молекулярна маса: 750,92.

Стадія 14. Одержання 4-[3-[9-[4-[[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл]циклобутокси]-N-[(3S)-2,6-діоксо-3-піперидил]-2-метоксибензаміду, сполуки 35.



До розчину 4-[3-[9-[4-[[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл]циклобутокси]-2-метоксибензойної кислоти (190,0 мг, 0,25 ммоль, 1,00 екв.) в N,N-диметилформаміді (4 мл) додавали 4-метилморфолін (128,0 мг, 1,27 ммоль, 0,14 мл, 5,00 екв.), гідроксибензотриазол (41 мг, 0,30 ммоль, 1,20 екв.) і гідрохлорид 3-(етилімінометиленаміно)-N,N-диметилпропан-1-аміну (58 мг, 0,30 ммоль, 1,20 екв.) і (3S)-3-амінопіперидин-2,6-діон (83 мг, 0,51 ммоль, 2,00 екв., хлористоводнева кислота). Суміш перемішували за 25 °C протягом 9 год. За допомогою LCMS показали завершення реакції. Реакційну суміш фільтрували. Фільтрат безпосередньо очищали за допомогою препаративної HPLC (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 40 мм × 15 мкм, умова: вода (0,225 %FA)-ACN) з одержанням 4-[3-[9-[4-[[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл]циклобутокси]-N-[(3S)-2,6-діоксо-3-піперидил]-2-метоксибензаміду (104,6 мг, 0,12 ммоль, вихід 47 %, чистота 97 %) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

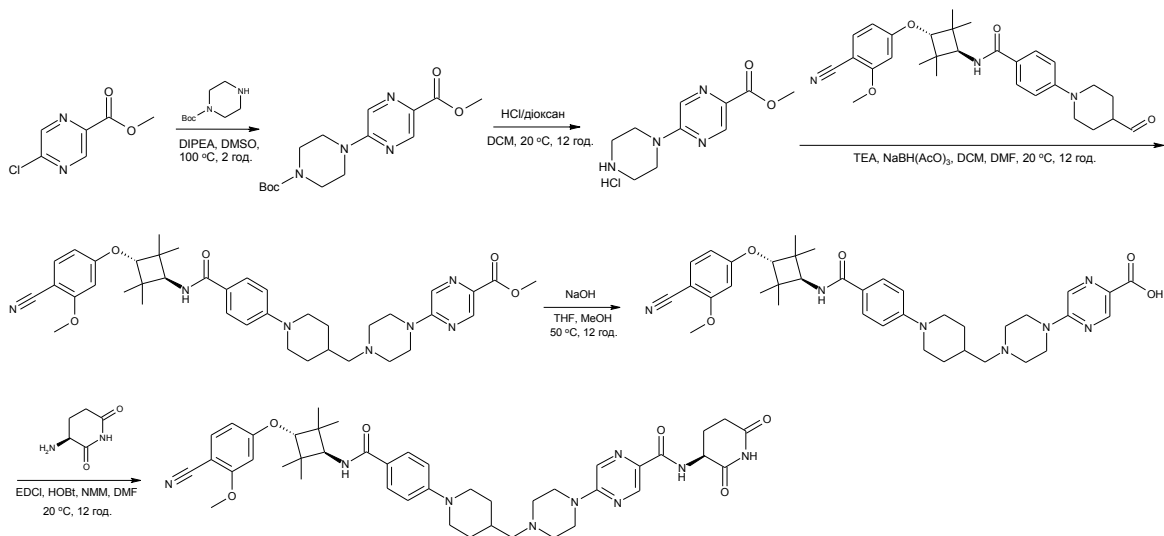
LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 861,5 $[M+1]^+$.

Н ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 10,88 (s, 1H), 8,48 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,86 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,49 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,98 (d, J=9,2 Гц, 2H), 6,74 (s, 2H), 6,57 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,51 (dd, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 4,87-4,82 (m, 1H), 4,75-4,70 (m, 1H), 4,25-4,23 (m, 1H), 4,07-4,03 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,72-3,65 (m, 3H), 3,55-3,47 (m, 4H), 3,22-3,10 (m, 2H), 2,92-2,75 (m, 3H), 2,45-2,39 (m, 7H), 2,32-2,26 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 5H), 2,00-1,81 (m, 2H), 1,71-1,57 (m, 2H), 1,23 (s, 6H), 1,13 (s, 6H).

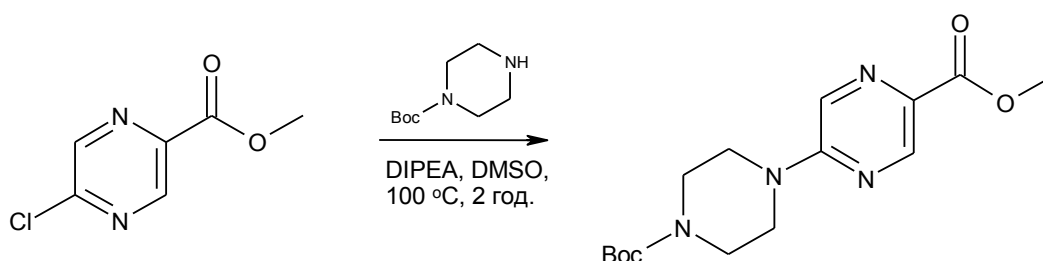
Хімічна формула: $C_{49}H_{60}N_6O_8$, молекулярна маса: 861,04.

Приклад 16. Синтез 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]-N-[(3S)-2,6-діоксо-3-піперидил]піразин-2-карбоксаміду (сполуки 37).

Схема 11. Стислий опис синтезу сполуки 37



Стадія 1. Одержання метил-5-(4-(трет-бутоксикарбоніл)піперазин-1-іл)піразин-2-карбоксилату.



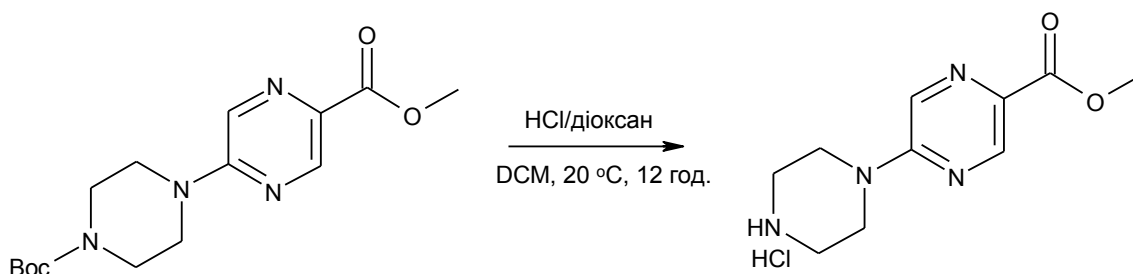
До розчину метил-5-хлорпіразин-2-карбоксилату (2,00 г, 11,59 ммоль, 1,00 екв.) в диметилсульфоксиді (20 мл) додавали діізопропілетиламін (3,00 г, 23,18 ммоль, 4,04 мл, 2,00 екв.), трет-бутилпіперазин-1-карбоксилат (2,16 г, 11,59 ммоль, 1,00 екв.). Суміш перемішували за 100 °C протягом 12 год. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. Суміш виливали в крижану воду (30 мл) і етилацетат (30 мл). Суміш фільтрували і осад на фільтрі концентрували за зниженого тиску з одержанням метил-5-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)піразин-2-карбоксилату (3,50 г, 10,86 ммоль, вихід 93 %) у вигляді жовтої твердої речовини, який застосовували безпосередньо на наступній стадії.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 323,8 [M+1]⁺.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,81 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,14 (d, J=1,2 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,80-3,68 (m, 4H), 3,63-3,51 (m, 4H), 1,49 (s, 9H).

Хімічна формула: C₁₅H₂₂N₄O₄, молекулярна маса: 322,36.

Стадія 2. Одержання метил-5-(піперазин-1-іл)піразин-2-карбоксилату.

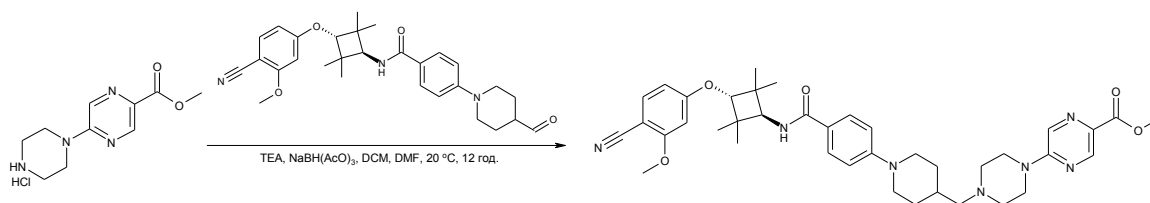


До розчину метил-5-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)піразин-2-карбоксилату (1,50 г, 4,65 ммоль, 1,00 екв.) в дихлорметані (30 мл) додавали суміш хлористоводневої кислоти/діоксану (4 М, 5 мл, 4,28 екв.). Суміш перемішували за 25 °C протягом 12 год. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. Суміш фільтрували і осад на фільтрі концентрували за зниженого тиску з одержанням метил-5-піперазин-1-ілпіразин-2-карбоксилату (1,00 г, 3,87 ммоль, вихід 83 %, гідрохлорид) у вигляді жовтої твердої речовини.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 223,2 [M+1]⁺.

Хімічна формула: $C_{10}H_{14}N_4O_2$, молекулярна маса: 222,24.

Стадія 3. Одержання метил-5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоїл)феніл)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-іл)піразин-2-карбоксилату.

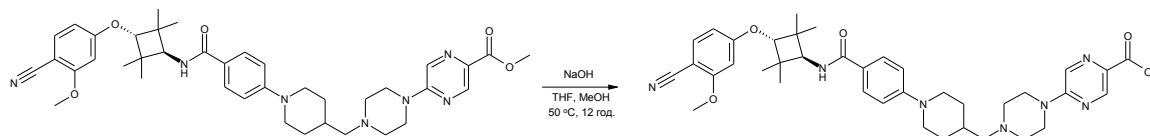


До розчину метил-5-піперазин-1-ілпіразин-2-карбоксилату (158 мг, 0,61 ммоль, 1,00 екв., гідрохлорид) в дихлорметані (2 мл) і диметилформаміді (1 мл) додавали триетиламін (62 мг, 0,61 ммоль, 1,00 екв.), оцтову кислоту (36 мг, 0,61 ммоль, 1,00 екв.) і N-[3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-4-(4-форміл-1-піперидил)бензамід (300 мг, 0,61 ммоль, 1,00 екв.). Суміш перемішували за 30 °C протягом 12 год. Потім до суміші додавали ацетат борогідриду натрію (259 мг, 1,23 ммоль, 2,00 екв.) і перемішували за 30 °C протягом 1 год. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. До реакційної суміші додавали воду (20 мл) і екстрагували дихлорметаном (30 мл × 3). Органічний шар висушували над сульфатом натрію і концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 40 мм × 15 мкм; рухома фаза: [вода (0,1 % TFA)-ACN]; B%: від 30 % до 50 %, 10 хв.) з одержанням метил-5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]піразин-2-карбоксилату (260 мг, 0,37 ммоль, вихід 60 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 696,4 $[M+1]^+$.

Хімічна формула: $C_{39}H_{49}N_7O_5$, молекулярна маса: 695,85.

Стадія 4. Одержання 5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоїл)феніл)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-іл)піразин-2-карбонової кислоти.

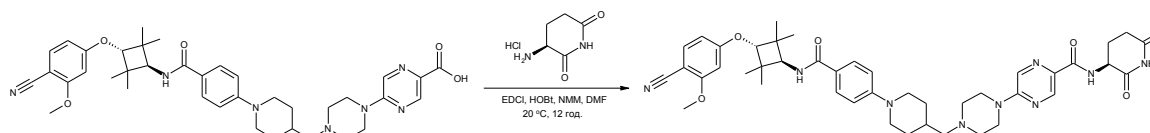


До розчину метил-5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]піразин-2-карбоксилату (260 мг, 0,37 ммоль, 1,00 екв.) в тетрагідрофурани (5 мл), метанолі (5 мл) і воді (5 мл) додавали гідроксид натрію (119 мг, 2,99 ммоль, 8,00 екв.). Суміш перемішували за 50 °C протягом 12 год. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. Суміш регулювали за допомогою хлористоводневої кислоти (4 M) до pH=5. Суміш фільтрували і осад на фільтрі концентрували за зниженого тиску з одержанням 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]піразин-2-карбонової кислоти (240 мг, 0,33 ммоль, вихід 89 %, гідрохлорид) у вигляді жовтої твердої речовини.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 682,1 $[M+1]^+$.

Хімічна формула: $C_{38}H_{47}N_7O_5$, молекулярна маса: 681,82.

Стадія 5. Одержання 5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоїл)феніл)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл)піразин-2-карбоксаміду, сполуки 37.



До розчину 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]піразин-2-карбонової кислоти (200 мг, 0,27 ммоль, 1,00 екв., гідрохлорид) в диметилформаміді (2 мл) додавали 4-метилморфолін (140 мг, 1,39 ммоль, 5,00 екв.), гідроксибензотриазол (45 мг, 0,33 ммоль, 1,20 екв.),

гідрохлорид 3-(етилімінометиленаміно)-N,N-диметилпропан-1-аміну (64 мг, 0,33 ммоль, 1,20 екв.) і (3S)-3-амінопіперидин-2,6-діон (68 мг, 0,41 ммоль, 1,50 екв., гідрохлорид). Суміш перемішували за 20 °С протягом 12 год. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. До суміші додавали дихлорметан (20 мл) і воду (20 мл). Потім суміш фільтрували. Фільтрат екстрагували дихлорметаном (20 мл × 3). Органічний шар висушували над сульфатом натрію і концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою препаративної високоефективної рідинної хроматографії (колонка: Shim-pack C18 150 × 25 × 10 мкм; рухома фаза: [вода (0,225 % FA)-ACN]; В%: від 22 % до 52 %, 10 хв.) з одержанням 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]-N-[(3S)-2,6-діоксо-3-піперидил]піразин-2-карбоксаміду (158 мг, 0,19 ммоль, вихід 70 %, чистота 99 %) у вигляді білої твердої речовини.

QC-LCMS: (ESI) маса/заряд: 792,5 [M+1]⁺.

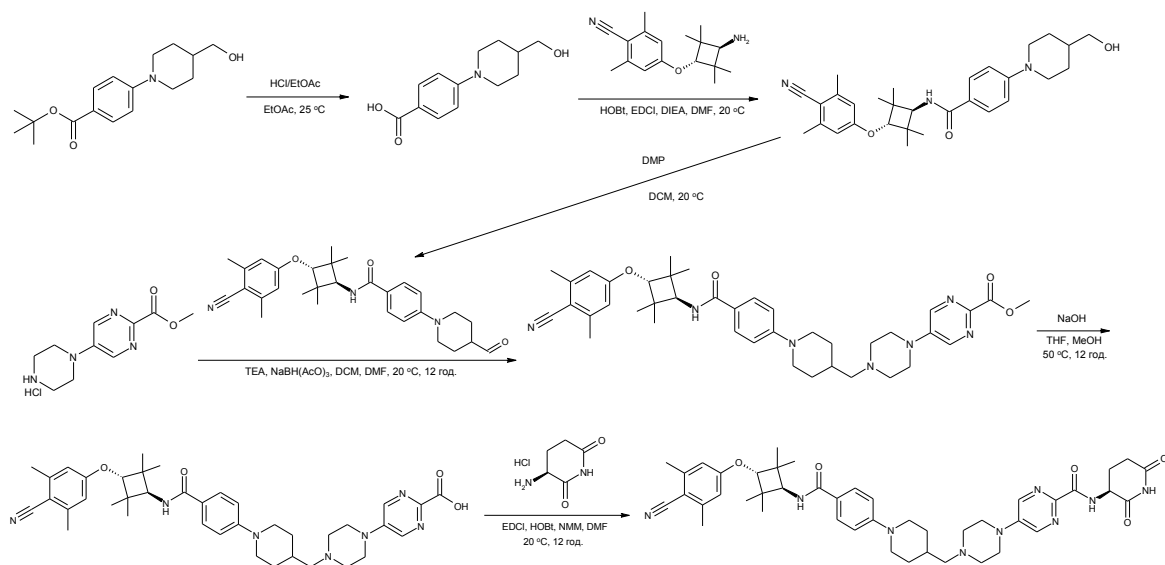
¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆)δ: 10,85 (s, 1H), 8,62 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,54 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=2,4, 9,2 Гц, 1H), 7,74 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,65 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,50 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,01-6,92 (m, 1H), 6,96 (br d, J=8,8 Гц, 2H), 6,88 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,64 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,54 (dd, J=2,0, 8,8 Гц, 1H), 4,81-4,69 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,06 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (br d, J=12,0 Гц, 2H), 3,62 (br s, 4H), 2,79 (br t, J=12,0 Гц, 3H), 2,56 (br d, J=3,6 Гц, 1H), 2,45 (br s, 4H), 2,25-2,05 (m, 3H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,82 (br d, J=12,0 Гц, 3H), 1,23 (s, 8H), 1,15 (s, 6H).

Хімічна формула: C₄₃H₅₃N₉O₆, молекулярна маса: 791,94.

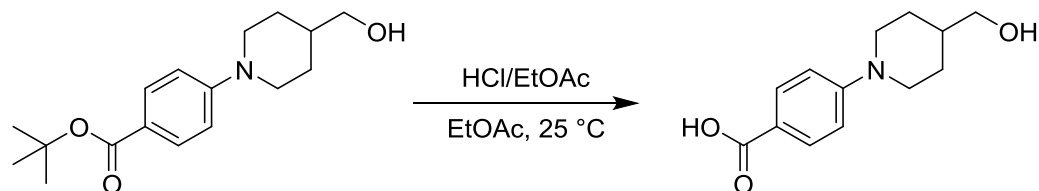
Загальне число піків, що відповідають атому Н, з даних Н ЯМР: 53.

Приклад 17. Синтез 6-[4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]-N-[(3S)-2,6-діоксо-3-піперидил]піразин-3-карбоксаміду (сполуки 38).

Схема 12. Стислий опис синтезу сполуки 38.



Стадія 1. Одержання 4-[4-(гідроксиметил)-1-піперидил]бензойної кислоти.



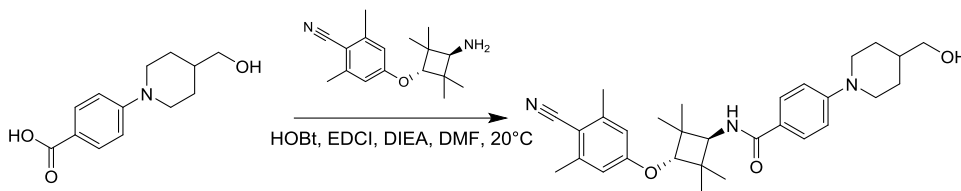
До розчину трет-бутил-4-[4-(гідроксиметил)-1-піперидил]бензоату (5,00 г, 17,16 ммоль, 1,00 екв.) в етилацетаті (50 мл) додавали суміш хлористоводневої кислоти/етилацетат (4 М, 10 мл, 2,33 екв.) за 25 °С. Суміш перемішували за 25 °С протягом 35 год. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. Суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням твердої речовини. Тверду речовину промивали етилацетатом (40 мл) і концентрували за зниженого тиску з одержанням 4-[4-(гідроксиметил)-1-піперидил]бензойної кислоти (4,30 г, 16,45 ммоль, вихід 96 %, чистота 90 %) у вигляді білої твердої речовини, яку застосовували безпосередньо на наступній стадії.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 236,1 [M+1]⁺.

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 7,77 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,04 (s, 2H), 3,87 (d, J=12,8 Гц, 2H), 3,28 (d, J=6,0 Гц, 2H), 2,87 (t, J=11,6 Гц, 2H), 1,74 (d, J=12,8 Гц, 2H), 1,55-1,68 (m, 1H), 1,17-1,33 (m, 2H).

Хімічна формула: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ молекулярна маса: 235,28.

Стадія 2. Одержання N-[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-4-[4-(гідроксиметил)-1-піперидил]бензаміду.



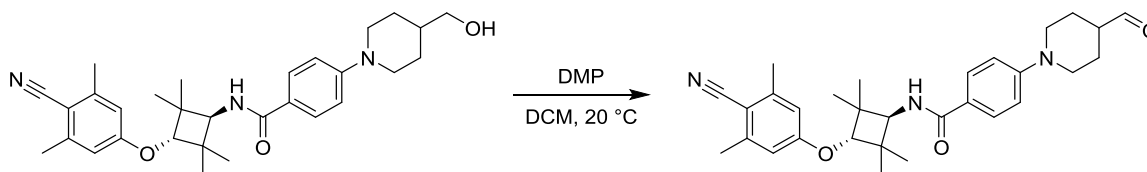
До розчину 4-[4-(гідроксиметил)-1-піперидил]бензойної кислоти (798,37 мг, 3,39 ммоль, 1,31 екв.) в N,N-диметилформаміді (10 мл) додавали гідроксибензотриазол (525,00 мг, 3,89 ммоль, 1,50 екв.), гідрохлорид 1-(3-діметиламінопропіл)-3-етилкарбодіміду (744,84 мг, 3,89 ммоль, 1,50 екв.), діізопропілетиламіну (1,67 г, 12,95 ммоль, 2,26 мл, 5,00 екв.) і 4-(3-аміно-2,2,4,4-тетраметилциклобутоксид)-2,6-диметилбензонітрил (800,00 мг, 2,59 ммоль, 1,00 екв., хлористоводнева кислота). Суміш перемішували за 20 °С протягом 12 год. За допомогою LCMS показали, що 4-(3-аміно-2,2,4,4-тетраметилциклобутоксид)-2,6-диметилбензонітрил був витрачений повністю і необхідне значення MS виявили. Суміш розбавляли водою (30 мл) і екстрагували етилацетатом (20 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином (2 × 20 мл), висушували над сульфатом натрію і концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний етер:етилацетат = від 8:1 до 1:1) з одержанням N-[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-4-[4-(гідроксиметил)-1-піперидил]бензаміду (510,00 мг, 1,04 ммоль, вихід 40 %) у вигляді білої твердої речовини.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 490,4 $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 7,73 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,48 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,95 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,73 (s, 2H), 4,49 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,03 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,87 (d, J=13,2 Гц, 2H), 3,27 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,43 (s, 6H), 1,73 (d, J=12,0 Гц, 2H), 1,51-1,64 (m, 1H), 1,21 (s, 6H), 1,14-1,20 (m, 2H), 1,11 (s, 6H).

Хімічна формула: $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3$ молекулярна маса: 489,65.

Стадія 3. Одержання N-[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-4-(4-форміл-1-піперидил)бензаміду.



До розчину N-[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-4-[4-(гідроксиметил)-1-піперидил]бензаміду (510,00 мг, 1,04 ммоль, 1,00 екв.) в дихлорметані (10 мл) додавали реагент Десса-Мартіна (662,66 мг, 1,56 ммоль, 483,69 мкл, 1,50 екв.). Суміш перемішували за 20 °С протягом 3 год. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. Суміш гасили насиченим розчином сульфід натрію і насиченим розчином бікарбонату натрію (10 мл, 1:1) і потім екстрагували дихлорметаном (15 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином (15 мл), висушували над сульфатом натрію і концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний етер:етилацетат = від 8:1 до 1:1) з одержанням N-[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-4-(4-форміл-1-піперидил)бензаміду (350,00 мг, 717,75 мкмоль, вихід 69 %) у вигляді світло-жовтого масла.

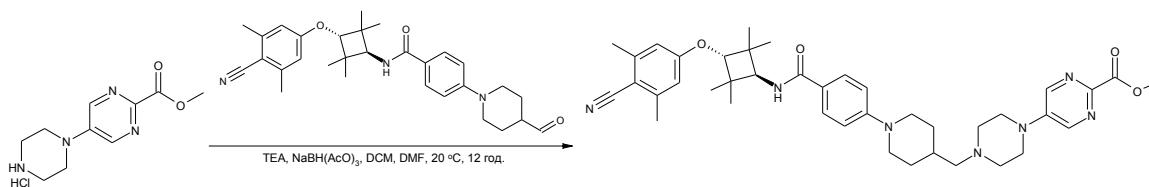
LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 488,2 $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6)

δ : 9,64 (s, 1H), 7,75 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,50 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,98 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,74 (s, 2H), 4,23 (s, 1H), 4,04 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,72-3,83 (m, 2H), 2,89-3,04 (m, 2H), 2,54-2,63 (m, 1H), 2,43 (s, 6H), 1,88-1,97 (m, 2H), 1,49-1,63 (m, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,12 (s, 6H).

Хімічна формула: $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3$ молекулярна маса: 487,63.

Стадія 4. Одержання метил-5-(4-((1-(4-((1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоїл)феніл)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-іл)піримідин-2-карбоксилату.

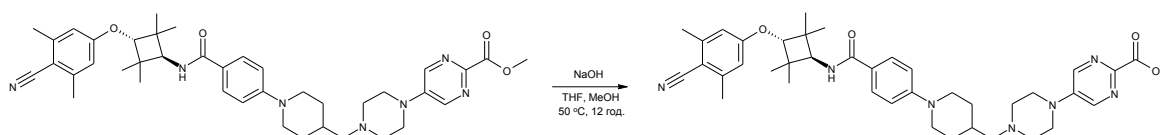


До розчину метил-5-піперазин-1-ілпіримідин-2-карбоксилату (106 мг, 0,41 ммоль, 1,00 екв., гідрохлорид) в дихлорметані (2 мл) і диметилформаміді (1 мл) додавали триетиламін (41 мг, 0,41 ммоль, 1,00 екв.), оцтову кислоту (24 мг, 0,41 ммоль, 1,00 екв.) і N-[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-4-(4-форміл-1-піперидил)бензамід (200 мг, 0,41 ммоль, 1,00 екв.). Суміш перемішували за 30 °C протягом 12 год. Потім до суміші додавали ацетат борогідриду натрію (173 мг, 0,82 ммоль, 2,00 екв.) і перемішували за 30 °C протягом 1 год. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. До реакційної суміші додавали воду (20 мл) і екстрагували дихлорметаном (30 мл × 3). Органічний шар висушували над сульфатом натрію і концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 40 мм × 15 мкм; рухома фаза: [вода (0,1 % TFA)-ACN]; B%: від 27 % до 57 %, 10 хв.) з одержанням метил-5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбаоміл]феніл]-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]піримідин-2-карбоксилату (200 мг, 0,28 ммоль, вихід 70 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 693,1 [M+1]⁺.

Хімічна формула: C₄₁H₅₂N₆O₄, молекулярна маса: 692,89.

Стадія 5. Одержання 5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбаоміл]феніл)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-іл)піримідин-2-карбонової кислоти.

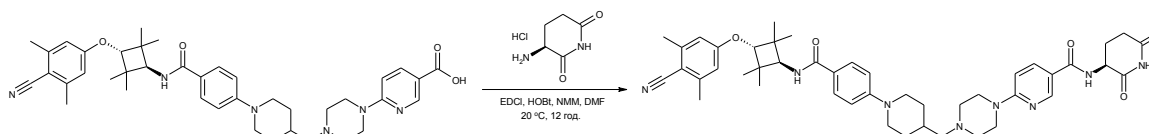


До розчину метил-5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбаоміл]феніл]-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]піримідин-2-карбоксилату (200 мг, 0,28 ммоль, 1,00 екв.) в тетрагідрофурані (5 мл), метанолі (5 мл) і воді (5 мл) додавали гідроксид натрію (92 мг, 2,31 ммоль, 8,00 екв.). Суміш перемішували за 50 °C протягом 12 год. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. Суміш регулювали за допомогою хлористоводневої кислоти (6 M) до pH=5. Суміш фільтрували і осад на фільтрі концентрували за зниженого тиску з одержанням 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбаоміл]феніл]-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]піримідин-2-карбонової кислоти (200 мг, 0,027 ммоль, вихід 96 %, гідрохлорид) у вигляді жовтої твердої речовини, яку безпосередньо застосовували на наступній стадії.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 679,1 [M+1]⁺.

Хімічна формула: C₄₀H₅₀N₆O₄, молекулярна маса: 678,86.

Стадія 6. Одержання 6-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбаоміл]феніл)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл)нікотинаміду, сполуки 38.



До розчину 6-[4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбаоміл]феніл]-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]пиридин-3-карбонової кислоти (150 мг, 0,22 ммоль, 1,00 екв., гідрохлорид) в диметилформаміді (2 мл) додавали 4-метилморфолін (111 мг, 1,10 ммоль, 5,00 екв.), гідроксибензотриазол (35 мг, 0,26 ммоль, 1,20 екв.), гідрохлорид 3-(етилімінометиленаміно)-N,N-диметилпропан-1-аміну (50 мг, 0,26 ммоль, 1,20 екв.) і (3S)-3-амінопіперидин-2,6-діон (54 мг, 0,33 ммоль, 1,50 екв., гідрохлорид). Суміш перемішували за 20 °C протягом 1 год. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. До суміші додавали

дихлорметан (20 мл) і воду (20 мл). Органічний шар висушували над сульфатом натрію і концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 × 25 × 10 мкм; рухома фаза: [вода (0,225 % FA)-ACN]; В%: від 30 % до 60 %, 9 хв.) з одержанням 6-[4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]-N-[(3S)-2,6-діоксо-3-піперидил]піридин-3-карбоксаміду (69,3 мг, 0,08 ммоль, вихід 38 %, чистота 96 %) у вигляді білої твердої речовини.

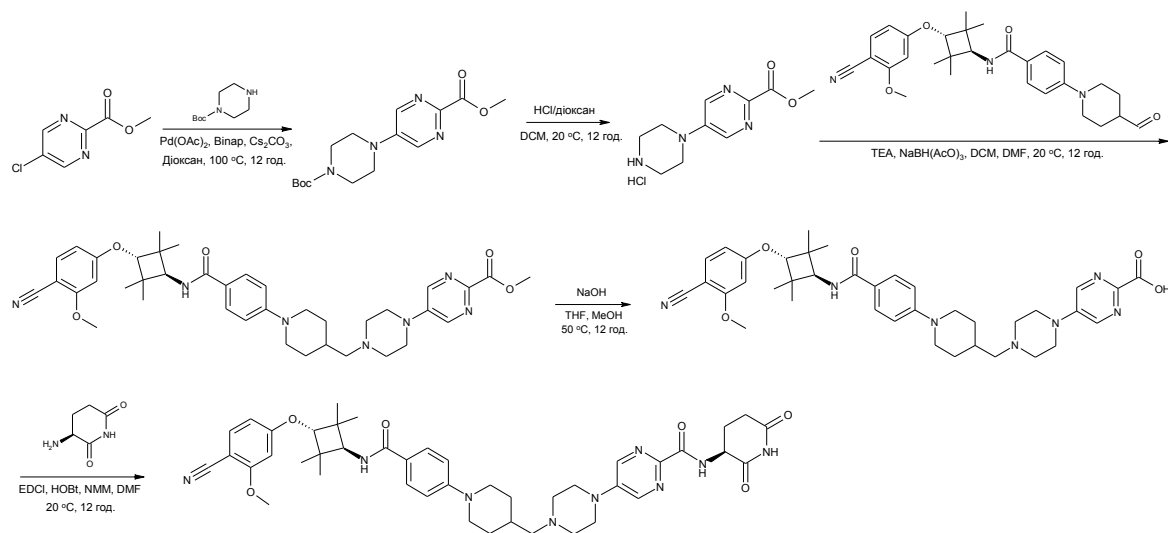
QC-LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 789,3 [M+1]⁺.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 10,84 (s, 1H), 8,61 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,54 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96 (dd, J=2,4, 9,2 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,47 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,96 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,87 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,73 (s, 2H), 4,85-4,68 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,03 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,86 (br d, J=12,4 Гц, 2H), 3,61 (br s, 4H), 2,79 (br t, J=12,4 Гц, 3H), 2,60-2,52 (m, 1H), 2,43 (s, 10H), 2,20 (br d, J=6,4 Гц, 2H), 2,15-2,04 (m, 1H), 1,96 (br d, J=5,6 Гц, 1H), 1,81 (br d, J=11,0 Гц, 3H), 1,21 (s, 8H), 1,12 (s, 6H).

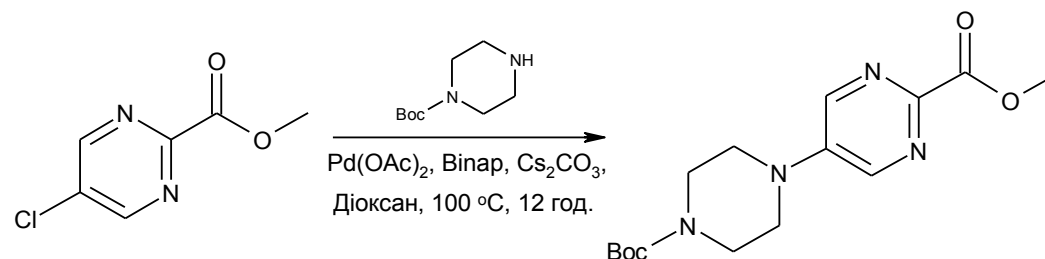
Хімічна формула: C₄₅H₅₆N₈O₅, молекулярна маса: 788,98.

Приклад 18. Синтез [4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]-N-[(3S)-2,6-діоксо-3-піперидил]піримідин-2-карбоксаміду (сполуки 39).

Схема 13. Стислий опис синтезу сполуки 39.



Стадія 1. Одержання метил-5-(4-(трет-бутоксикарбоніл)піперазин-1-іл)піримідин-2-карбоксилату.

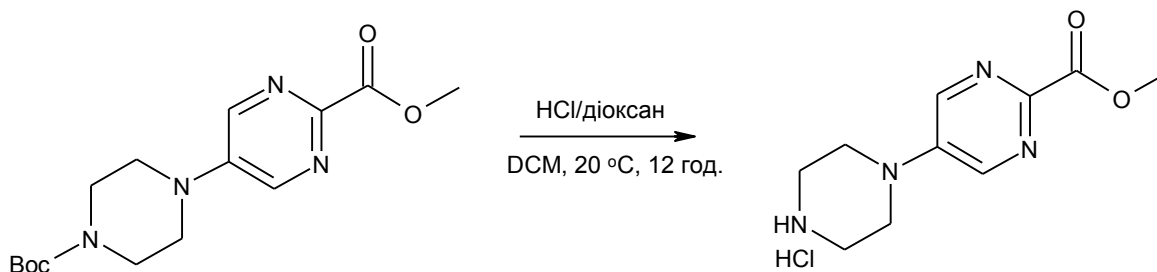


До розчину метил-5-бромпіримідин-2-карбоксилату (2,00 г, 9,22 ммоль, 1,00 екв.) в діоксані (20 мл) додавали карбонат цезію (6,01 г, 18,43 ммоль, 2,00 екв.), трет-бутилпіперазин-1-карбоксилат (1,72 г, 9,22 ммоль, 1,00 екв.), ацетат паладію (310 мг, 1,38 ммоль, 0,15 екв.) і (R)-(+)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (860 мг, 1,38 ммоль, 0,15 екв.). Суміш перемішували за 100 °C протягом 12 год. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. Суміш виливали у воду (100 мл) і екстрагували етилацетатом (50 мл × 3). Органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний етер:етилацетат = від 10:1 до 1:2) з одержанням метил-5-(4-трет-бутоксикарбоніл)піперазин-1-іл)піримідин-2-карбоксилату (1,50 г, 4,65 ммоль, вихід 50 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

LCMS: EW6807-1109-P1A1, MS (ESI) маса/заряд: 323,1 [M+1]⁺.

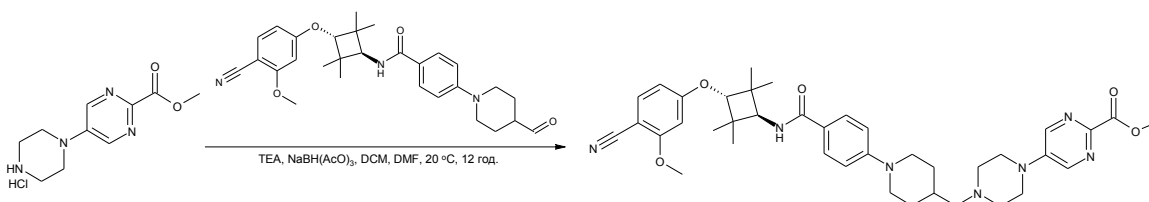
Хімічна формула: C₁₅H₂₂N₄O₄, молекулярна маса: 322,36.

Стадія 2. Одержання метил-5-(піперазин-1-іл)піримідин-2-карбоксилату.



До розчину метил-5-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)піримідин-2-карбоксилату (1,50 г, 4,65 ммоль, 1,00 екв.) в дихлорметані (30 мл) додавали суміш хлористоводневої кислоти/діоксан (4 М, 5 мл, 4,28 екв.). Суміш перемішували за 25 °С протягом 12 год. За допомогою тонкошарової хроматографії (петролейний етер:етилацетат = 3:1) показали, що реакція завершилась. Суміш фільтрували і осад на фільтрі концентрували за зниженого тиску з одержанням метил-5-піперазин-1-ілпіримідин-2-карбоксилату (1,00 г, 3,87 ммоль, вихід 83 %, гідрохлорид) у вигляді жовтої твердої речовини, який застосовували безпосередньо на наступній стадії.

Стадія 3. Одержання метил-5-(4-((1-(4-((1r,3r)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоїл)феніл)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-іл)піримідин-2-карбоксилату.

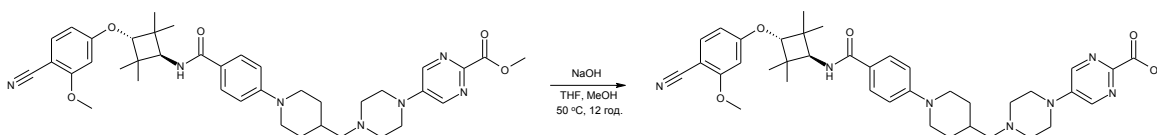


До розчину метил-5-піперазин-1-ілпіримідин-2-карбоксилату (159 мг, 0,61 ммоль, 1,00 екв., гідрохлорид) в дихлорметані (2 мл) і диметилформаміді (1 мл) додавали триетиламін (62 мг, 0,61 ммоль, 1,00 екв.), оцтову кислоту (73 мг, 1,23 ммоль, 2,00 екв.) і N-[3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-4-(4-форміл-1-піперидил)бензамід (301 мг, 0,61 ммоль, 1,00 екв.). Суміш перемішували за 30 °С протягом 12 год. Потім до суміші додавали ацетат борогідриду натрію (260 мг, 1,23 ммоль, 2,00 екв.). Суміш перемішували за 30 °С протягом 1 год. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. До реакційної суміші додавали воду (20 мл) і екстрагували дихлорметаном (30 мл × 3). Органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 40 мм × 15 мкм; рухома фаза: [вода (0,1 % TFA)-ACN]; В%: від 27 % до 47 %, 10 хв.) з одержанням метил-5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]піримідин-2-карбоксилату (200 мг, 0,28 ммоль, вихід 46 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 696,0 [M+1]⁺.

Хімічна формула: C₃₉H₄₉N₇O₅, молекулярна маса: 695,85.

Стадія 4. Одержання 5-(4-((1-(4-((1r,3r)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоїл)феніл)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-іл)піримідин-2-карбонової кислоти.



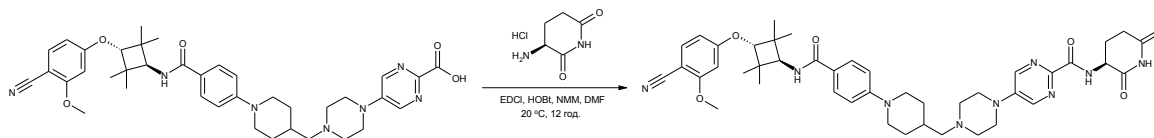
До розчину метил-5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]піримідин-2-карбоксилату (200 мг, 0,28 ммоль, 1,00 екв.) в тетрагідрофурани (5 мл), метанолі (5 мл) і воді (5 мл) додавали гідроксид натрію (91 мг, 2,30 ммоль, 8,00 екв.). Суміш перемішували за 50 °С протягом 12 год. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. Суміш регулювали за допомогою

хлористоводневої кислоти (4 М) до pH=5. Суміш фільтрували і осад на фільтрі концентрували за зниженого тиску з одержанням 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]піримідин-2-карбонової кислоти (200 мг, 0,27 ммоль, вихід 96 %, гідрохлорид) у вигляді жовтої твердої речовини.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 682,0 [M+1]⁺.

Хімічна формула: C₃₈H₄₇N₇O₅, молекулярна маса: 681,82.

Стадія 5. Одержання 5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоїл]феніл)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл)піримідин-2-карбоксаміду, сполуки 39.



До розчину 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]піримідин-2-карбонової кислоти (200 мг, 0,29 ммоль, 1,00 екв., гідрохлорид) в диметилформаміді (2 мл) додавали 4-метилморфолін (148 мг, 1,47 ммоль, 5,00 екв.), гідроксибензотриазол (47 мг, 0,35 ммоль, 1,20 екв.), гідрохлорид 3-(етилімінометиленаміно)-N,N-диметилпропан-1-аміну (67 мг, 0,35 ммоль, 1,20 екв.) і (3S)-3-амінопіперидин-2,6-діон (72 мг, 0,44 ммоль, 1,50 екв., гідрохлорид). Суміш перемішували за 20 °C протягом 12 год. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. До суміші додавали дихлорметан (20 мл) і воду (20 мл). Потім суміш фільтрували. Фільтрат екстрагували дихлорметаном (20 мл × 3). Органічний шар висушували над сульфатом натрію і концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 × 25 × 10 мкм; рухома фаза: [вода (0,225 % FA)-ACN]; B%: від 25 % до 55 %, 10 хв.) з одержанням 5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоїл]феніл)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл)піримідин-2-карбоксаміду (200,5 мг, 0,22 ммоль, вихід 78 %, чистота 95 %, форміат) у вигляді білої твердої речовини.

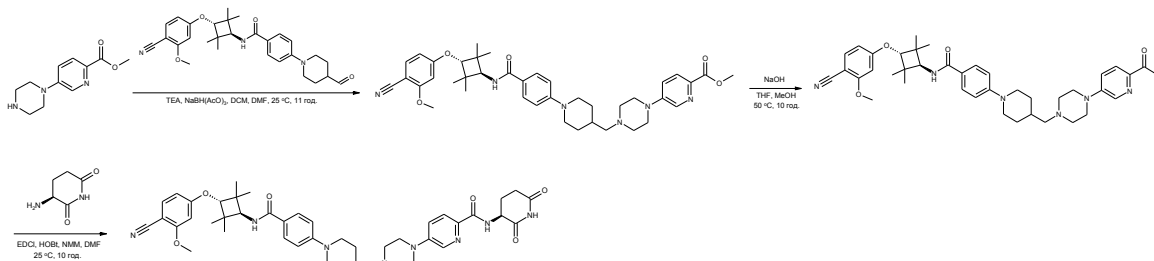
QC-LCMS: (ESI) маса/заряд: 792,5 [M+1]⁺.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 10,86 (s, 1H), 8,86 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,75 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,49 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,97 (d, J=9,2 Гц, 2H), 6,65 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,55 (dd, J=2,4, 8,4 Гц, 1H), 4,83-4,72 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,06 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,88-3,85 (m, 2H), 2,27-2,17 (m, 3H), 2,03-2,01 (m, 1H), 1,84-1,81 (m, 3H), 1,23 (s, 8H), 1,16 (s, 6H).

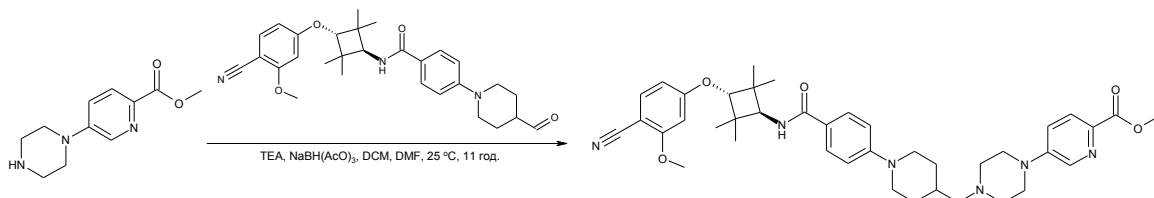
Хімічна формула: C₄₃H₅₃N₉O₆, молекулярна маса: 791,94.

Приклад 19. Синтез 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл)-N-[(3S)-2,6-діоксо-3-піперидил]піримідин-2-карбоксаміду (сполуки 40).

Схема 14. Стислий опис синтезу сполуки 40.



Стадія 1. Одержання метил-5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоїл]феніл)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-іл)піколінату.

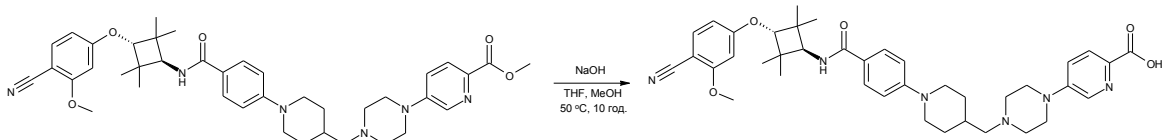


До розчину метил-5-піперазин-1-ілпіридин-2-карбоксилату (189 мг, 0,73 ммоль, 1,20 екв., хлористоводнева кислота) в диметилформаміді (6 мл) і дихлорметані (2 мл) додавали триетиламін (145,40 мг, 1,44 ммоль, 0,2 мл, 2,35 екв.), оцтову кислоту (210 мг, 3,50 ммоль, 0,2 мл, 5,71 екв.) і N-[3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-4-(4-форміл-1-піперидил)бензамід (300 мг, 0,61 ммоль, 1,00 екв.). Суміш перемішували за 25 °С протягом 10 год. Потім до суміші додавали триацетилборогідрид натрію (259 мг, 1,23 ммоль, 2,00 екв.) і перемішували за 25 °С протягом 1 год. За допомогою LCMS показували завершення реакції. Суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою препаративної вискооефективної рідинної хроматографії (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 25 мм × 10 мкм; рухома фаза: [вода (0,1 % TFA)-ACN]; В%: від 26 % до 56 %, 10 хв.) з одержанням метил-5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]піридин-2-карбоксилату (280 мг, 402,96 мкмоль, вихід 66 %) у вигляді білої твердої речовини.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 695,3 [M+1]⁺.

Хімічна формула: C₄₀H₅₀N₆O₅ молекулярна маса: 694,86.

Стадія 2. Одержання 5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоїл]феніл)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-іл)піколінової кислоти.

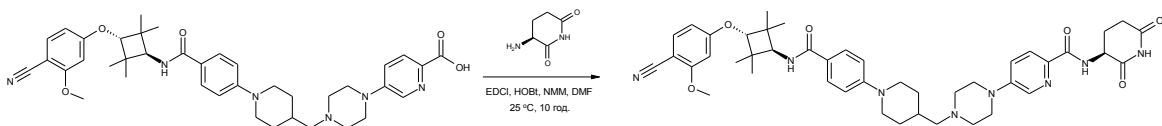


До розчину метил-5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]піридин-2-карбоксилату (280 мг, 0,40 ммоль, 1,00 екв.) в метанолі (6 мл) і воді (2 мл) додавали гідроксид натрію (48,35 мг, 1,21 ммоль, 3,00 екв.). Суміш перемішували за 50 °С протягом 10 год. За допомогою LCMS показували завершення реакції. Суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок регулювали до pH=3~4 за допомогою хлористоводневої кислоти (1 M). Потім суміш екстрагували етилацетатом (10 мл × 2). Органічний шар концентрували за зниженого прогресу з одержанням 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]піридин-2-карбонової кислоти (170,00 мг, 249,69 мкмоль, вихід 62 %) у вигляді білої твердої речовини, яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 681,3 [M+1]⁺.

Хімічна формула: C₃₉H₄₈N₆O₅ молекулярна маса: 680,84.

Стадія 3. Одержання 5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоїл]феніл)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((S)-2,6-діоксопіридин-3-іл)піколінамід, сполуки 40.



До розчину 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]піридин-2-карбонової кислоти (170 мг, 249,69 мкмоль, 1,00 екв.) в диметилформаміді (3 мл) додавали 1-метилпіперазин (101 мг, 998,78 мкмоль, 109,81 мкл, 4,00 екв.), 1-гідроксибензотриазол (51 мг, 374,54 мкмоль, 1,50 екв.), гідрохлорид 1-(3-діметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїмід (72 мг, 374,54 мкмоль, 1,50 екв.) і (3S)-3-амінопіридин-2,6-діон (82,19 мг, 499,39 мкмоль, 2,00 екв., хлористоводнева кислота). Суміш перемішували за 25 °С протягом 10 год. За допомогою LCMS показували завершення реакції. Суміш фільтрували з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою препаративної вискооефективної рідинної хроматографії (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 × 25 × 10 мкм; рухома фаза: [вода (0,225 % FA)-ACN]; В%: від 20 % до 50 %, 10 хв.) з одержанням 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]-N-[(3S)-2,6-діоксо-3-піперидил]піридин-2-карбоксамід (70,60 мг, 87,39 мкмоль, вихід 35 %) у вигляді білої твердої речовини.

QC-LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 791,4 [M+1]⁺.

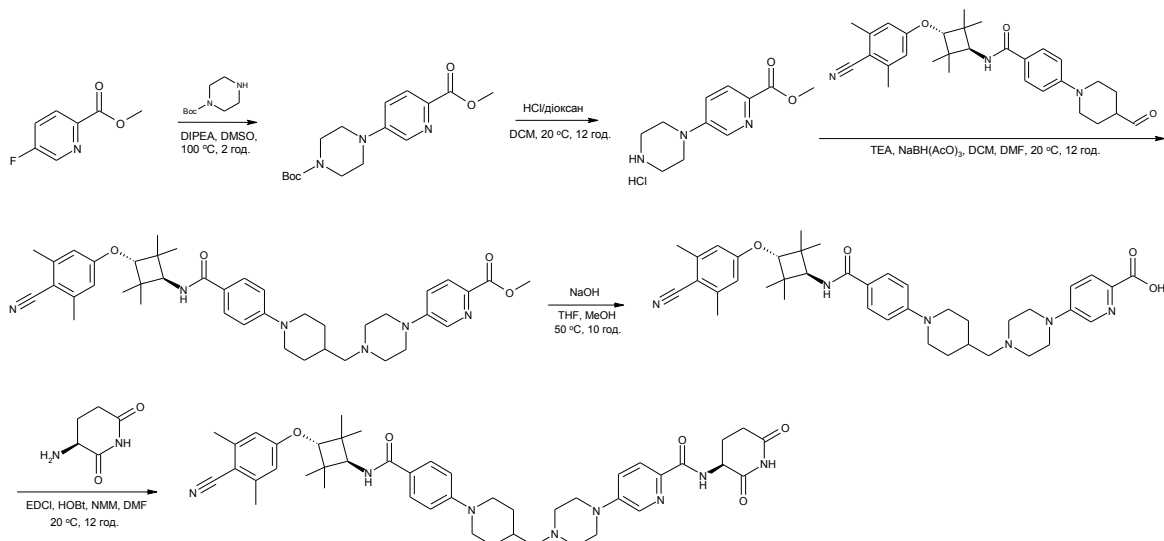
¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆)δ: 10,85 (s, 1H), 8,73 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,33 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,87 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,74 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,65 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,50 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,43 (dd, J=2,8, 8,4 Гц,

1H), 6,96 (d, J=9,2 Гц, 2H), 6,64 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,54 (dd, J=2,0, 8,8 Гц, 1H), 4,75 (ddd, J=5,2, 7,6, 12,8 Гц, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,05 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,87 (br dd, J=2,0, 11,6 Гц, 2H), 3,35 (br s, 4H), 3,30 (br s, 1H), 2,87-2,72 (m, 3H), 2,55 (br s, 2H), 2,53 (br d, J=2,0 Гц, 2H), 2,27-2,14 (m, 3H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,86-1,75 (m, 3H), 1,27-1,18 (m, 8H), 1,15 (s, 6H).

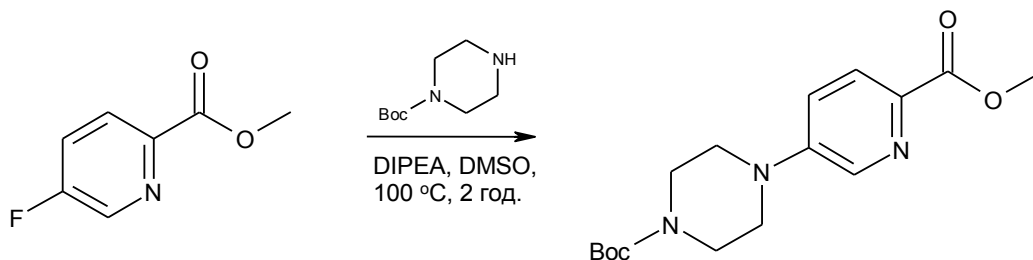
Хімічна формула: $C_{44}H_{54}N_8O_6$, молекулярна маса: 790,95.

Приклад 20. Синтез 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]-N-[(3S)-2,6-діоксо-3-піперидил]піридин-2-карбоксаміду (сполуки 41).

Схема 15. Стислий опис синтезу сполуки 41.



Стадія 1. Одержання трет-бутил-4-(6-(метоксикарбоніл)піридин-3-іл)піперазин-1-карбоксилату.

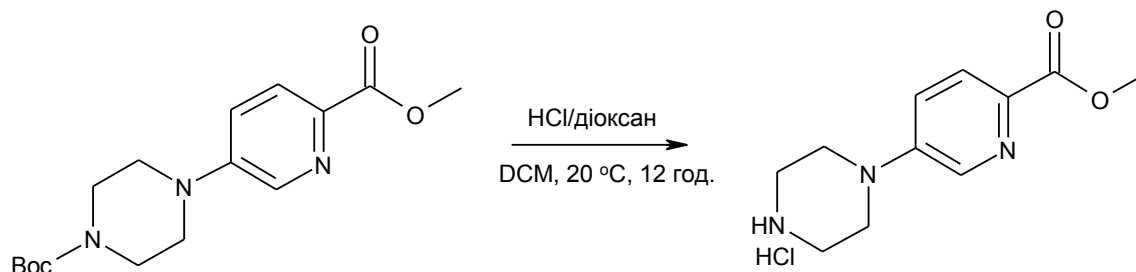


До розчину метил-5-фторпіридин-2-карбоксилату (900 мг, 5,80 ммоль, 1,00 екв.) в диметилсульфоксиді (10 мл) додавали діізопропілетиламін (1,50 г, 11,60 ммоль, 2,02 мл, 2,00 екв.) і трет-бутилпіперазин-1-карбоксилат (1,08 г, 5,80 ммоль, 1,00 екв.). Суміш перемішували за 100 °C протягом 2 год. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. Суміш додавали виливали в крижану воду (20 мл) і етилацетат (20 мл) і осад на фільтрі концентрували за зниженого тиску з одержанням трет-бутил-4-(6-метоксикарбоніл-3-піридил)піперазин-1-карбоксилату (1,20 г, 3,73 ммоль, вихід 64 %) у вигляді білої твердої речовини, який застосовували безпосередньо на наступній стадії.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 322,7 $[M+1]^+$.

Хімічна формула: $C_{16}H_{23}N_3O_4$, молекулярна маса: 321,37.

Стадія 2. Одержання метил-5-(піперазин-1-іл)піколінату.

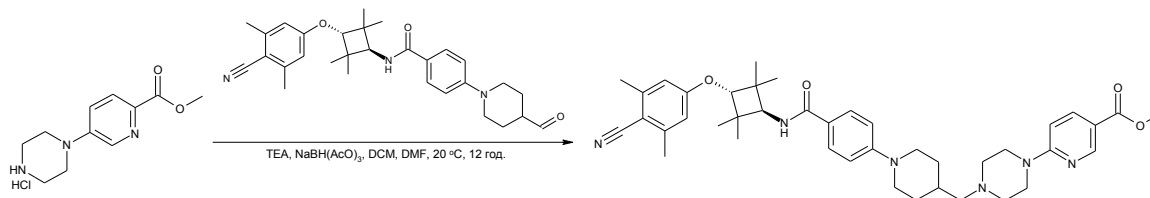


До розчину трет-бутил-4-(6-метоксикарбоніл-3-піридил)піперазин-1-карбоксилату (1,20 г, 3,73 ммоль, 1,00 екв.) в дихлорметані (30 мл) додавали суміш хлористоводневої кислоти/діоксан (4 М, 4 мл, 4,28 екв.). Суміш перемішували за 20 °С протягом 12 год. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. Суміш фільтрували і осад на фільтрі концентрували за зниженого тиску з одержанням метил-5-піперазин-1-ілпіридин-2-карбоксилату (0,90 г, 3,49 ммоль, вихід 93 %, гідрохлорид) у вигляді жовтої твердої речовини. Тверду речовину застосовували безпосередньо на наступній стадії.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 222,2 [M+1]⁺.

Хімічна формула: C₁₁H₁₅N₃O₂, молекулярна маса: 221,26.

Стадія 3. Одержання метил-5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоїл)феніл)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-іл)піколінату.

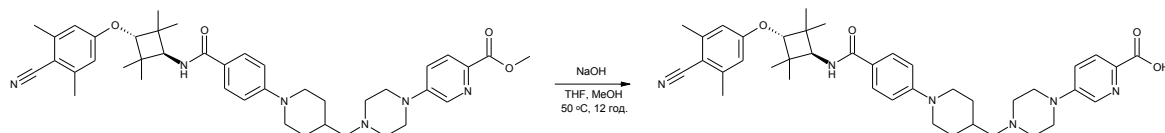


До розчину метил-5-піперазин-1-ілпіридин-2-карбоксилату (159 мг, 0,61 ммоль, 1,00 екв., гідрохлорид) в дихлорметані (3 мл) і диметиформаміді (2 мл) додавали триетиламін (62 мг, 0,61 ммоль, 1,00 екв.), оцтову кислоту (37 мг, 0,61 ммоль, 1,00 екв.) і N-[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-4-(4-форміл-1-піперидил)бензамід (300 мг, 0,61 ммоль, 1,00 екв.). Суміш перемішували за 30 °С протягом 12 год. Потім до суміші додавали ацетат борогідриду натрію (261 мг, 1,23 ммоль, 2,00 екв.). Потім суміш перемішували за 30 °С протягом 1 год. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. До реакційної суміші додавали воду (20 мл) і екстрагували дихлорметаном (30 мл × 3). Органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка: Phenomenex luna C18 150 × 40 мм × 15 мкм; рухома фаза: [вода (0,1 % TFA)-ACN]; В%: від 32 % до 52 %, 10 хв.) з одержанням метил-5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]піридин-2-карбоксилату (260 мг, 0,37 ммоль, вихід 60 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 693,4 [M+1]⁺.

Хімічна формула: C₄₁H₅₂N₆O₄, молекулярна маса: 692,89.

Стадія 4. Одержання 5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоїл)феніл)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-іл)піколінової кислоти.

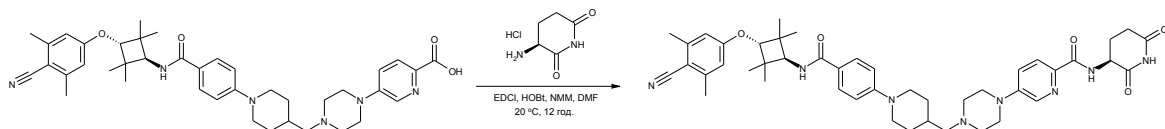


До розчину метил-5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]піридин-2-карбоксилату (260 мг, 0,37 ммоль, 1,00 екв.) в тетрагідрофурані (5 мл), метанолі (5 мл) і воді (5 мл) додавали гідроксид натрію (120 мг, 3,00 ммоль, 8,00 екв.). Суміш перемішували за 50 °С протягом 12 год. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. Суміш регулювали за допомогою розбавленої хлористоводневої кислоти (6 М) до рН 5. Потім суміш фільтрували і осад на фільтрі концентрували за зниженого тиску з одержанням 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]піридин-2-карбонової кислоти (200 мг, 0,27 ммоль, вихід 74 %, гідрохлорид) у вигляді жовтої твердої речовини, яку застосовували безпосередньо на наступній стадії.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 679,2 [M+1]⁺.

Хімічна формула: C₄₀H₅₀N₆O₄, молекулярна маса: 678,86.

Стадія 5. Одержання 5-(4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоїл)феніл)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((S)-2,6-діоксопіридин-3-іл)піколінамід, сполуки 41.



До розчину 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]піридин-2-карбонової кислоти (200 мг, 0,27 ммоль, 1,00 екв., гідрохлорид) в диметилформаміді (2 мл) додавали 4-метилморфолін (141 мг, 1,40 ммоль, 5,00 екв.), гідроксибензотриазол (45 мг, 0,33 ммоль, 1,20 екв.) і гідрохлорид 3-(етилімінометиленаміно)-N,N-диметилпропан-1-аміну (64 мг, 0,33 ммоль, 1,20 екв.) і (3S)-3-амінопіперидин-2,6-діон (69 мг, 0,41 ммоль, 1,50 екв., гідрохлорид). Суміш перемішували за 20 °С протягом 12 год. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. До суміші додавали дихлорметан (20 мл) і воду (20 мл). Органічний шар висушували над сульфатом натрію і концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою препаративної вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка: Shim-pack C18 150 × 25 × 10 мкм; рухома фаза: [вода (0,225 % FA)-ACN]; В%: від 26 % до 56 %, 10 хв.) з одержанням 5-[4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-4-піперидил]метил]піперазин-1-іл]-N-[(3S)-2,6-діоксо-3-піперидил]піридин-2-карбоксаміду (60,10 мг, 0,07 ммоль, вихід 26 %, чистота 99 %) у вигляді білої твердої речовини.

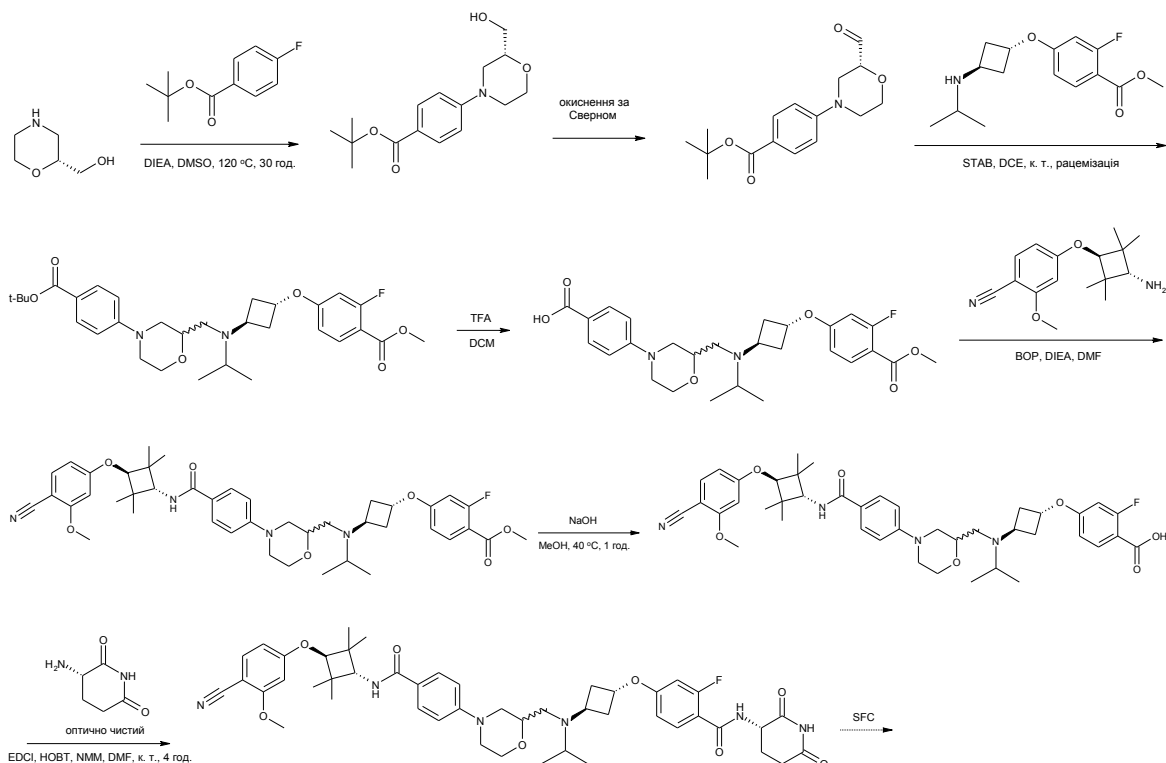
QC-LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 791,4 [M+1]⁺.

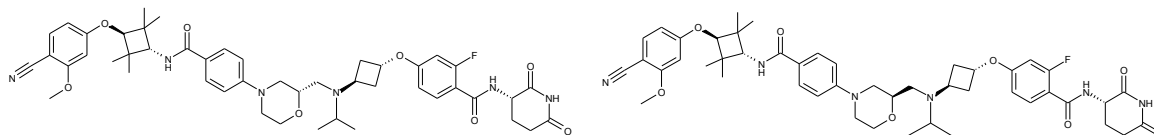
¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆)δ: 10,85 (s, 1H), 8,73 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,33 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,87 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,74 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,51-7,39 (m, 2H), 6,97 (d, J=9,2 Гц, 2H), 6,74 (s, 2H), 4,81-4,66 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,04 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,87 (br d, J=12,0 Гц, 2H), 2,53 (br d, J=2,0 Гц, 6H), 2,44 (s, 6H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,82 (br d, J=11,6 Гц, 3H), 1,22 (s, 8H), 1,13 (s, 6H).

Хімічна формула: C₄₅H₅₆N₈O₅, молекулярна маса: 788,98.

Приклад 21. Синтез 4-[(2R)-2-([ізопропіл[(1r,3r)-3-(4-[[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]аміно]метил]морфолін-4-іл]-N-[(1r,3r)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]бензаміду (сполуки 43) і 4-[(2S)-2-([ізопропіл[(1r,3r)-3-(4-[[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]аміно]метил]морфолін-4-іл]-N-[(1r,3r)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]бензаміду (сполуки 44).

Схема 16. Стислий опис синтезу сполук 43 і 44.





Стадія 1. Синтез трет-бутил-4-[(2R)-2-(гідроксиметил)морфолін-4-іл]бензоату.

У круглодонну колбу об'ємом 250 мл поміщали (2R)-морфолін-2-ілметанол (10,0 г, 85,4 ммоль, 1,0 екв.), трет-бутил-4-фторбензоат (16,7 г, 85,4 ммоль, 1,0 екв.), DIEA (33,1 г, 25,1 ммоль, 3,0 екв.) в DMSO (25 мл). Одержаний розчин перемішували протягом 16 годин за 120 °С на масляній бані. Потім реакційну суміш гасили шляхом додавання 10 мл води. Одержаний розчин екстрагували етилацетатом (50 мл × 2), висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували. Залишок обробляли за допомогою колонки із силікагелем із застосуванням суміші етилацетат/петролейний етер (1:1). Це забезпечувало одержання 4,5 г (18 %) трет-бутил-4-[(2R)-2-(гідроксиметил)морфолін-4-іл]бензоату у вигляді жовтого масла.

LC-MS (ES⁺): маса/заряд 294,40 [MН⁺], t_R=1,58 хв. (прогін 2,9 хвилини).

Стадія 2. Синтез трет-бутил-4-[(2R)-2-формілморфолін-4-іл]бензоату.

В 3-горлу круглодонну колбу об'ємом 250 мл, яку продували азотом і в якій підтримували інертну атмосферу азоту, поміщали DCM (20 мл). За цим слідувало додавання (COCl)₂ (1,5 мл) за -78 °С. До цього додавали розчин DMSO (3 мл) в DCM (6 мл) за -78 °С. До суміші додавали розчин трет-бутил-4-[(2R)-2-(гідроксиметил)морфолін-4-іл]бензоату (2,0 г) в DCM (10 мл) за -78 °С. До суміші додавали розчин TEA (6 мл) в DCM (15 мл) за -78 °С. Одержаний розчин перемішували протягом 1,5 годин за -78 °С. Реакційну суміш потім гасили шляхом додавання 100 мл води. Одержаний розчин екстрагували дихлорметаном (100 мл × 3) і органічні шари об'єднували. Одержану суміш промивали х сольовим розчином. Суміш висушували над безводним сульфатом натрію. Тверді речовини відфільтровували. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Це забезпечувало одержання 1,37 г трет-бутил-4-[(2R)-2-формілморфолін-4-іл]бензоату у вигляді жовтого масла.

Стадія 3. трет-Бутил-4-[2-[(ізопропіл[(1R,3R)-3-[3-фтор-4-(метоксикарбоніл)фенокси]циклобутил]аміно]метил]морфолін-4-іл]бензоат.

У круглодонну колбу об'ємом 100 мл поміщали трет-бутил-4-[(2R)-2-формілморфолін-4-іл]бензоат (1,1 г, 3,7 ммоль, 1,0 екв.), метил-2-фтор-4-[(1R,3R)-3-(ізопропіламіно)циклобутокси]бензоат (1,1 г, 3,9 ммоль, 1,0 екв.) в DCE (3 мл), STAB (2,5 г, 0,1 ммоль, 3,0 екв.). Одержаний розчин перемішували протягом 2 годин за кімнатної температури. Потім реакційну суміш гасили шляхом додавання 1 мл води. Одержаний розчин екстрагували дихлорметаном (20 мл × 2), висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували. Залишок обробляли за допомогою колонки із силікагелем із застосуванням суміші етилацетат/петролейний етер (1:1). Це забезпечувало одержання 650,0 мг (31 %) трет-бутил-4-[2-[(ізопропіл[(1R,3R)-3-[3-фтор-4-(метоксикарбоніл)фенокси]циклобутил]аміно]метил]морфолін-4-іл]бензоату у вигляді жовтої твердої речовини.

LC-MS (ES⁺): маса/заряд 557,35 [MН⁺], t_R=2,41 хв. (прогін 2,9 хвилини).

Стадія 4. Синтез 4-[2-[(ізопропіл[(1R,3R)-3-[3-фтор-4-(метоксикарбоніл)фенокси]циклобутил]аміно]метил]морфолін-4-іл]бензойної кислоти. У круглодонну колбу об'ємом 50 мл поміщали трет-бутил-4-[2-[(ізопропіл[(1R,3R)-3-[3-фтор-4-(метоксикарбоніл)фенокси]циклобутил]аміно]метил]морфолін-4-іл]бензоат (650,0 мг, 1,2 ммоль, 1,0 екв.) в DCM (10 мл), трифторацетальдегід (5 мл). Одержаний розчин перемішували протягом 1 години за кімнатної температури. Одержану суміш концентрували. Це забезпечувало одержання 495,0 мг (84 %) 4-[2-[(ізопропіл[(1R,3R)-3-[3-фтор-4-(метоксикарбоніл)фенокси]циклобутил]аміно]метил]морфолін-4-іл]бензойної кислоти у вигляді жовтого масла.

LC-MS (ES⁺): маса/заряд 501,2 [MН⁺], t_R=1,32 хв. (прогін 4,9 хвилини).

Стадія 5. Синтез метил-2-фтор-4-[(1R,3R)-3-[ізопропіл[[4-(4-[(1R,3R)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]морфолін-2-іл]метил]аміно]циклобутокси]бензоату. У круглодонну колбу об'ємом 100 мл поміщали 4-[2-[(ізопропіл[(1R,3R)-3-[3-фтор-4-(метоксикарбоніл)фенокси]циклобутил]аміно]метил]морфолін-4-іл]бензойну кислоту (495,0 мг, 0,9 ммоль, 1,0 екв.), 2-метокси-4-[(1R,3R)-3-аміно-2,2,4,4-тетраметилциклобутокси]бензонітрil (271,3 мг, 0,9 ммоль, 1,0 екв.) в DMF (5 мл), DIEA (383,4 мг, 2,9 ммоль, 3,0 екв.), BOP (524,8 мг, 1,2 ммоль, 1,2 екв.). Одержаний розчин перемішували протягом 1 години за кімнатної температури. Потім реакційну суміш гасили шляхом додавання 2 мл води. Одержаний розчин екстрагували етилацетатом (20 мл × 2) висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували. Залишок обробляли за допомогою колонки із силікагелем із застосуванням суміші етилацетат/петролейний етер (2:1). Це забезпечувало одержання 435,0 мг (58 %) метил-2-фтор-4-[(1R,3R)-3-[ізопропіл[[4-(4-[(1R,3R)-3-(4-ціано-3-

метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл)морфолін-2-іл]метил]аміно]циклобутокси]бензоату у вигляді жовтої твердої речовини.

LC-MS (ES⁺): маса/заряд 757,2 [MH⁺], t_R=3,49 хв. (прогін 4,9 хвилини).

Стадія 6. Синтез 2-фтор-4-[(1*r*,3*r*)-3-[ізопропіл([4-(4-[(1*r*,3*r*)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл)морфолін-2-іл]метил]аміно]циклобутокси]бензойної кислоти. У круглодонну колбу об'ємом 100 мл поміщали метил-2-фтор-4-[(1*r*,3*r*)-3-[ізопропіл([4-(4-[(1*r*,3*r*)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл)морфолін-2-іл]метил]аміно]циклобутокси]бензоат (435,0 мг, 0,6 ммоль, 1,0 екв.) в MeOH (5 мл), каустичну соду (91,9 мг, 2,3 ммоль, 4,0 екв.) в H₂O (2,00 мл). Одержаний розчин перемішували протягом 2 годин за кімнатної температури. Одержаний розчин екстрагували етилацетатом (20 мл × 2), висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували. Це забезпечувало одержання 380,0 мг (89 %) 2-фтор-4-[(1*r*,3*r*)-3-[ізопропіл([4-(4-[(1*r*,3*r*)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]хеніл)орфолін-2-іл]метил]аміно]циклобутокси]бензойної кислоти у вигляді жовтої твердої речовини.

LC-MS (ES⁺): маса/заряд 743,35 [MH⁺], t_R=1,26 хв. (прогін 2,9 хвилини).

Стадія 7а. Синтез 4-[(2*R*)-2-([ізопропіл[(1*r*,3*r*)-3-(4-[(3*S*)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]карбамоїл]-3-фторфенокси)циклобутил]аміно]метил)морфолін-4-іл]-N-[(1*r*,3*r*)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]бензаміду, сполуки 43. У круглодонну колбу об'ємом 50 мл поміщали 2-фтор-4-[(1*r*,3*r*)-3-[ізопропіл([4-(4-[(1*r*,3*r*)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл)морфолін-2-іл]метил]аміно]циклобутокси]бензойну кислоту (280,0 мг, 0,4 ммоль, 1,0 екв.), (3*S*)-3-амінопіперидин-2,6-діон (72,4 мг, 0,5 ммоль, 1,5 екв.) в DMF (3 мл), NMM (114,4 мг, 1,1 ммоль, 3,0 екв.), НОВТ (61,1 мг, 0,4 ммоль, 1,2 екв.), EDCI (86,7 мг, 0,4 ммоль, 1,2 екв.). Одержаний розчин перемішували протягом 4 годин за кімнатної температури. Потім реакційну суміш гасили шляхом додавання 1 мл води. Одержаний розчин екстрагували етилацетатом (20 мл × 2), висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували. Залишок обробляли за допомогою колонки із силікагелем із застосуванням суміші дихлорметан/метанол (10:1). Неочищений продукт очищали за допомогою хіральної препаративної HPLC за наступних умов: MTBE (0,1 % DEA):EtOH=50:50, колонка: ChiralWHELK-014, розмір: 6 *50 мм, 3,5 мкм. Це забезпечувало одержання 74,9 мг (23 %) 4-[(2*R*)-2-([ізопропіл[(1*r*,3*r*)-3-(4-[(3*S*)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]карбамоїл]-3-фторфенокси)циклобутил]аміно]метил)морфолін-4-іл]-N-[(1*r*,3*r*)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]бензаміду у вигляді брудно-білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,90 (s, 1H), 8,45-8,20 (m, 1H), 7,90-7,73 (m, 2H), 7,72-7,60 (m, 2H), 7,59-7,42 (m, 1H), 7,06-6,87 (m, 2H), 6,86-6,70 (m, 2H), 6,69-6,60 (m, 1H), 6,59-6,45 (m, 1H), 4,90-4,69 (m, 2H), 4,33-4,21 (m, 1H), 4,15-4,00 (m, 1H), 3,99-3,83 (m, 4H), 3,82-3,45 (m, 7H), 3,05-2,90 (m, 1H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,46-2,35 (m, 3H), 2,22-1,83 (m, 4H), 1,25-1,20 (m, 7H), 1,18-1,10 (m, 6H), 1,05-0,88 (m, 6H).

LC-MS (ES⁺): маса/заряд 853,45 [MH⁺], t_R=3,61 хв. (прогін 4,9 хвилини).

Хімічна формула: C₄₇H₅₇FN₆O₈ [852,42].

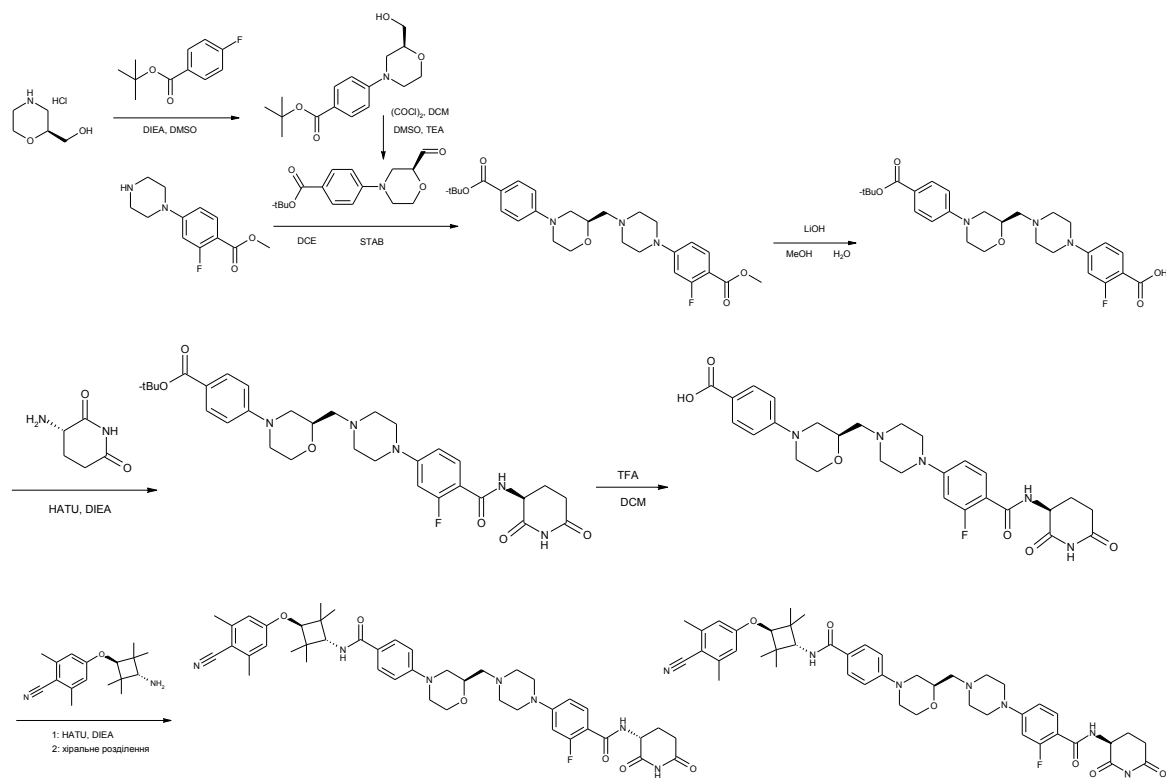
Стадія 7б. Синтез 4-[(2*S*)-2-([ізопропіл[(1*r*,3*r*)-3-(4-[(3*S*)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]карбамоїл]-3-фторфенокси)циклобутил]аміно]метил)морфолін-4-іл]-N-[(1*r*,3*r*)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]бензаміду, сполуки 44. У круглодонну колбу об'ємом 50 мл поміщали 2-фтор-4-[(1*r*,3*r*)-3-[ізопропіл([4-(4-[(1*r*,3*r*)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл)морфолін-2-іл]метил]аміно]циклобутокси]бензойну кислоту (280,0 мг, 0,4 ммоль, 1,0 екв.), (3*S*)-3-амінопіперидин-2,6-діон (72,4 мг, 0,5 ммоль, 1,5 екв.) в DMF (3 мл), NMM (114,4 мг, 1,1 ммоль, 3,0 екв.), НОВТ (61,1 мг, 0,4 ммоль, 1,2 екв.), EDCI (86,7 мг, 0,4 ммоль, 1,2 екв.). Одержаний розчин перемішували протягом 4 годин за кімнатної температури. Потім реакційну суміш гасили шляхом додавання 1 мл води. Одержаний розчин екстрагували етилацетатом (20 мл × 2), висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували. Залишок обробляли за допомогою колонки із силікагелем із застосуванням суміші дихлорметан/метанол (10:1). Неочищений продукт очищали за допомогою хіральної препаративної HPLC за наступних умов: MTBE (0,1 % DEA):EtOH=50:50, колонка: ChiralWHELK-014, розмір: 6 *50 мм, 3,5 мкм. Це забезпечувало одержання 58,1 мг (18 %) 4-[(2*S*)-2-([ізопропіл[(1*r*,3*r*)-3-(4-[(3*S*)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]карбамоїл]-3-фторфенокси)циклобутил]аміно]метил)морфолін-4-іл]-N-[(1*r*,3*r*)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]бензаміду у вигляді брудно-білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,85 (s, 1H), 8,52-8,15 (m, 1H), 7,88-7,72 (m, 2H), 7,71-7,57 (m, 2H), 7,56-7,35 (m, 1H), 7,15-6,87 (m, 2H), 6,86-6,70 (m, 2H), 6,69-6,59 (m, 1H), 6,58-6,40 (m, 1H), 4,95-4,63 (m, 2H), 4,40-4,23 (m, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,99-3,95 (m, 1H), 3,94-3,88 (m, 3H), 3,86-3,75 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 3H), 3,59-3,48 (m, 1H), 3,47-3,40 (m, 1H), 3,05-2,92 (m, 1H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,55-2,50 (m, 2H), 2,48-2,32 (m, 3H), 2,30-2,05 (m, 3H), 2,04-1,90 (m, 1H), 1,30-1,21 (m, 6H), 1,20-1,03 (m, 6H), 1,01-0,80 (m, 6H).

LC-MS (ES⁺): маса/заряд 853,45 [MH⁺], t_R=2,03 хв. (прогін 2,9 хвилини). Хімічна формула: C₄₇H₅₇FN₆O₈ [852,42].

Приклад 22. Синтез N-[(3R)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]-2-фтор-4-(4-[[[(2R)-4-(4-[[[(1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]морфолін-2-іл]метил]піперазин-1-іл)бензаміду (сполуки 48) і N-[(3S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]-2-фтор-4-(4-[[[(2R)-4-(4-[[[(1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]морфолін-2-іл]метил]піперазин-1-іл)бензаміду; біс(мурашиної кислоти) (сполуки 49).

Схема 17. Стислий опис синтезу сполук 48 і 49.



Стадія 1. Синтез трет-бутил-4-[(2S)-2-(гідроксиметил)морфолін-4-іл]бензоату.

У круглодонну колбу об'ємом 50 мл поміщали гідрохлорид [(2S)-морфолін-2-іл]метанолу (200,00 мг, 1,30 ммоль, 1,00 екв.) в DMSO (8,00 мл), до якого додавали DIEA (841,37 мг, 6,51 ммоль, 5,00 екв.), трет-бутил-4-фторбензоат (383,22 мг, 1,95 ммоль, 1,50 екв.). Одержаний розчин перемішували протягом 30 год. за 120 °C на масляній бані. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Одержаний розчин розбавляли 50 мл DCM. Одержану суміш промивали за допомогою 50 мл H₂O та сольовим розчином (3 × 50 мл). Суміш висушували над безводним сульфатом натрію. Тверді речовини відфільтровували. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Це забезпечувало одержання 180 мг (неочищена речовина) трет-бутил-4-[(2S)-2-(гідроксиметил)морфолін-4-іл]бензоату у вигляді світло-жовтого масла.

LC-MS (ES⁺): маса/заряд 294,10 [M+H⁺], t_R=0,93 хв. (прогін 1,9 хвилини).

Стадія 2. Синтез трет-бутил-4-[(2S)-2-формілморфолін-4-іл]бензоату.

В 3-горлу круглодонну колбу об'ємом 100 мл, яку продували азотом і в якій підтримували інертну атмосферу азоту, поміщали (COCl)₂ (0,40 мл, 4,70 ммоль, 9,18 екв.) в DCM (20,00 мл), до якого додавали DMSO (0,80 мл, 11,26 ммоль, 22,03 екв.) в DCM (6,00 мл) протягом 30 хв. за -78 °C, після завершення додавання суміш перемішували за -78 °C протягом 5 хв. з подальшим додаванням розчину трет-бутил-4-[(2S)-2-(гідроксиметил)морфолін-4-іл]бензоату (150,00 мг, 0,51 ммоль, 1,00 екв.) в DCM (6,00 мл) протягом 20 хв. за -78 °C і одержану суміш перемішували протягом 20 хв., потім Et₃N (3,50 мл, 25,18 ммоль, 49,25 екв.) додавали краплями протягом 10 хв. Забезпечували нагрівання одержаного розчину до 0 °C і перемішували протягом 1 год. за 0 °C протягом 30 хв. Реакційну суміш потім гасили шляхом додавання 50 мл води. Одержаний розчин розбавляли 50 мл DCM. Одержану суміш промивали за допомогою 50 мл H₂O та сольовим розчином (3 × 50 мл). Суміш висушували над безводним сульфатом натрію. Тверді речовини відфільтровували. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Це забезпечувало одержання 120 мг (неочищена речовина) трет-бутил-4-[(2S)-2-формілморфолін-4-іл]бензоату у вигляді жовтої твердої речовини.

Стадія 3. Синтез метил-4-(4-[[[(2R)-4-(4-(трет-бутоксикарбоніл)феніл]морфолін-2-іл]метил]піперазин-1-іл)-2-фторбензоату.

У круглодонну колбу об'ємом 100 мл поміщали трет-бутил-4-[(2S)-2-формілморфолін-4-іл]бензоат (950 мг, 3,26 ммоль, 1,00 екв.), DCE (25 мл), MeOH (10 мл), метил-2-фтор-4-(піперазин-1-іл)бензоат (780 мг, 3,26 ммоль, 1,00 екв.), СТАВ (690 мг, 3,26 ммоль, 1,00 екв.). Одержаний розчин перемішували протягом 15 хв. за кімнатної температури. Одержану суміш промивали за допомогою 1 × 60 мл води. Одержаний розчин екстрагували дихлорметаном (3 × 60 мл) і органічні шари об'єднували і висушували над безводним сульфатом натрію. Тверді речовини відфільтровували. Одержану суміш концентрували. Залишок обробляли за допомогою колонки із силікагелем із застосуванням суміші етилацетат/петролейний етер (від 0 %:100 % до 30 %:70 %). Це забезпечувало одержання 515 мг (31 %) метил-4-(4-[(2R)-4-[4-(трет-бутоксикарбоніл)феніл]морфолін-2-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-фторбензоату у вигляді брудно-білої твердої речовини. LC-MS (ES+): маса/заряд 514,25 [MH+], t_R =0,64 хв. (прогін 1,2 хвилини).

Стадія 4. Синтез 4-(4-[(2R)-4-[4-(трет-бутоксикарбоніл)феніл]морфолін-2-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-фторбензойної кислоти. В круглодонну колбу об'ємом 250 мл поміщали метил-4-(4-[(2R)-4-[4-(трет-бутоксикарбоніл)феніл]морфолін-2-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-фторбензоат (540 мг, 1,05 ммоль, 1,00 екв.), MeOH (40 мл), H₂O (12 мл), LiOH·H₂O (880 мг, 21,04 ммоль, 20,00 екв.). Одержаний розчин перемішували протягом 3 год. за 40 °C. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Значення pH розчину регулювали до 7 за допомогою суміші HCl/H₂O (1 моль/л). Тверді речовини збирали за допомогою фільтрації. Це забезпечувало одержання 0,39 г (74 %) 4-(4-[(2R)-4-[4-(трет-бутоксикарбоніл)феніл]морфолін-2-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-фторбензойної кислоти у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

LC-MS (ES+): маса/заряд 500,30 [MH+], t_R =0,79 хв. (прогін 1,5 хвилини).

Стадія 5. Синтез трет-бутил-4-[(2R)-2-[4-(4-[(3S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]карбамоїл)-3-фторфеніл]піперазин-1-іл]метил]морфолін-4-іл]бензоату. В круглодонну колбу об'ємом 100 мл поміщали 4-(4-[(2R)-4-[4-(трет-бутоксикарбоніл)феніл]морфолін-2-іл]метил)піперазин-1-іл)-2-фторбензойну кислоту (330 мг, 0,66 ммоль, 1,00 екв.), DMF (20 мл), HATU (380 мг, 0,99 ммоль, 1,50 екв.), розчин DIEA (850 мг, 6,62 ммоль, 10,00 екв.) в DMF (15 мл), (3S)-3-амінопіперидин-2,6-діон (130 мг, 1,02 ммоль, 1,50 екв.). Одержаний розчин перемішували протягом 1 год. за кімнатної температури. Потім реакційну суміш гасили шляхом додавання 50 мл води. Одержаний розчин екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл) і органічні шари об'єднували. Одержану суміш промивали за допомогою 1 × 100 мл сольового розчину. Суміш висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок обробляли за допомогою колонки із силікагелем із застосуванням суміші дихлорметан/метанол (15:1). Це забезпечувало одержання 302 мг (74 %) трет-бутил-4-[(2R)-2-[4-(4-[(3S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]карбамоїл)-3-фторфеніл]піперазин-1-іл]метил]морфолін-4-іл]бензоату у вигляді коричневої твердої речовини.

LC-MS (ES+): маса/заряд 610,30 [MH+], t_R =0,57 хв. (прогін 1,2 хвилини).

Стадія 6. Синтез 4-[(2R)-2-[4-(4-[(3S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]карбамоїл)-3-фторфеніл]піперазин-1-іл]метил]морфолін-4-іл]бензойної кислоти. В круглодонну колбу об'ємом 100 мл поміщали трет-бутил-4-[(2R)-2-[4-(4-[(3S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]карбамоїл)-3-фторфеніл]піперазин-1-іл]метил]морфолін-4-іл]бензоат (400 мг, 0,66 ммоль, 1,50 екв.), дихлорметан (20 мл), TFA (5 мл). Одержаний розчин перемішували протягом 30 хв. за кімнатної температури. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Залишок обробляли за допомогою колонки із силікагелем із застосуванням суміші дихлорметан/метанол (5:1). Це забезпечувало одержання 113 мг (30 %) 4-[(2R)-2-[4-(4-[(3S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]карбамоїл)-3-фторфеніл]піперазин-1-іл]метил]морфолін-4-іл]бензойної кислоти у вигляді брудно-білої твердої речовини.

LC-MS (ES+): маса/заряд 554,20 [MH+], t_R =0,45 хв. (прогін 1,2 хвилини).

Стадія 7а. Синтез N-[(3R)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]-2-фтор-4-(4-[(1R,3R)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл)феніл]морфолін-2-іл]метил]піперазин-1-іл]бензаміду, сполуки 48.

У круглодонну колбу об'ємом 100 мл поміщали 4-[(2R)-2-[4-(4-[(3S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]карбамоїл)-3-фторфеніл]піперазин-1-іл]метил]морфолін-4-іл]бензойну кислоту (90,00 мг, 0,16 ммоль, 1,00 екв.), DMF (12 мл), HATU (92,80 мг, 0,24 ммоль, 1,50 екв.), розчин DIEA (209,90 мг, 1,62 ммоль, 10,00 екв.) в DMF (2 мл), 2,6-диметил-4-[(1R,3R)-3-аміно-2,2,4,4-тетраметилциклобутоксид]бензонітрил (61,00 мг, 0,20 ммоль, 1,20 екв.). Одержаний розчин перемішували протягом 10 хв. за кімнатної температури. Одержану суміш промивали за допомогою 1 × 30 мл води. Одержаний розчин екстрагували етилацетатом (3 × 30 мл) і органічні шари об'єднували. Одержану суміш промивали за допомогою 1 × 50 мл сольового розчину. Суміш висушували над безводним сульфатом натрію. Тверді речовини відфільтровували. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Залишок обробляли за допомогою колонки із силікагелем із застосуванням суміші дихлорметан/метанол (15:1). Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної флеш-HPLC за наступних умов: колонка, C18 із силікагелем; рухома фаза, H₂O/метанол = 100 %/0 % зі зростанням до H₂O/метанол = 14 %/86 % за 45 хв.; детектор. Продукт очищали за допомогою хірального розділення за наступних умов: колонка: Chiralpak IC, 2 × 25 см, 5 мкм; рухома фаза A: DCM, рухома

фаза В: EtOH (8 ммоль/л NH₃.MeOH; швидкість потоку: 20 мл/хв.; градієнт: від 50 % В до 50 % В за 11 хв.; 220/254 нм. Це забезпечувало одержання 21,5 мг N-[(3R)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]-2-фтор-4-(4-[[[(2R)-4-(4-[[[(1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]морфолін-2-іл]метил]піперазин-1-іл]бензаміду (приблизно установа абсолютна стереохімія) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,85 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,87-6,72 (m, 4H), 4,73 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,04 (m, 3H), 3,77 (m, 5H), 2,77 (m, 3H), 2,60 (m, 6H), 2,43 (s, 5H), 2,18-1,92 (m, 4H), 1,22-1,12 (m, 14H); LC-MS (ES⁺): маса/заряд 808,25 [M+H]⁺, t_R=1,21 хв. (прогін 3,00 хвилини).

Хімічна формула: C₄₅H₅₄FN₇O₆ [807,41].

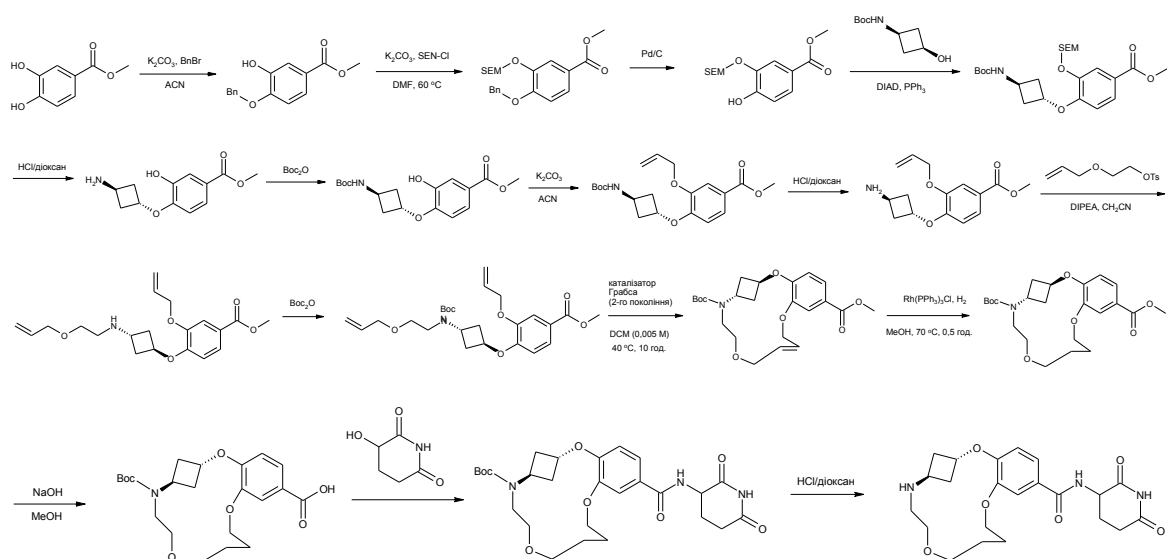
Стадія 7b. Синтез N-[(3R)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]-2-фтор-4-(4-[[[(2R)-4-(4-[[[(1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]морфолін-2-іл]метил]піперазин-1-іл]бензаміду, сполуки 49. У круглодонну колбу об'ємом 100 мл поміщали 4-[(2R)-2-[[4-(4-[[[(3S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]карбамоїл]-3-фторфеніл]піперазин-1-іл]метил]морфолін-4-іл]бензойну кислоту (90,00 мг, 0,16 ммоль, 1,00 екв.), DMF (12 мл), HATU (92,80 мг, 0,24 ммоль, 1,50 екв.), розчин DIEA (209,90 мг, 1,62 ммоль, 10,00 екв.) в DMF (2 мл), 2,6-диметил-4-[[[(1r,3r)-3-аміно-2,2,4,4-тетраметилциклобутоксид]бензонітрил (61,00 мг, 0,20 ммоль, 1,20 екв.). Одержаний розчин перемішували протягом 10 хв. за кімнатної температури. Одержану суміш промивали за допомогою 1 × 30 мл води. Одержаний розчин екстрагували етилацетатом (3 × 30 мл) і органічні шари об'єднували. Одержану суміш промивали за допомогою 1 × 50 мл сольового розчину. Суміш висушували над безводним сульфатом натрію. Тверді речовини відфільтровували. Одержану суміш концентрували під вакуумом. Залишок обробляли за допомогою колонки із силікагелем із застосуванням суміші дихлорметан/метанол (15:1). Неочищений продукт (90,00 мг) очищали за допомогою препаративної флеш-HPLC за наступних умов (IntelFlash-1): колонка, C18 із силікагелем; рухома фаза, H₂O/MeOH=100 %/0 % зі зростанням до H₂O/MeOH=14 %/86 % за 45 хв.; детектор. Продукт (60,00 мг) очищали за допомогою хірального розділення за наступних умов: колонка: Chiralpak IC, 2 × 25 см, 5 мкм; рухома фаза А: DCM, рухома фаза В: EtOH (8 ммоль/л NH₃.MeOH; швидкість потоку: 20 мл/хв.; градієнт: від 50 В до 50 В за 11 хв.; 220/254 нм; RT1: 5,86; RT2: 9,36; одержували продукт. Це забезпечувало одержання 11,2 мг N-[(3S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]-2-фтор-4-(4-[[[(2R)-4-(4-[[[(1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]морфолін-2-іл]метил]піперазин-1-іл]бензаміду; біс(мурашиної кислоти) (приблизно установа стереохімія) у вигляді білої твердої речовини.

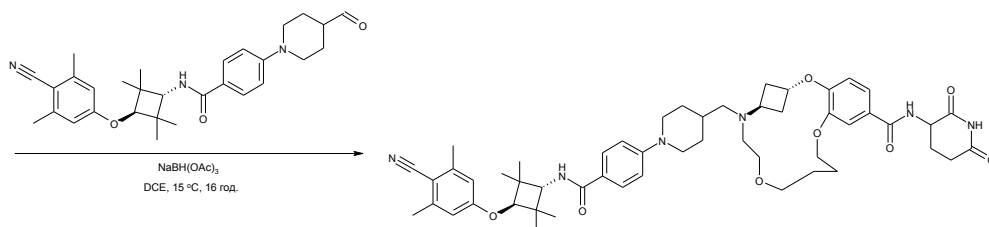
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,85 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,87 (m, 1H), 6,72 (m, 3H), 4,73 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,43-3,82 (m, 6H), 2,77 (m, 3H), 2,60 (m, 6H), 2,43 (m, 5H), 2,28-1,92 (m, 4H), 1,22 (s, 7H), 1,12 (s, 7H); LC-MS (ES⁺): маса/заряд 808,20 [M+H]⁺, t_R=1,17 хв. (прогін 3,00 хвилини).

Хімічна формула: C₄₅H₅₄FN₇O₆ [807,41].

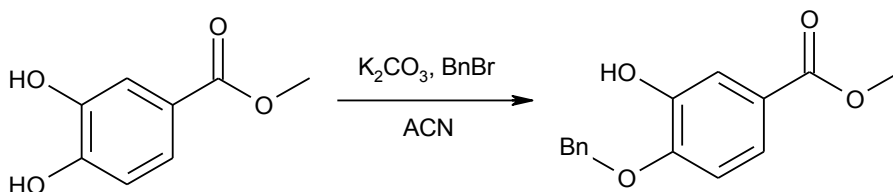
Приклад 23. Синтез (3^{1r},3^{3r})-4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоїл]феніл)піперидин-4-іл)метил)-N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2,7,12-триокса-4-аза-1(1,2)-бензолу-3(1,3)-циклобутанациклододекафан-1⁴-карбоксаміду (сполуки 64).

Схема 18. Стислий опис синтезу сполуки 64.





Стадія 1. Метил-4-бензилокси-3-гідроксибензоат.



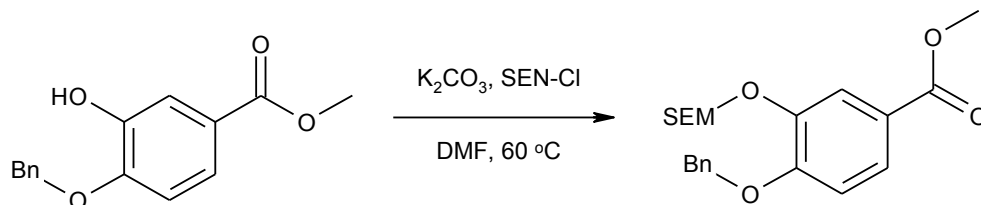
До розчину метил-3,4-дигідроксибензоату (10,00 г, 59,47 ммоль, 1,00 екв.) і карбонату калію (8,22 г, 59,47 ммоль, 1,00 екв.) в ацетонітрилі (120 мл) додавали бензилбромід (10,17 г, 59,47 ммоль, 7,06 мл, 1,00 екв.). Суміш перемішували за 80 °С протягом 12 год. в атмосфері водню. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. Суміш фільтрували. Фільтрат концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок розбавляли водою (100 мл) і екстрагували дихлорметаном (200 мл). Органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний етер:етилацетат = від 20:1 до 10:1) з одержанням метил-4-бензилокси-3-гідроксибензоату (12,00 г, 46,46 ммоль, вихід 78 %) у вигляді білої твердої речовини.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 259,1 [M+1]⁺.

¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,69-7,57 (m, 2 H), 7,50-7,35 (m, 5 H), 6,97 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 5,82-5,70 (m, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 3,94-3,84 (m, 3 H).

Хімічна формула: C₁₅H₁₄O₄, молекулярна маса: 258,27.

Стадія 2. Одержання метил-4-бензилокси-3-(2-триметилсилілетоксиметокси)бензоату.



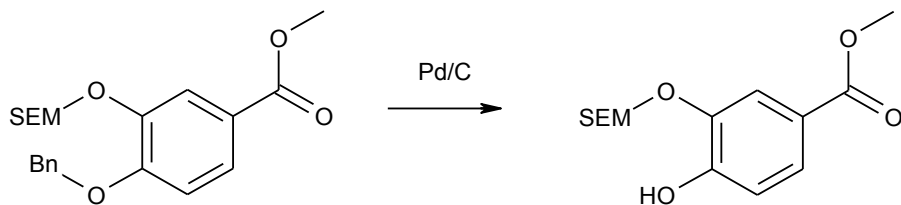
До розчину метил-4-бензилокси-3-гідроксибензоату (2,30 г, 8,91 ммоль, 1,00 екв.) в диметилформаміді (20 мл) додавали карбонат калію (2,46 г, 17,81 ммоль, 2,00 екв.) і 2-(триметилсиліл)етоксиметилхлорид (4,45 г, 26,72 ммоль, 4,73 мл, 3,00 екв.). Суміш перемішували за 60 °С протягом 12 год. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок розбавляли водою (100 мл) і екстрагували етилацетатом (200 мл). Органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний етер:етилацетат = від 20:1 до 10:1) з одержанням метил-4-бензилокси-3-(2-триметилсилілетоксиметокси)бензоату (2,30 г, 5,92 ммоль, вихід 66 %) у вигляді безбарвного масла.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 411,1 [M+23]⁺.

¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃)δ: 7,83-7,79 (m, 1 H), 7,69-7,64 (m, 1 H), 7,45-7,34 (m, 5 H), 6,95-6,90 (m, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 5,22 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,86-3,80 (m, 2 H), 0,98-0,94 (m, 2 H), 0,00 (s, 9 H).

Хімічна формула: C₂₁H₂₈O₅Si, молекулярна маса: 388,53.

Стадія 3. Одержання метил-4-гідрокси-3-(2-триметилсилілетоксиметокси)бензоату.

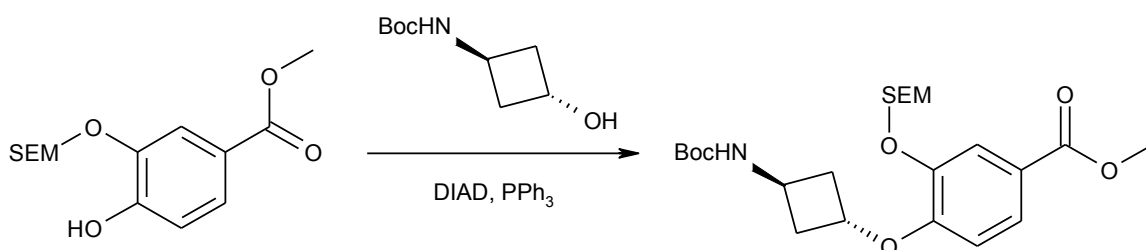


До розчину метил-4-бензилокси-3-(2-триметилсилілетоксиметокси)бензоату (6,25 г, 16,09 ммоль, 1,00 екв.) в метанолі (80 мл) додавали каталізатор, що являє собою паладій на активованому вугіллі (10 %, 1,20 г), в атмосфері азоту. Суспензію дегазували і продували воднем 3 рази. Суміш перемішували в атмосфері водню (15 фунтів/кв. дюйм) за 40 °C протягом 12 год. За допомогою тонкошарової хроматографії (петролейний етер:етилацетат = 3:1) показали, що реакція завершилась. Суміш фільтрували. Фільтрат концентрували за зниженого тиску з одержанням метил-4-гідрокси-3-(2-триметилсилілетоксиметокси)бензоату (3,70 г, 12,40 ммоль, вихід 77 %) у вигляді безбарвного масла.

^1H ЯМР: (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,75 (d, $J=2,0$ Гц, 1 H), 7,70-7,65 (m, 1 H), 6,95 (d, $J=8,4$ Гц, 1 H), 5,30-5,24 (m, 2 H), 3,87-3,85 (m, 3 H), 3,81-3,76 (m, 2 H), 1,02-0,96 (m, 2 H), 0,01-0,01 (m, 9 H).

Хімічна формула: $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Si}$, молекулярна маса: 298,41.

Стадія 4. Одержання метил-4-[3-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклобутокси]-3-(2-триметилсилілетоксиметокси)бензоату.



До розчину метил-4-гідрокси-3-(2-триметилсилілетоксиметокси)бензоату (3,70 г, 12,40 ммоль, 1,00 екв.), трет-бутил-((1s, 3s)-3-гідроксциклобутил)карбамату (2,32 г, 12,40 ммоль, 1,00 екв.) і трифенілфосфіну (4,88 г, 18,60 ммоль, 1,50 екв.) в тетрагідрофурані (40 мл) додавали діізопропілазодикарбоксилат (3,01 г, 14,88 ммоль, 2,89 мл, 1,20 екв.) за 0 °C. Суміш перемішували за 25 °C протягом 12 год. в атмосфері азоту. За допомогою LCMS показували, що вихідна речовина була повністю витрачена. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний етер:етилацетат = від 10:1 до 5:1) з одержанням метил-4-[3-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклобутокси]-3-(2-триметилсилілетоксиметокси)бензоату (5,20 г, 11,12 ммоль, вихід 89 %) у вигляді безбарвного масла.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 490,3 $[\text{M}+23]^+$.

^1H ЯМР: (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,79 (d, $J=2,0$ Гц, 1 H), 7,70-7,63 (m, 1 H), 6,64 (d, $J=8,4$ Гц, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 4,92-4,85 (m, 1 H), 4,84-4,70 (m, 1 H), 4,34-4,23 (m, 1 H), 3,87-3,86 (m, 3 H), 3,81 (dd, $J=8,8$, 7,6 Гц, 2 H), 2,70-2,53 (m, 2 H), 2,44 (br d, $J=6,0$ Гц, 2 H), 1,26 (d, $J=6,0$ Гц, 9 H), 0,98-0,93 (m, 2 H), 0,00 (s, 9 H).

Хімічна формула: $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{NO}_7\text{Si}$, молекулярна маса: 467,63.

Стадія 5. Одержання метил-4-(3-аміноциклобутокси)-3-гідроксибензоату.

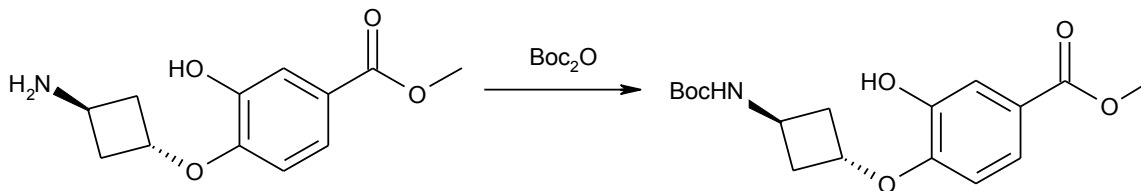
До розчину метил-4-[3-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклобутокси]-3-(2-триметилсилілетоксиметокси)бензоату (5,20 г, 11,12 ммоль, 1,00 екв.) в дихлорметані (30 мл) додавали суміш хлористоводневої кислоти/діоксан (4 М, 24 мл, 8,63 екв.). Суміш перемішували за 35 °C протягом 1 год. За допомогою тонкошарової хроматографії (петролейний етер:етилацетат = 3:1) показали, що реакція завершилась. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням метил-4-(3-аміноциклобутокси)-3-гідроксибензоату (1,90 г, 6,94 ммоль, вихід 62 %, гідрохлорид) у вигляді білої твердої речовини, який застосовували безпосередньо на наступній стадії.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 238,1 $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,53 (br s, 1 H), 8,34 (br s, 3 H), 7,47-7,34 (m, 2 H), 6,76 (d, $J=8,8$ Гц, 1 H), 5,05 (br d, $J=4,4$ Гц, 1 H), 3,85 (br d, $J=5,2$ Гц, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 2,71-2,55 (m, 2 H), 2,49-2,41 (m, 2 H).

Хімічна формула: $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$, молекулярна маса: 237,25.

Стадія 6. Одержання метил-4-[3-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклобутокси]-3-гідроксибензоату.

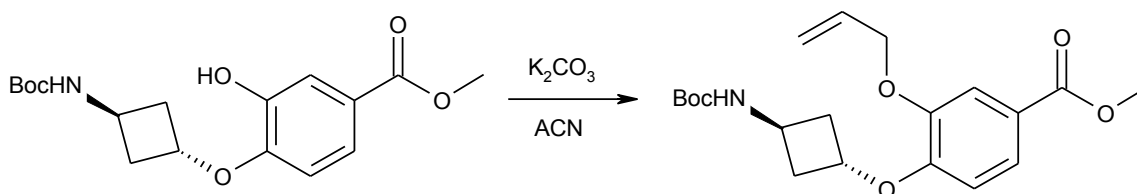


До розчину метил-4-(3-аміноциклобутокси)-3-гідроксибензоату (1,90 г, 6,94 ммоль, 1,00 екв., гідрохлорид) в тетрагідрофурані (20 мл) додавали ди-трет-бутилдикарбонат (1,67 г, 7,64 ммоль, 1,75 мл, 1,10 екв.) і триетиламін (1,40 г, 13,88 ммоль, 1,93 мл, 2,00 екв.). Суміш перемішували за 25 °С протягом 12 год. За допомогою тонкошарової хроматографії (петролейний етер:етилацетат = 3:1) показали, що реакція завершилась. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску з вилученням розчинника. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = від 10/1 до 1/1) з одержанням метил-4-[3-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклобутокси]-3-гідроксибензоату (1,73 г, 5,13 ммоль, вихід 73 %) у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР: (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,54-7,51 (m, 1 H), 7,50-7,46 (m, 1 H), 6,55 (d, $J=8,4$ Гц, 1 H), 5,66 (s, 1 H), 4,83 (tt, $J=6,8$, 3,6 Гц, 1 H), 4,73 (br d, $J=13,6$ Гц, 1 H), 4,25 (br s, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 2,60-2,51 (m, 2 H), 2,45-2,34 (m, 2 H), 1,38 (s, 9 H).

Хімічна формула: $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_6$, молекулярна маса: 337,37.

Стадія 7. Одержання метил-3-алілокси-4-[3-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклобутокси]бензоату.



До розчину метил-4-[3-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклобутокси]-3-гідроксибензоату (1,73 г, 5,13 ммоль, 1,00 екв.) в диметилформаміді (20 мл) додавали карбонат калію (2,13 г, 15,38 ммоль, 3,00 екв.) і 3-бромпроп-1-ен (806,46 мг, 6,67 ммоль, 1,30 екв.). Суміш перемішували за 25 °С протягом 2 год. Потім до суміші додавали триацетоксиборогідрид натрію (38,57 г, 182,00 ммоль, 2,50 екв.) і перемішували за 25 °С протягом 4 год. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. Суміш фільтрували. Фільтрат концентрували за зниженого тиску з одержанням метил-3-алілокси-4-[3-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклобутокси]бензоату (1,90 г, 5,03 ммоль, вихід 98 %) у вигляді білої твердої речовини, який застосовували безпосередньо на наступній стадії.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 278,2 $[\text{M}+1-100]^+$.

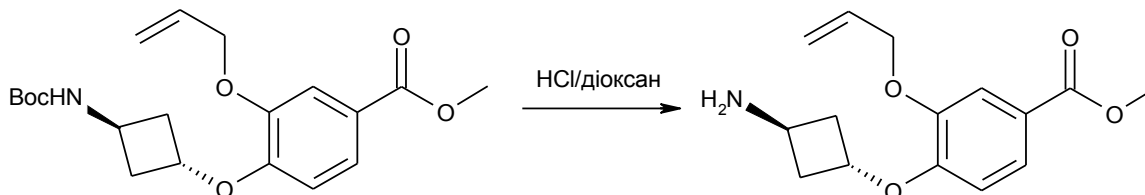
^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,66-7,61 (m, 1 H), 7,58 (d, $J=2,0$ Гц, 1 H), 6,66 (d, $J=8,4$ Гц, 1 H), 6,17-6,06 (m, 1 H), 5,47 (dd, $J=17,2$, 1,6 Гц, 1 H), 5,33 (dd, $J=10,4$, 1,2 Гц, 1 H), 4,94-4,86 (m, 1 H), 4,65 (br d, $J=5,2$ Гц, 2 H), 4,38-4,26 (m, 1H), 3,90 (s, 3 H), 2,74-2,62 (m, 2 H), 2,47 (br d, $J=6,8$ Гц, 2 H), 1,47 (s, 9 H).

Хімічна формула: $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_6$, молекулярна маса: 377,43.

Загальне число піків, що відповідають атому Н, з даних ^1H ЯМР: 26.

Стадія 8.

Одержання метил-3-алілокси-4-(3-аміноциклобутокси)бензоату.



До розчину метил-3-алілокси-4-[3-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклобутокси]бензоату (1,90 г, 5,03 ммоль, 1,00 екв.) в дихлорметані (20 мл) додавали суміш хлористоводневої кислоти/діоксан (4 М, 18 мл, 13,72 екв.). Суміш перемішували за 25 °С протягом 1 год. За допомогою тонкошарової хроматографії (петролейний етер:етилацетат = 3:1) показали, що реакція завершилась. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням метил-3-алілокси-4-(3-

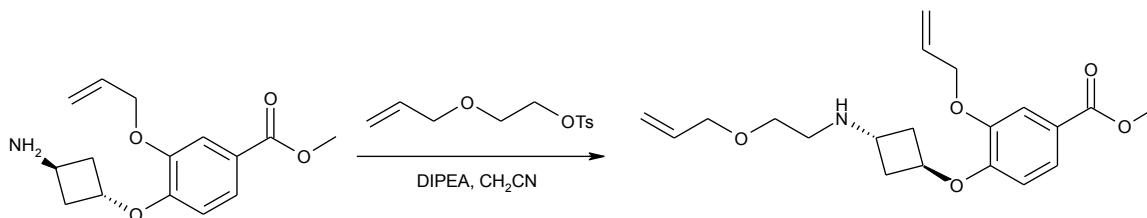
аміноциклобутокси)бензоату (1,50 г, 4,78 ммоль, вихід 94 %, гідрохлорид) у вигляді білої твердої речовини, який застосовували безпосередньо на наступній стадії.

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,51-8,31 (m, 3 H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,48 (d, J=2,00 Гц, 1 H), 6,82 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 6,05 (ddt, J=17,2, 10,4, 5,2 Гц, 1 H), 5,41 (dq, J=17,2, 1,6 Гц, 1 H), 5,27 (dq, J=10,4, 1,6 Гц, 1 H), 5,16-5,03 (m, 1 H), 4,63 (dt, J=5,2, 1,6 Гц, 2 H), 3,88-3,81 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 2,66 (qd, J=7,2, 4,8 Гц, 2 H), 2,49-2,42 (m, 2 H).

Хімічна формула: $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$, молекулярна маса: 277,32.

Загальне число піків, що відповідають атому H, з даних ^1H ЯМР: 20.

Стадія 9. Одержання метил-3-алілокси-4-[3-(2-алілоксиетиламіно)циклобутокси]бензоату.



До розчину метил-3-алілокси-4-(3-аміноциклобутокси)бензоату (900,00 мг, 2,87 ммоль, 1,00 екв., гідрохлорид) і 2-алілоксиетил-4-метилбензолсульфонату (588,15 мг, 2,29 ммоль, 0,80 екв.) в метилціаніді (15 мл) додавали діізопропілетиламін (1,11 г, 8,60 ммоль, 1,50 мл, 3,00 екв.). Суміш перемішували за 70 °C протягом 12 год. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням метил-3-алілокси-4-[3-(2-алілоксиетиламіно)циклобутокси]бензоату (0,90 г, 2,49 ммоль, вихід 86 %) у вигляді жовтого масла, який застосовували безпосередньо на наступній стадії.

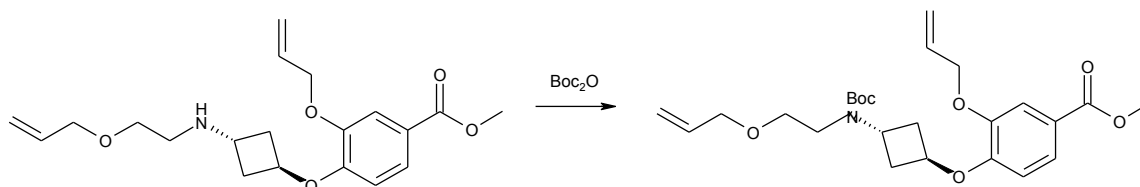
LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 362,3 $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР: (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,71 (d, J=8,0 Гц, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 6,08-5,93 (m, 1 H), 5,87-5,73 (m, 1 H), 5,42-5,32 (m, 1 H), 5,28-5,18 (m, 2 H), 5,16-5,05 (m, 1 H), 4,91 (td, J=7,2, 3,6 Гц, 1 H), 4,60-4,49 (m, 2 H), 3,96-3,87 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,69-3,60 (m, 3 H), 3,06-3,02 (m, 2 H), 2,84-2,73 (m, 2 H), 2,58-2,46 (m, 2 H), 2,00 (s, 1 H).

Хімічна формула: $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_5$, молекулярна маса: 361,43.

Загальне число піків, що відповідають атому H, з даних ^1H ЯМР: 27.

Стадія 10. Одержання метил-3-алілокси-4-[3-[2-алілоксиетил(трет-бутоксикарбоніл)аміно]циклобутокси]бензоату.



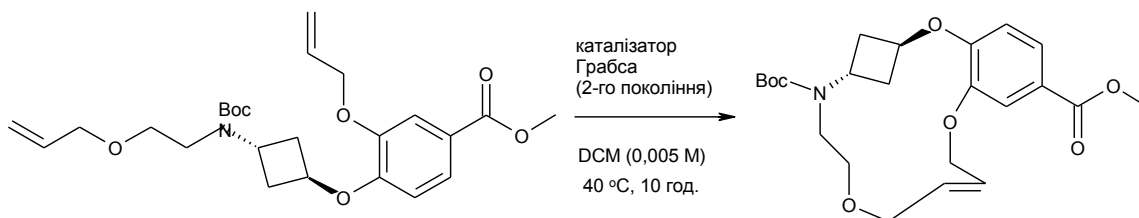
До розчину метил-3-алілокси-4-[3-(2-алілоксиетиламіно)циклобутокси]бензоату (0,90 г, 2,49 ммоль, 1,00 екв.) в тетрагідрофурани (10 мл) додавали ди-трет-бутилдикарбонат (598,00 мг, 2,74 ммоль, 629,27 мкл, 1,10 екв.) і триетиламін (504,00 мг, 4,98 ммоль, 693,19 мкл, 2,00 екв.). Суміш перемішували за 25 °C протягом 12 год. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = від 20/1 до 10/1) з одержанням метил-3-алілокси-4-[3-[2-алілоксиетил(трет-бутоксикарбоніл)аміно]циклобутокси]бензоату (0,53 г, 1,15 ммоль, вихід 46 %) у вигляді безбарвного масла.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 362,2 $[\text{M}+1-100]^+$.

^1H ЯМР: 400 МГц, CDCl_3) δ : 7,55 (dd, J=8,4, 2,0 Гц, 1 H), 7,51-7,47 (m, 1 H), 6,56 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 6,13-5,49 (m, 1 H), 5,82 (ddt, J=17,2, 10,6, 5,6 Гц, 1 H), 5,46-5,33 (m, 1 H), 5,26-5,15 (m, 2 H), 5,10 (dd, J=10,4, 1,6 Гц, 1 H), 4,75 (br t, J=6,4 Гц, 1 H), 4,61-4,54 (m, 2 H), 4,52-4,41 (m, 1 H), 3,96-3,86 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,49-3,39 (m, 2 H), 3,37-3,25 (m, 2 H), 2,83-2,59 (m, 2 H), 2,57-2,40 (m, 2 H), 1,40 (s, 9 H).

Хімічна формула: $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_7$, молекулярна маса: 461,55.

Стадія 11. Одержання 4-(трет-бутил)-1⁴-метил-(3⁴r, 3³r, E)-2,7,12-триокса-4-аза-1(1,2)-бензолу-3(1,3)-циклобутанациклододекафан-9-ен-1⁴,4-дикарбоксилату.

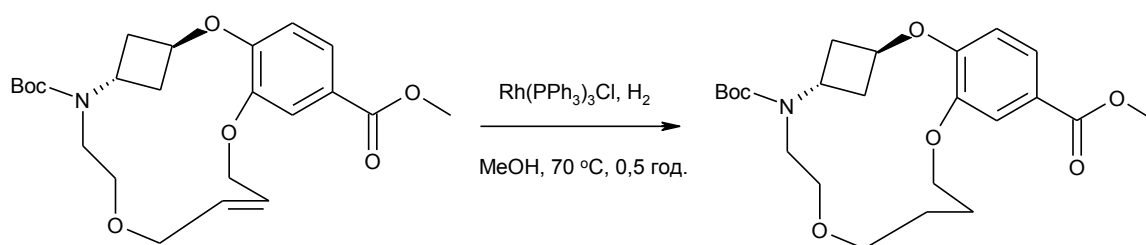


До розчину метил-3-алілокси-4-[3-[2-алілоксиетил(трет-бутоксикарбоніл)аміно]циклобутокси]бензоату (530,00 мг, 1,15 ммоль, 1,00 екв.) в дихлорметані (300 мл) додавали трициклогексилфосфан бензиліден-[1,3-біс(2,4,6-триметилфеніл)імідазолідин-2-іліден]-дихлоррутенію (234,00 мг, 0,27 ммоль, 0,24 екв.). Суміш перемішували за 40 °C протягом 12 год. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = від 10/1 до 5/1) з одержанням 4-(трет-бутил)-1⁴-метил(3^{1r}, 3^{3r}, E)-2,7,12-триокса-4-аза-1(1,2)-бензолу-3(1,3)-циклобутанацклододекафан-9-ен-1⁴,4-дикарбоксилату (110,00 мг, 0,25 ммоль, вихід 22 %) у вигляді жовтого масла.

LCMS: EW13161-309-P1B4, MS (ESI) маса/заряд: 334,1 [M+1-100]⁺.

Хімічна формула: C₂₃H₃₁NO₇, молекулярна маса: 433,49.

Стадія 12. Одержання 4-(трет-бутил)-1⁴-метил(3^{1r},3^{3r})-2,7,12-триокса-4-аза-1(1,2)-бензолу-3(1,3)-циклобутанацклододекафан-1⁴,4-дикарбоксилату.

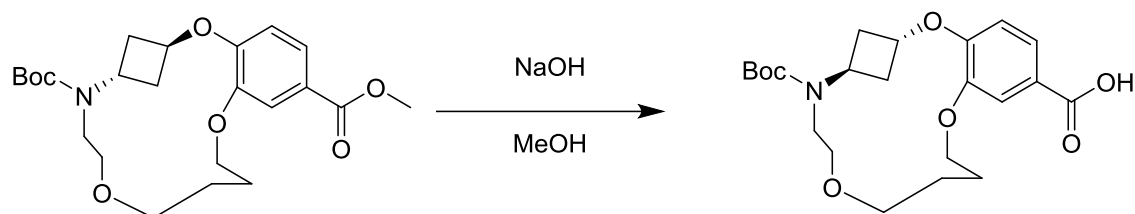


До розчину O23-трет-бутил-1⁴-метил(3^{1r},3^{3r},E)-2,7,12-триокса-4-аза-1(1,2)-бензолу-3(1,3)-циклобутанацклододекафан-9-ен-1⁴,4-дикарбоксилату (110,00 мг, 0,25 ммоль, 1,00 екв.) в метанолі (2 мл) додавали трифенілфосфанхлорродій (23,00 мг, 0,03 ммоль, 0,10 екв.). Суміш перемішували за 70 °C протягом 0,5 год. в атмосфері водню (15 фунтів/кв. дюйм). За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної тонкошарової хроматографії (петролейний етер/етилацетат = 3:1, R_f=0,4) з одержанням 4-(трет-бутил)-1⁴-метил(3^{1r}, 3^{3r})-2,7,12-триокса-4-аза-1(1,2)-бензолу-3(1,3)-циклобутанацклододекафан-1⁴,4-дикарбоксилату (90 мг, 0,21 ммоль, вихід 81 %) у вигляді жовтого масла.

LCMS: EW13161-311-P1A, MS (ESI) маса/заряд: 336,4 [M+1-100]⁺.

Хімічна формула: C₂₃H₃₃NO₇, молекулярна маса: 435,57.

Стадія 13. Одержання (3^{1r}, 3^{3r})-4-(трет-бутоксикарбоніл)-2,7,12-триокса-4-аза-1(1,2)-бензолу-3(1,3)-циклобутанацклододекафан-1⁴-карбонової кислоти.



До розчину 4-(трет-бутил)-1⁴-метил(3^{1r},3^{3r})-2,7,12-триокса-4-аза-1(1,2)-бензолу-3(1,3)-циклобутанацклододекафан-1⁴,4-дикарбоксилату (180,00 мг, 0,41 ммоль, 1,00 екв.) в метанолі (2 мл) і воді (0,5 мл) додавали гідроксид натрію (66,00 мг, 1,65 ммоль, 4,00 екв.). Суміш перемішували за 50 °C протягом 12 год. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску. Залишок розбавляли водою (10 мл) і регулювали pH до 5-6 за допомогою хлористоводневої кислоти (1 M). Потім суміш фільтрували і концентрували за зниженого тиску з одержанням (3^{1r}, 3^{3r})-4-(трет-бутоксикарбоніл)-2,7,12-триокса-4-аза-1(1,2)-бензолу-3(1,3)-

циклобутанациклододекафан-1⁴-карбонової кислоти (140,00 мг, 0,33 ммоль, вихід 80 %) у вигляді білої твердої речовини.

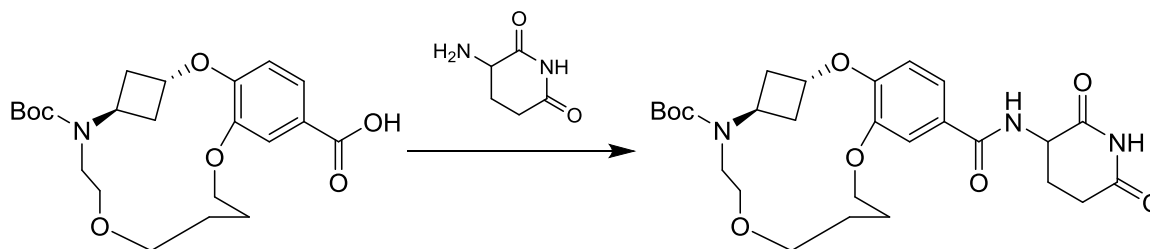
LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 322,2 [M+1-100]⁺.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆)δ: 12,83-12,58 (m, 1 H), 7,61-7,51 (m, 2 H), 7,15-7,05 (m, 1 H), 4,91 (br t, J=5,6 Гц, 1 H), 4,50-4,33 (m, 1 H), 4,13-4,00 (m, 2 H), 3,49-3,43 (m, 2 H), 3,41-3,37 (m, 2 H), 2,77-2,61 (m, 2 H), 2,55-2,52 (m, 2 H), 2,30-2,16 (m, 2 H), 1,89-1,77 (m, 2 H), 1,70-1,59 (m, 2 H), 1,45-1,37 (m, 9 H).

Хімічна формула: C₂₂H₃₁NO₇, молекулярна маса: 421,48.

Загальне число піків, що відповідають атому Н, з даних Н ЯМР: 31.

Стадія 14. Одержання трет-бутил(3^{1r},3^{3r})-1⁴-((2,6-діоксопіперидин-3-іл)карбамоїл)-2,7,12-триокса-4-аза-1(1,2)-бензолу-3(1,3)-циклобутанациклододекафан-4-карбоксилату.



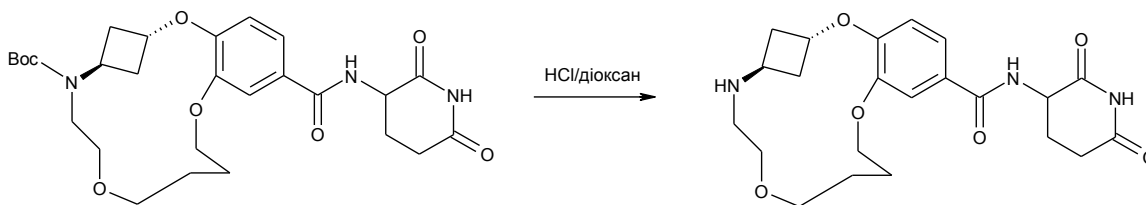
До розчину (3^{1r},3^{3r})-4-(трет-бутоксикарбоніл)-2,7,12-триокса-4-аза-1(1,2)-бензолу-3(1,3)-циклобутанациклододекафан-1⁴-карбонової кислоти (140,00 мг, 0,33 ммоль, 1,00 екв.) в диметилформаміді (2 мл) додавали триетиламін (134,00 мг, 1,33 ммоль, 184,93 мкл, 4,00 екв.), 1-гідроксибензотриазол (58,00 мг, 0,43 ммоль, 1,30 екв.), гідрохлорид 1-(3-діметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїміді (82,00 мг, 0,43 ммоль, 1,30 екв.) і 3-амінопіперидин-2,6-діон (71,00 мг, 0,43 ммоль, 1,30 екв., гідрохлорид). Суміш перемішували за 25 °С протягом 12 год. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску. Залишок розбавляли водою (5 мл) і екстрагували етилацетатом (20 мл). Органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (петролейний етер/етилацетат = від 5/1 до 0/1) з одержанням трет-бутил(3^{1r}, 3^{3r})-1⁴-((2,6-діоксопіперидин-3-іл)карбамоїл)-2,7,12-триокса-4-аза-1(1,2)-бензолу-3(1,3)-циклобутанациклододекафан-4-карбоксилату (170,00 мг, 0,32 ммоль, вихід 96 %) у вигляді білої твердої речовини.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 432,3 [M+1-100]⁺.

¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃)δ: 8,02-7,89 (m, 1 H), 7,43 (d, J=2,0 Гц, 1 H), 7,35-7,27 (m, 1 H), 6,89 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 6,82 (br d, J=5,2 Гц, 1 H), 4,80 (br s, 1 H), 4,66 (dt, J=12,8, 5,2 Гц, 1 H), 4,59-4,43 (m, 1 H), 4,14 (br d, J=4,0 Гц, 1 H), 3,49-3,42 (m, 2 H), 3,37 (br t, J=5,2 Гц, 4 H), 2,84-2,62 (m, 5 H), 2,34 (br t, J=8,4 Гц, 2 H), 1,95-1,81 (m, 3 H), 1,67 (dt, J=12,8, 6,4 Гц, 2 H), 1,41 (s, 9 H).

Хімічна формула: C₂₇H₃₇N₃O₈, молекулярна маса: 531,60.

Стадія 15. Одержання диметил-4-[8-[3-[2-(2,6-діоксо-3-піперидил)-6-метокси-1,3-діоксоізоіндолін-5-іл]оксициклобутил]-5-окса-2,8-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл]бензойної кислоти.

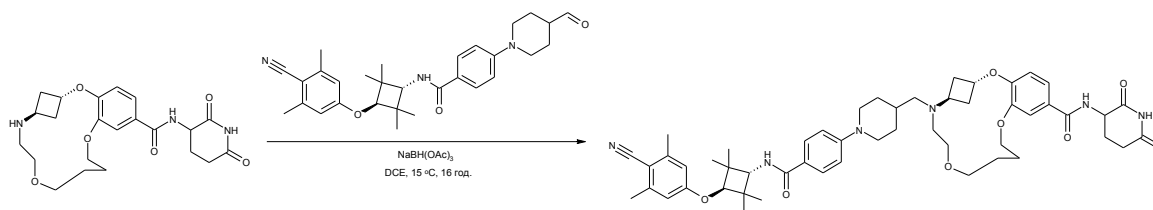


До розчину трет-бутил-16-[(2,6-діоксо-3-піперидил)карбамоїл]-34,35,36-триокса-29-азатрициклоейкоза-3,5(16),17-триєн-29-карбоксилату (170,00 мг, 0,32 ммоль, 1,00 екв.) в дихлорметані (5 мл) додавали суміш хлористоводневої кислота/діоксан (4 М, 1 мл, 12,51 екв.). Суміш перемішували за 25 °С протягом 1 год. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням N-(2,6-діоксо-3-піперидил)-28,29,30-триокса-22-азатрициклоейкоза-2(13),14-триєн-13-карбоксаміду (148,00 мг, 0,32 ммоль, вихід 98 %, гідрохлорид) у вигляді білої твердої речовини.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 432,3 [M+1]⁺.

Хімічна формула: C₂₂H₂₉N₃O₆, молекулярна маса: 431,48.

Стадія 16. Одержання (3^{1r}, 3^{3r})-4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоїл)феніл)піперидин-4-іл)метил)-N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2,7,12-триокса-4-аза-1(1,2)-бензолу-3(1,3)-циклобутана циклододекафан-1⁴-карбоксаміду, сполуки 64.



До розчину N-(2,6-діоксо-3-піперидил)-28,29,30-триокса-22-азатрициклоейкоза-,2(13),14-триєн-13-карбоксаміду (148,00 мг, 0,31 ммоль, 1,00 екв., гідрохлорид) в дихлорметані (5 мл) додавали N-[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-4-(4-форміл-1-піперидил)бензамід (169,00 мг, 0,34 ммоль, 1,10 екв.), триетиламін (32,00 мг, 0,31 ммоль, 44,02 мкл, 1,00 екв.) і оцтову кислоту (38,00 мг, 0,63 ммоль, 36,18 мкл, 2,00 екв.) за 25 °С. Суміш перемішували за 25 °С протягом 12 год. Потім до суміші додавали триацетоксиборогідрид натрію (201,00 мг, 0,95 ммоль, 3,00 екв.) і перемішували за 25 °С протягом 4 год. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної тонкошарової хроматографії (дихлорметан:метиловий спирт = 10:1, R_f=0,4) з одержанням жовтого масла. Жовте масло додатково очищали за допомогою препаративної HPLC (колонка: Shim-pack C18 150 × 25 × 10 мкм; рухома фаза: [вода (0,225 % FA)-ACN]; В%: від 30 % до 60 %, 10 хв.) з одержанням (3^{1r}, 3^{3r})-4-((1-(4-(((1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоїл)феніл)піперидин-4-іл)метил)-N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2,7,12-триокса-4-аза-1(1,2)-бензолу-3(1,3)-циклобутана циклододекафан-1⁴-карбоксаміду (76,90 мг, 0,08 ммоль, вихід 26 %, чистота 99 %, форміат) у вигляді білої твердої речовини.

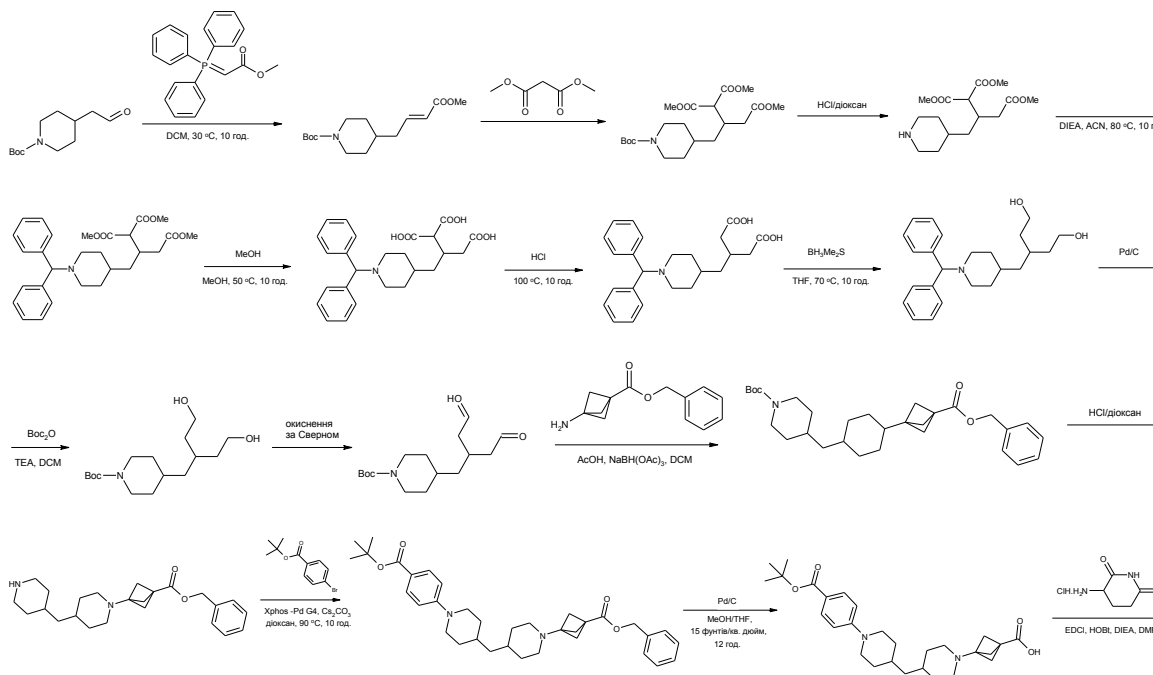
QC-LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 903,1 [M]⁺.

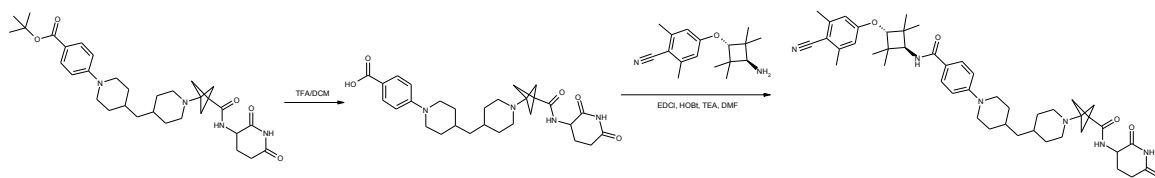
¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆)δ: 10,88-10,82 (m, 1 H), 8,61 (br d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,78-7,70 (m, 2 H), 7,58-7,45 (m, 3 H), 7,01-6,9 (m, 3 H), 6,74 (s, 2 H), 4,83 (s, 2 H), 4,23 (s, 1 H), 4,16-4,01 (m, 4 H), 3,93-3,78 (m, 2 H), 3,58-3,47 (m, 2 H), 3,39-3,37 (m, 2 H), 2,81-2,72 (m, 2 H), 2,64-2,54 (m, 1 H), 2,44 (s, 6 H), 2,31-2,23 (m, 3 H), 2,22-2,12 (m, 2 H), 2,11-2,03 (m, 4 H), 1,96 (dt, J=6,4, 4,0 Гц, 1 H), 1,85-1,71 (m, 5 H), 1,66-1,54 (m, 3 H), 1,12 (s, 6 H), 1,17-1,11 (m, 8 H).

Хімічна формула: C₅₂H₆₆N₆O₈, молекулярна маса: 903,12.

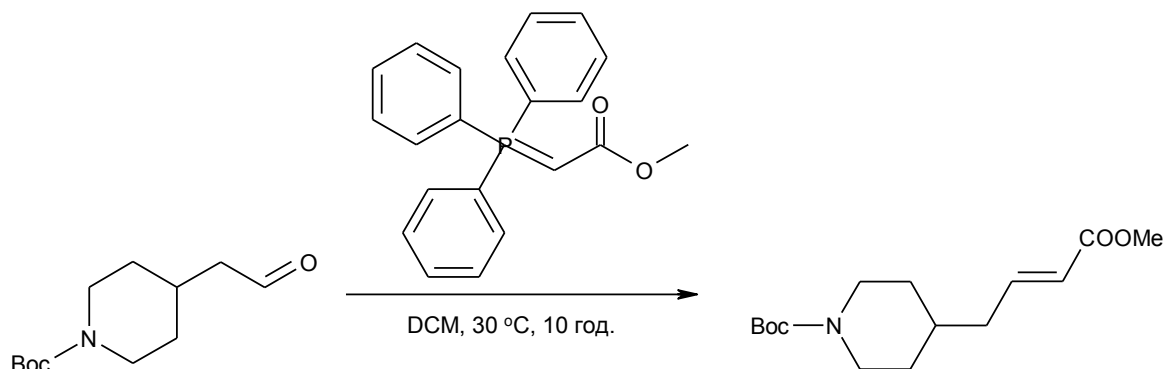
Приклад 24. Синтез 3-[4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-4-піперидил]метил]-1-піперидил]-N-(2,6-діоксо-3-піперидил)біцикло[1.1.1]пентан-1-карбоксаміду (сполуки 70).

Схема 19. Стислий опис синтезу сполуки 70.





Стадія 1. Одержання трет-бутил-4-[(E)-4-метокси-4-оксобут-2-еніл]піперидин-1-карбоксилату.

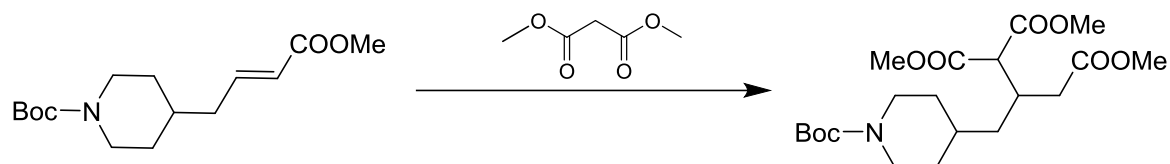


До розчину трет-бутил-4-(2-оксоетил)піперидин-1-карбоксилату (5,00 г, 22,00 ммоль, 1,00 екв.) в дихлорметані (100 мл) додавали метил-2-(трифенілфосфаніліден)ацетат (8,09 г, 24,20 ммоль, 1,10 екв.). Потім суміш перемішували протягом 10 год. за 30 °С. За допомогою тонкошарової хроматографії (петролейний етер:етилацетат = 5:1) показали, що реакція завершилась. Суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок розчиняли за допомогою суміші (петролейний етер:етилацетат = 10:1, 100 мл). Потім суміш фільтрували. Фільтрат концентрували за зниженого тиску з одержанням трет-бутил-4-[(E)-4-метокси-4-оксо-бут-2-еніл]піперидин-1-карбоксилату (6,20 г, 21,88 ммоль, вихід 99 %) у вигляді безбарвного масла, який застосовували безпосередньо на наступній стадії.

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 6,79-6,93 (m, 1 H), 5,76 (dt, $J=15,6$, 1,2 Гц, 1 H), 3,95-4,07 (m, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 2,61 (td, $J=12,8$, 2,8 Гц, 2 H), 2,04-2,17 (m, 2 H), 1,56-1,64 (m, 2 H), 1,44-1,56 (m, 1 H), 1,38 (s, 9 H), 0,99-1,13 (m, 2 H).

Хімічна формула: $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_4$, молекулярна маса: 283,36.

Стадія 2. Одержання триметил-2-[(1-трет-бутоксикарбоніл-4-піперидил)метил]пропан-1,1,3-трикарбоксилату.

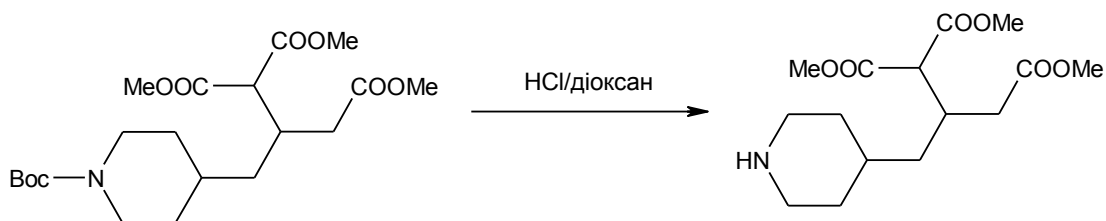


До розчину карбонату цезію (28,06 г, 86,11 ммоль, 4,00 екв.) в N,N-диметилформаміді (100 мл) додавали диметилпропандіоат (5,69 г, 43,05 ммоль, 4,95 екв.) за 30 °С. Суміш перемішували протягом 30 хв. за 30 °С. Потім до суміші додавали трет-бутил-4-[(E)-4-метокси-4-оксобут-2-еніл]піперидин-1-карбоксилат (6,10 г, 21,53 ммоль, 1,00 екв.) і перемішували протягом 10 год. за 60 °С. За допомогою тонкошарової хроматографії (петролейний етер:етилацетат = 3:1) показали, що реакція завершилась. Суміш розбавляли етилацетатом (300 мл) і промивали водою (500 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином (300 мл), висушували над сульфатом натрію і концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний етер:етилацетат = 20:1~10:1~5:1) з одержанням триметил-2-[(1-трет-бутоксикарбоніл-4-піперидил)метил]пропан-1,1,3-трикарбоксилату (8,10 г, 19,50 ммоль, вихід 90 %) у вигляді безбарвного масла.

^1H ЯМР: (400 МГц, CDCl_3) δ : 3,95-4,05 (m, 2 H), 3,51-3,72 (m, 11 H), 2,55-2,68 (m, 3 H), 2,47-2,55 (m, 1 H), 2,32-2,40 (m, 1 H), 1,60-1,69 (m, 1 H), 1,57 (br s, 1 H), 1,29-1,43 (m, 10 H), 1,23-1,29 (m, 1 H), 0,92-1,10 (m, 2 H).

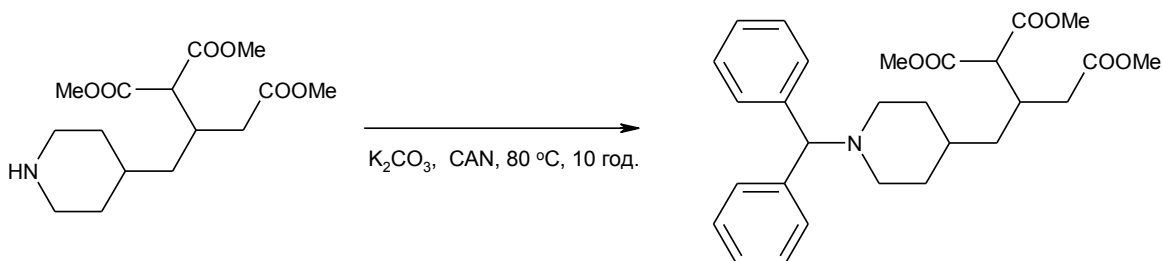
Хімічна формула: $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_8$, молекулярна маса: 415,48.

Стадія 3. Одержання триметил-2-(4-піперидилметил)пропан-1,1,3-трикарбоксилату.



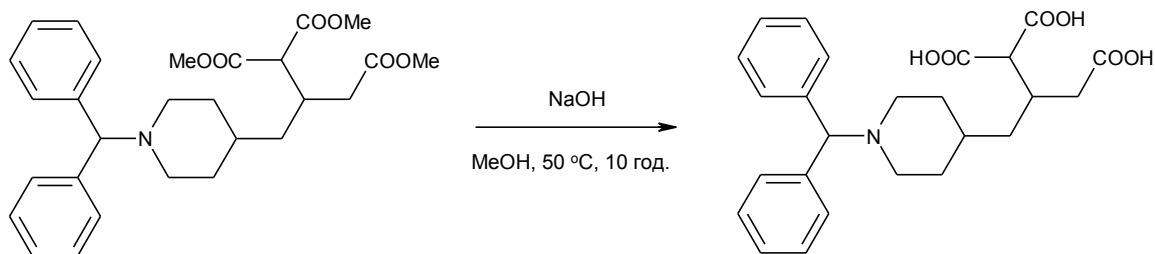
До розчину триметил-2-[(1-трет-бутоксикарбоніл-4-піперидил)метил]пропан-1,1,3-трикарбоксилату (8,10 г, 19,50 ммоль, 1,00 екв.) в дихлорметані (100 мл) додавали суміш хлористоводневої кислоти/діоксан (4 М, 58 мл, 11,83 екв.). Потім суміш перемішували протягом 30 хв. за 30 °С. За допомогою тонкошарової хроматографії (петролейний етер:етилацетат = 1:1) показали, що реакція завершилась. Суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням триметил-2-(4-піперидилметил)пропан-1,1,3-трикарбоксилату (6,80 г, 19,33 ммоль, вихід 99 %, гідрохлоридна сіль) у вигляді білої твердої речовини, який застосовували безпосередньо на наступній стадії.

Стадія 4. Одержання триметил-2-[(1-бензгідрил-4-піперидил)метил]пропан-1,1,3-трикарбоксилату.



До розчину триметил-2-(4-піперидилметил)пропан-1,1,3-трикарбоксилату (6,80 г, 21,56 ммоль, 1,00 екв., гідрохлоридна сіль) в ацетонітрилі (100 мл) додавали йодид калію (357,94 мг, 2,16 ммоль, 0,10 екв.), карбонат калію (8,94 г, 64,69 ммоль, 3,00 екв.) і [бром(феніл)метил]бензол (6,39 г, 25,88 ммоль, 1,20 екв.). Потім суміш перемішували протягом 10 год. за 80 °С. За допомогою тонкошарової хроматографії (петролейний етер:етилацетат = 1:1) показали, що реакція завершилась. Суміш фільтрували. Фільтрат концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний етер:етилацетат = 10:1~5:1~1:1) з одержанням триметил-2-[(1-бензгідрил-4-піперидил)метил]пропан-1,1,3-трикарбоксилату (8,30 г, 17,23 ммоль, вихід 79 %) у вигляді безбарвного масла.

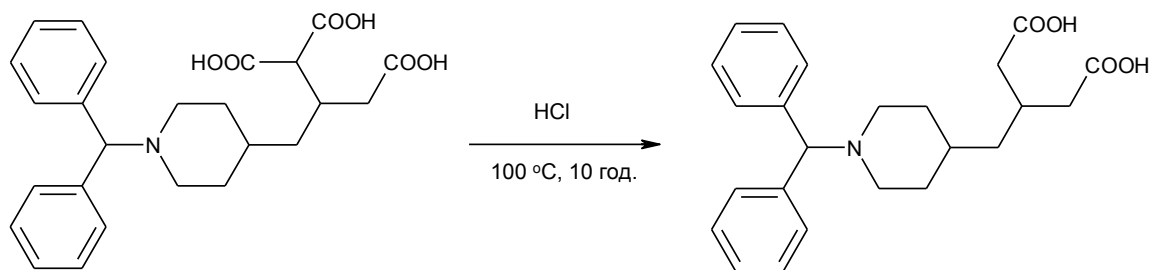
Стадія 5. Одержання 2-[(1-бензгідрил-4-піперидил)метил]пропан-1,1,3-трикарбонової кислоти.



До розчину триметил-2-[(1-бензгідрил-4-піперидил)метил]пропан-1,1,3-трикарбоксилату (8,3 г, 17,23 ммоль, 1,00 екв.) у воді (25 мл) і метанолі (100 мл) додавали гідроксид натрію (2,76 г, 68,94 ммоль, 4,00 екв.). Потім суміш перемішували протягом 1 год. за 100 °С. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. Суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням 2-[(1-бензгідрил-4-піперидил)метил]пропан-1,1,3-трикарбонової кислоти (7,50 г, 17,06 ммоль, вихід 99 %) у вигляді білої твердої речовини, яку застосовували безпосередньо на наступній стадії.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 440,2[M+1]⁺.

Стадія 6. Одержання 3-[(1-бензгідрил-4-піперидил)метил]пентандіової кислоти.

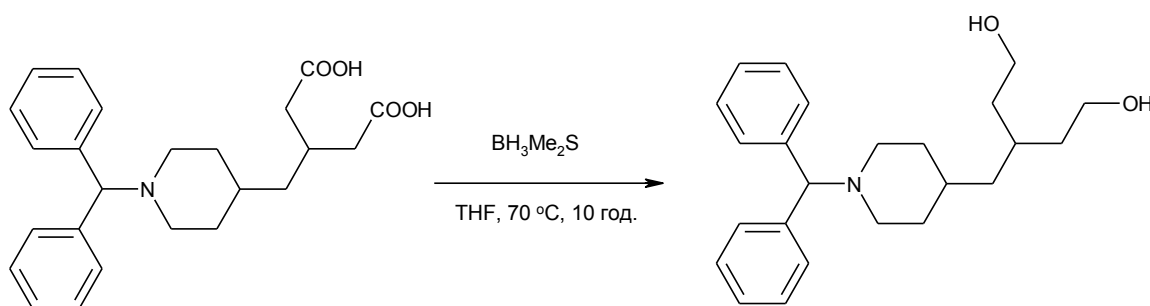


До розчину 2-[(1-бензгідрил-4-піперидил)метил]пропан-1,1,3-трикарбонової кислоти (7,50 г, 17,06 ммоль, 1,00 екв.) у воді (50 мл) додавали хлористоводневу кислоту (12 М, 7 мл, 4,98 екв.). Потім суміш перемішували протягом 10 год. за 100 °С. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. Суміш розбавляли водою (50 мл) і фільтрували. Осад на фільтрі концентрували за зниженого тиску з одержанням 3-[(1-бензгідрил-4-піперидил)метил]пентандіоївої кислоти (5,00 г, 12,64 ммоль, вихід 74 %) у вигляді білої твердої речовини, яку застосовували безпосередньо на наступній стадії.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 396,2 [M+1]⁺.

Хімічна формула: C₂₄H₂₉NO₄, молекулярна маса: 395,49.

Стадія 7. Одержання 3-[(1-бензгідрил-4-піперидил)метил]пентан-1,5-діолу.

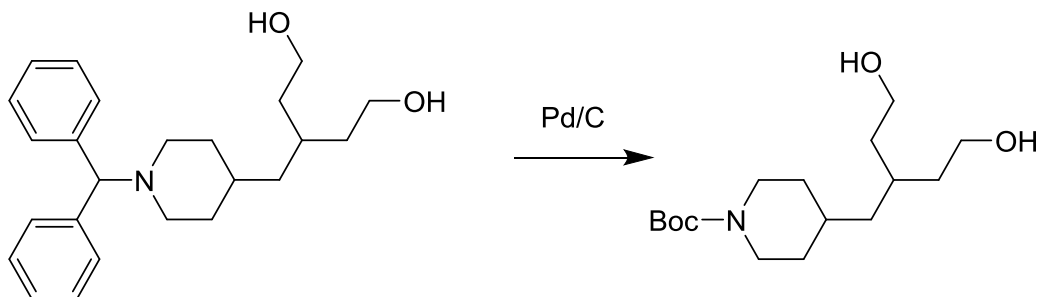


До розчину 3-[(1-бензгідрил-4-піперидил)метил]пентандіоївої кислоти (5,0 г, 12,64 ммоль, 1,00 екв.) в тетрагідрофурани (300 мл) додавали краплями комплекс боран-диметилсульфід (10 М, 3,79 мл, 3,00 екв.) за 0 °С. Потім суміш перемішували протягом 10 год. за 80 °С. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. Суміш гасили за допомогою суміші гідрохлорид/метанол (4 М, 20 мл). Суміш перемішували протягом 1 год. за 60 °С. Потім суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (дихлорметан: метиловий спирт метанол = 100:1~40:1~20:1) з одержанням 3-[(1-бензгідрил-4-піперидил)метил]пентан-1,5-діолу (3,10 г, 8,43 ммоль, вихід 66 %) у вигляді білої твердої речовини.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 368,2 [M+1]⁺.

Хімічна формула: C₂₄H₃₃NO₂, молекулярна маса: 367,52.

Стадія 8. Одержання трет-бутил-4-[4-гідрокси-2-(2-гідроксиетил)бутил]піперидин-1-карбоксилату.



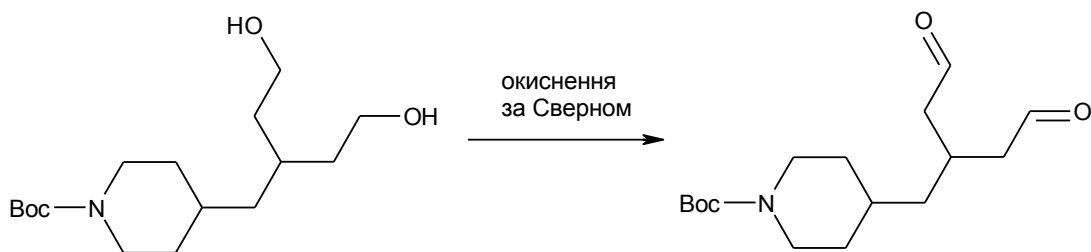
До розчину 3-[(1-бензгідрил-4-піперидил)метил]пентан-1,5-діолу (3,10 г, 8,43 ммоль, 1,00 екв.) в етилацетаті (50 мл) додавали триетиламін (1,71 г, 16,87 ммоль, 2,35 мл, 2,00 екв.), ди-трет-бутилдикарбонат (2,21 г, 10,12 ммоль, 2,33 мл, 1,20 екв.) і каталізатор, що являє собою паладій на активованому вугіллі (200 мг, чистота 10 %). Потім суміш продували і дегазували воднем три рази. Суміш перемішували протягом 10 год. за 30 °С в атмосфері водню (15 фунтів/кв. дюйм). За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. Суміш фільтрували. Фільтрат концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі

(петролейний етер:етилацетат = 10:1~1:1) з одержанням трет-бутил-4-[4-гідрокси-2-(2-гідроксиетил)бутил]піперидин-1-карбоксилату (1,70 г, 5,64 ммоль, вихід 66 %) у вигляді безбарвного масла.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 302,2 [M+1]⁺.

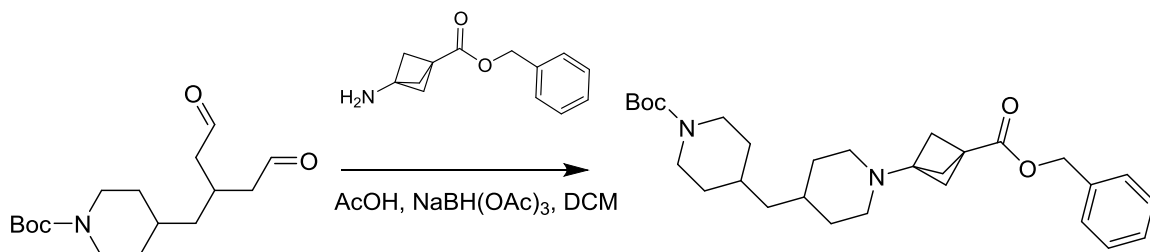
Хімічна формула: C₁₆H₃₁NO₄, молекулярна маса: 301,42.

Стадія 9. Одержання трет-бутил-4-[4-оксо-2-(2-оксоетил)бутил]піперидин-1-карбоксилату.



До розчину оксалілхлориду (2,74 г, 21,56 ммоль, 1,89 мл, 10,00 екв.) в дихлорметані (5 мл) додавали краплями розчин диметилсульфоксиду (2,02 г, 25,88 ммоль, 2,02 мл, 12,00 екв.) в дихлорметані (5 мл) за -70 °С. Суміш перемішували протягом 0,5 год. за -70 °С. Потім до суміші додавали розчин трет-бутил-4-[4-гідрокси-2-(2-гідроксиетил)бутил]піперидин-1-карбоксилату (650 мг, 2,16 ммоль, 1,00 екв.) в дихлорметані (5 мл) за -70 °С. Суміш перемішували протягом 3 год. за -70 °С. Потім до суміші додавали краплями триетиламін (4,36 г, 43,13 ммоль, 6,00 мл, 20,00 екв.) за -70 °С. Суміш перемішували за 25 °С протягом 12 год. За допомогою тонкошарової хроматографії (петролейний етер:етилацетат = 5:1) показали, що реакція завершилась. Суміш гасили водою (30 мл) і екстрагували дихлорметаном (30 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином (30 мл), висушували над сульфатом натрію і концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний етер:етилацетат = 30:1~20:1~5:1) з одержанням трет-бутил-4-[4-оксо-2-(2-оксоетил)бутил]піперидин-1-карбоксилату (630 мг, 2,12 ммоль, вихід 98 %) у вигляді безбарвного масла.

Стадія 10. Одержання трет-бутил-4-[[1-(1-бензилоксикарбоніл-3-біцикло[1.1.1]пентаніл)-4-піперидил]метил]піперидин-1-карбоксилату.



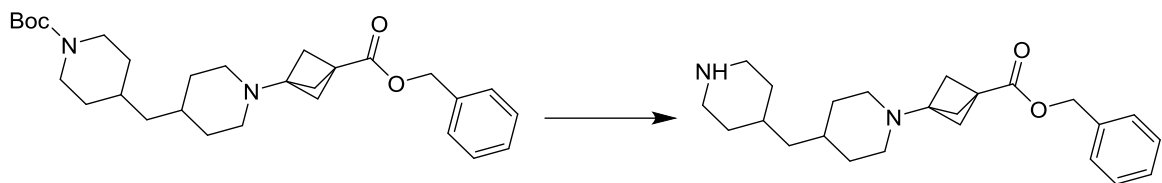
До розчину бензил-3-амінобіцикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилату (591,25 мг, 2,33 ммоль, 1,10 екв., гідрохлоридна сіль) в дихлорметані (10 мл) додавали ацетат натрію (347,57 мг, 4,24 ммоль, 2,00 екв.) і трет-бутил-4-[4-оксо-2-(2-оксоетил)бутил]піперидин-1-карбоксилат (630 мг, 2,12 ммоль, 1,00 екв.). Суміш перемішували протягом 30 хв. за 30 °С. Потім до суміші додавали триацетоксиборогідрид натрію (897,97 мг, 4,24 ммоль, 2,00 екв.) і перемішували протягом 0,5 год. за 30 °С. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. Суміш гасили водою (50 мл) і екстрагували дихлорметаном (50 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином (50 мл), висушували над сульфатом натрію і концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний етер:етилацетат = 10:1~5:1~1:1) з одержанням трет-бутил-4-[[1-(1-бензилоксикарбоніл-3-біцикло[1.1.1]пентаніл)-4-піперидил]метил]піперидин-1-карбоксилату (560 мг, 1,16 ммоль, вихід 54 %) у вигляді безбарвного масла.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 483,3 [M+1]⁺.

¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,31-7,42 (m, 5 H), 5,14 (s, 2 H), 3,97-4,14 (m, 2 H), 2,88 (br d, J=11,6 Гц, 2 H), 2,68 (br t, J=12,4 Гц, 2 H), 2,09 (s, 6 H), 1,95-2,04 (m, 2 H), 1,62-1,74 (m, 4 H), 1,45-1,51 (m, 10 H), 1,30-1,38 (m, 1 H), 1,14-1,25 (m, 4 H), 1,06 (qd, J=12,4, 4,4 Гц, 2 H).

Хімічна формула: C₂₉H₄₂N₂O₄, молекулярна маса: 482,65.

Стадія 11. Одержання бензил-3-[4-(4-піперидилметил)-1-піперидил]біцикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилату.

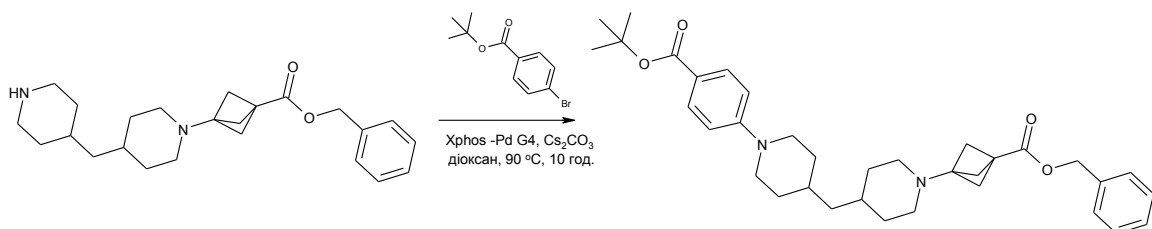


До розчину трет-бутил-4-[[1-(1-бензилоксикарбоніл-3-біцикло[1.1.1]пентаніл)-4-піперидил]метил]піперидин-1-карбоксилату (560 мг, 1,16 ммоль, 1,00 екв.) в дихлорметані (10 мл) додавали суміш хлористоводневої кислоти/діоксан (4 М, 4 мл, 15,32 екв.). Потім суміш перемішували протягом 0,5 год. за 30 °С. За допомогою тонкошарової хроматографії (петролейний етер:етилацетат = 1:1) показали, що реакція завершилась. Суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням бензил-3-[4-(4-піперидилметил)-1-піперидил]біцикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилату (480 мг, 1,15 ммоль, вихід 98 %, гідрохлоридна сіль) у вигляді білої твердої речовини, який застосовували безпосередньо на наступній стадії.

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 11,78-12,03 (m, 1 H), 8,68-9,15 (m, 2 H), 7,28-7,49 (m, 5 H), 5,15 (s, 2 H), 3,32 (br d, $J=12,0$ Гц, 2 H), 3,21 (br d, $J=12,0$ Гц, 2 H), 2,79 (квін., $J=12,0$ Гц, 4 H), 2,29-2,37 (m, 6 H), 1,70-1,88 (m, 4 H), 1,54-1,68 (m, 2 H), 1,37-1,51 (m, 2 H), 1,21-1,36 (m, 2 H), 1,14 (br t, $J=7,2$ Гц, 2 H).

Хімічна формула: $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$, молекулярна маса: 455,46.

Стадія 12. Одержання бензил-3-[4-[[1-(4-трет-бутоксикарбонілфеніл)-4-піперидил]метил]-1-піперидил]біцикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилату.



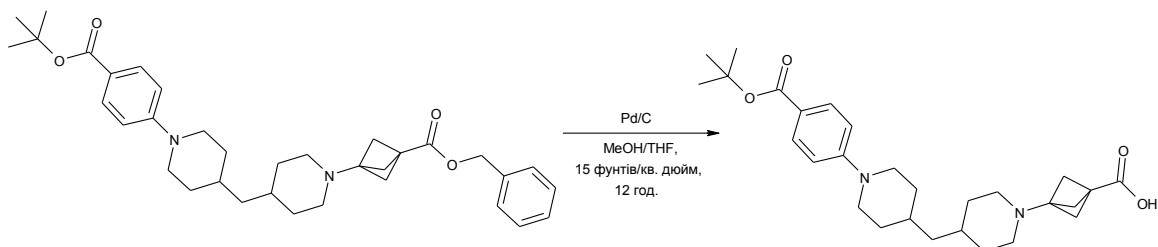
До розчину бензил-3-[4-(4-піперидилметил)-1-піперидил]біцикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилату (100 мг, 0,24 ммоль, 1,00 екв., гідрохлоридна сіль) в діоксані (8 мл) додавали метансульфонато(2-дициклогексилфосфіно-2,4,6-три-ізопропіл-1,1-біфеніл)(2-метиламіно-1,1-біфеніл-2-іл)паладій(II) (21 мг, 0,02 ммоль, 0,10 екв.) і трет-бутил-4-бромбензоат (123 мг, 0,48 ммоль, 2,00 екв.), карбонат цезію (233 мг, 0,72 ммоль, 3,00 екв.). Потім суміш перемішували протягом 10 год. за 100 °С. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. Суміш концентрували за зниженого тиску з вилученням діоксану. Залишок розбавляли етилацетатом (50 мл) і промивали водою (50 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином (50 мл), висушували над сульфатом натрію і концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (петролейний етер:етилацетат = 10:1~5:1~1:1) з одержанням бензил-3-[4-[[1-(4-трет-бутоксикарбонілфеніл)-4-піперидил]метил]-1-піперидил]біцикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилату (130 мг, 232,66 мкмоль, вихід 48 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 483,3 $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,81-7,93 (m, 2 H), 7,31-7,45 (m, 5 H), 6,86 (d, $J=9,2$ Гц, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 3,85 (br d, $J=12,8$ Гц, 2 H), 2,86-2,99 (m, 2 H), 2,81 (td, $J=12,4$, 2,4 Гц, 2 H), 1,95-2,20 (m, 8 H), 1,74 (br t, $J=12,8$ Гц, 4 H), 1,53-1,65 (m, 10 H), 1,31-1,46 (m, 1 H), 1,25-1,31 (m, 4 H), 1,17-1,24 (m, 2 H).

Хімічна формула: $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4$, молекулярна маса: 482,65.

Стадія 13. Одержання 3-[4-[[1-(4-трет-бутоксикарбонілфеніл)-4-піперидил]метил]-1-піперидил]біцикло[1.1.1]пентан-1-карбонової кислоти.

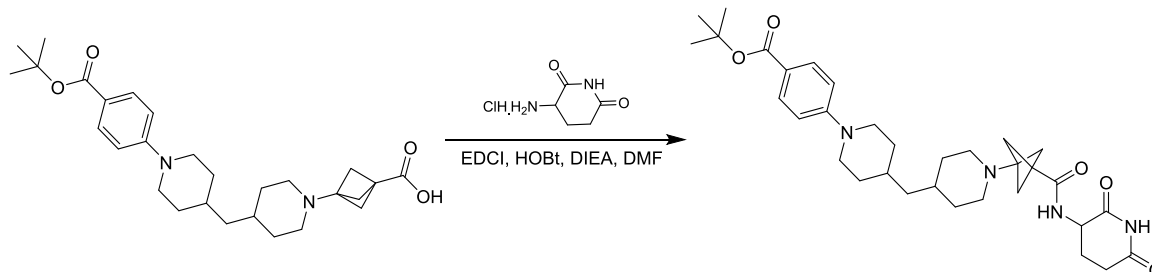


До розчину бензил-3-[4-[[1-(4-трет-бутоксикарбонілфеніл)-4-піперидил]метил]-1-піперидил]біцикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилату (100 мг, 0,18 ммоль, 1,00 екв.) у змішаному розчиннику метанолу (15 мл) і тетрагідрофурану (5 мл) додавали паладій на активованому вугіллі (100 мг, чистота 10 %) в атмосфері водню (15 фунтів/кв. дюйм). Суміш перемішували за 40 °С протягом 4 год. За допомогою LCMS визначали необхідне значення маси продукту. Суміш фільтрували і фільтрат випарювали під вакуумом з одержанням 3-[4-[[1-(4-трет-бутоксикарбонілфеніл)-4-піперидил]метил]-1-піперидил]біцикло[1.1.1]пентан-1-карбоної кислоти (83 мг, неочищена речовина) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 469,3 [M+1]⁺.

Хімічна формула: C₂₈H₄₀N₂O₄, молекулярна маса: 468,63.

Стадія 14. трет-Бутил-4-[4-[[1-[1-[(2,6-діоксо-3-піперидил)карбамоїл]-3-біцикло[1.1.1]пентаніл]-4-піперидил]метил]-1-піперидил]бензоат.

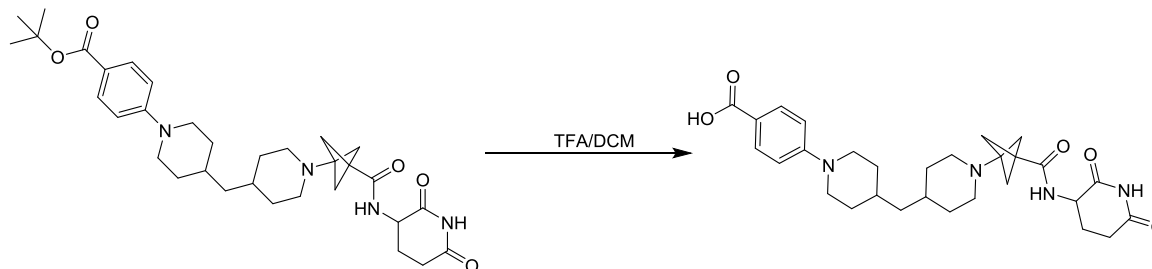


До розчину 3-[4-[[1-(4-трет-бутоксикарбонілфеніл)-4-піперидил]метил]-1-піперидил]біцикло[1.1.1]пентан-1-карбоної кислоти (83 мг, 0,17 ммоль, 1,00 екв.) і 3-амінопіперидин-2,6-діону (29 мг, 0,17 ммоль, 1,00 екв., гідрохлоридна сіль) в диметилформаміді (5 мл) додавали гідроксибензотриазол (35 мг, 0,27 ммоль, 1,50 екв.), гідрохлорид 1-(3-діметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїміду (51 мг, 0,26 ммоль, 1,50 екв.) і дізопропілетиламін (115 мг, 0,89 ммоль, 5,00 екв.). Суміш перемішували за 25 °С протягом 3 год. LCMS указувала на те, що реакція пройшла успішно. Потім суміш перемішували за 25 °С протягом додаткових 2 год. До суміші додавали воду (20 мл) і екстрагували етилацетатом (5 мл × 3). Об'єднані органічні шари концентрували за зниженого тиску з одержанням залишку. Залишок очищали за допомогою препаративної тонкошарової хроматографії (дихлорметан:метанол = 20:1) з одержанням трет-бутил-4-[4-[[1-[1-[(2,6-діоксо-3-піперидил)карбамоїл]-3-біцикло[1.1.1]пентаніл]-4-піперидил]метил]-1-піперидил]бензоату (63 мг, 0,11 ммоль, вихід 60 %, чистота 98 %) у вигляді білої твердої речовини.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 579,3 [M+1]⁺.

Хімічна формула: C₃₃H₄₆N₄O₅, молекулярна маса: 578,74.

Стадія 15. Одержання 4-[4-[[1-[1-[(2,6-діоксо-3-піперидил)карбамоїл]-3-біцикло[1.1.1]пентаніл]-4-піперидил]метил]-1-піперидил]бензойної кислоти.

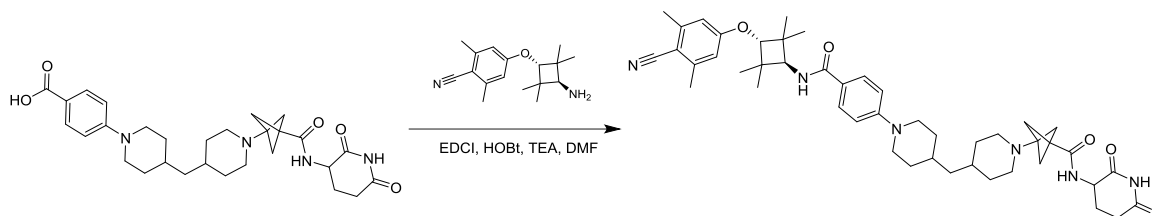


До розчину трет-бутил-4-[4-[[1-[1-[(2,6-діоксо-3-піперидил)карбамоїл]-3-біцикло[1.1.1]пентаніл]-4-піперидил]метил]-1-піперидил]бензоату (40 мг, 0,07 ммоль, 1,00 екв.) в дихлорметані (4 мл) додавали трифтороцтову кислоту (1,5 мл). Суміш перемішували за 20 °С протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували за зниженого тиску з одержанням 4-[4-[[1-[1-[(2,6-діоксо-3-піперидил)карбамоїл]-3-біцикло[1.1.1]пентаніл]-4-піперидил]метил]-1-піперидил]бензойної кислоти (43 мг, неочищена речовина, трифтороцтова сіль) у вигляді світло-жовтого масла, яку застосовували безпосередньо для наступній стадії.

LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 523,2 [M+1]⁺.

Хімічна формула: C₂₉H₃₈N₄O₅, молекулярна маса: 522,64.

Стадія 16. Одержання 3-[4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-4-піперидил]метил]-1-піперидил]-N-(2,6-діоксо-3-піперидил)біцикло[1.1.1]пентан-1-карбоксаміду, сполуки 70.



До розчину 4-[4-[[1-[1-[(2,6-діоксо-3-піперидил)карбамоїл]-3-біцикло[1.1.1]пентаніл]-4-піперидил]метил]-1-піперидил]бензойної кислоти (43 мг, 0,07 ммоль, 1,00 екв., трифтороцтова сіль) і 4-(3-аміно-2,2,4,4-тетраметилциклобутокси)-2,6-диметилбензонітрилу (33 мг, 0,11 ммоль, 1,50 екв., гідрохлорид) в диметилформаміді (2 мл) додавали діізопропілетиламін (44 мг, 0,33 ммоль, 5,00 екв.), гідроксибензотриазол (14 мг, 0,10 ммоль, 1,50 екв.), гідрохлорид 1-(3-діметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїміду (19 мг, 0,10 ммоль, 1,50 екв.). Потім суміш перемішували протягом 2 год. за 30 °С. За допомогою LCMS показали, що реакція завершилась. Суміш фільтрували. Фільтрат очищали за допомогою препаративної високоефективної рідинної хроматографії (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 × 25 × 10 мкм; рухома фаза: [вода (0,225 % FA)-ACN]; В%: від 30 % до 51 %, 7 хв.) з одержання 3-[4-[[1-[4-[[3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл]-4-піперидил]метил]-1-піперидил]-N-(2,6-діоксо-3-піперидил)біцикло[1.1.1]пентан-1-карбоксаміду (16,6 мг, 0,02 ммоль, вихід 30 %, чистота 96 %) у вигляді білої твердої речовини.

QC-LCMS: MS (ESI) маса/заряд: 777,3 [M+1]⁺.

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 10,67-10,92 (m, 1 H), 8,01 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,73 (d, J=8,8 Гц, 2 H), 7,47 (d, J=9,2 Гц, 1 H), 6,95 (d, J=9,0 Гц, 2 H), 6,66-6,78 (m, 2 H), 4,48-4,59 (m, 1 H), 4,23 (s, 1 H), 4,04 (d, J=9,0 Гц, 1 H), 3,84 (br d, J=12,2 Гц, 2 H), 2,70-2,84 (m, 5 H), 2,39-2,48 (m, 7 H), 1,80-2,04 (m, 10 H), 1,61-1,76 (m, 4 H), 1,50-1,60 (m, 1 H), 1,26-1,39 (m, 1 H), 1,22 (s, 6 H), 1,10-1,18 (m, 10 H), 1,00-1,10 (m, 2 H).

Хімічна формула: C₄₆H₆₀N₆O₅, молекулярна маса: 777,01.

Приклад 25. ¹H ЯМР і мас-спектрометрія.

Дані ¹H ЯМР і мас-спектрометрії для сполук за даним винаходом наведені нижче в таблиці 3.

Таблиця 3

Дані ¹H ЯМР і мас-спектрометрії для сполук за даним винаходом

Сполука №	Назва сполуки	Точна маса	Спостережане значення маса/заряд [M+1] ⁺	Дані ¹ H ЯМР
1	4-(4-((1-((1R,3R)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоїл)феніл)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-фторбензамід	807,411961	808,63	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,84 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,04 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,74 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,60-7,68 (m, 2H), 7,49 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,96 (d, J=9,2 Гц, 2H), 6,74-6,86 (m, 2H), 6,64 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,55 (dd, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 4,69-4,78 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,06 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (d, J=13,2 Гц, 2H), 3,31 (s, 4H), 2,73-2,85 (m, 3H), 2,54 (d, J=4,0 Гц, 1H), 2,49 (s, 4H), 2,21 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2,06-2,16 (m, 1H), 1,98-2,05 (m, 1H), 1,76-1,85 (m, 3H), 1,23 (s, 6H), 1,22-1,17 (m, 2H), 1,15 (s, 6H).
2	N-((1R,3R)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-6-(4-((1-((1R,3R)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоїл)феніл)піперазин-1-іл)метил)піперидин-1-іл)-2-фторбензамід	789,432616	790,7533333	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,13 (m, 1H), 8,00-7,97 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,76-7,74 (m, 2H), 7,01-6,92 (m, 1H), 6,89-6,84 (m, 3H), 6,58 (m, 2H), 4,77-4,71 (m, 1H), 4,57-4,52 (m, 2H), 4,19-4,16 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,33-3,29 (m, 3H), 3,12-3,07 (m, 2H), 2,85-2,82 (m, 3H), 2,80-2,75 (m, 3H), 2,49 (m, 5H), 2,28-2,22 (m, 2H), 2,01-1,91 (m, 2H), 1,39-1,11 (m, 19H).

	іл)піридазин-3-карбоксамід			
3	N-((1R,3R)-3-(3-Хлор-4-ціанофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-6-(4-((4-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)карбамоїл)феніл)піперазин-1-іл)метил)піперидин-1-іл)піридазин-3-карбоксамід	795,3623 43	796,68	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 10,81 (s, 1H), 8,46-8,43 (m, 1H), 8,25-8,22 (m, 1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,83-7,81 (m, 1H), 7,77-7,45 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,05-6,97 (m, 3H), 4,76-4,74 (m, 1H), 4,52-4,46 (m, 3H), 4,02-4,00 (m, 1H), 3,20 (m, 4H), 3,08-3,02 (m, 2H), 2,83-2,76 (m, 1H), 2,60 (m, 4H), 2,23-2,13 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,97-1,84 (m, 4H), 1,28-1,03 (m, 15H).
4	3-(4-((1-(4-((1R,3R)-3-(3-Хлор-4-ціанофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоїл)феніл)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)бензамід	793,3718 45	794,69	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,86 (s, 1H), 8,68 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,91 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,48 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,27-7,36 (m, 2H), 7,22 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,02 (dd, J=8,8, 2,4, 1H), 6,97 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,72-4,84 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,06 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,87 (d, J=13,2 Гц, 2H), 3,16-3,28 (m, 6H), 2,75-2,88 (m, 3H), 2,53-2,61 (m, 4H), 2,22-2,29 (m, 2H), 2,07-2,20 (m, 1H), 1,93-2,03 (m, 1H), 1,76-1,86 (m, 3H), 1,23 (s, 6H), 1,20 (s, 1H), 1,14 (s, 6H).
5	5-(4-((1-(4-((1R,3R)-3-(4-Ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоїл)феніл)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)нікотинамід	788,4373 67	789,63	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 300 МГц) δ 8,42 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 6,71 (s, 2H), 4,92-4,89 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,91 (d, 2H), 3,38-3,35 (m, 5H), 2,89-2,79 (m, 3H), 2,76-2,74 (m, 1H), 2,69-2,64 (m, 4H), 2,47 (s, 6H), 2,33 (d, 2H), 2,25-2,16 (m, 3H), 1,39-1,31 (m, 3H), 1,28 (s, 6H), 1,21 (s, 6H).
6	5-(4-((1-(4-((1R,3R)-3-(4-Ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоїл)феніл)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-фторбензамід	805,4326 96	806,635	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,29 (s, 3H), 7,75 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,02 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,24 (s, 0H), 3,93 (s, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,90 (d, J=12,4 Гц, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,37-1,27 (m, 6H), 1,22 (s, 3H).
7	N-((1R,3R)-3-(3-Хлор-4-ціанофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-4-(4-((4-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)карбамоїл)феніл)піперазин-1-іл)метил)піперидин-1-іл)бензамід	793,3718 45	794,69	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,82 (s, 1H), 8,47 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,90 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,75 (t, J=8,8 Гц, 4H), 7,48 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,21 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,02-6,95 (m, 5H), 4,79-4,70 (m, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,05 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,86 (br d, J=12,4 Гц, 2H), 3,29-3,27 (m, 6H), 2,80 (br t, J=12,0 Гц, 3H), 2,57-2,52 (m, 4H), 2,24 (br s, 2H), 2,15-2,07 (m, 1H), 1,99-1,92 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 3H), 1,22 (s, 6H), 1,18 (br d, J=4,8 Гц, 1H), 1,13 (s, 6H).
8	5-(4-((1-(4-((1R,3R)-3-(3-Хлор-4-ціанофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил	811,3624 24	812,68	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,92 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,64-7,55 (m, 2H), 7,13-7,04 (m, 2H), 6,98 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,93 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,83 (dd, J=8,7, 2,4 Гц, 1H),

	карбамоїл)феніл)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-(2,6-діоксопіридин-3-іл)-2-фторбензамід			6,12 (d, J=8,1 Гц, 1H), 4,80 (dt, J=11,6, 5,3 Гц, 1H), 4,17 (d, J=8,1 Гц, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,87 (d, J=12,7 Гц, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,85-2,68 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,30 (s, 1H), 2,01 (tt, J=12,7, 6,0 Гц, 1H), 1,93 (d, J=14,4 Гц, 1H), 1,26 (d, J=17,1 Гц, 14H), 0,92-0,83 (m, 1H), 0,13-0,04 (m, 1H), 0,09 (s, 14H).
9	N-((1R,3R)-3-(3-Хлор-4-ціанофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((1R,3R)-3-(3-((2,6-діоксопіридин-3-іл)карбамоїл)фенокси)циклобутил)(ізопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)піразин-2-карбоксамід	838,3933 09	839,716666 7	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,87 (s, 1H), 8,74 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,57-8,64 (m, 1H), 8,27-8,39 (m, 2H), 7,91 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,81 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,44 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,29-7,42 (m, 2H), 7,25 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,95-7,10 (m, 2H), 4,67-4,82 (m, 1,6H), 4,31-4,58 (m, 3,5H), 3,96 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,56-3,69 (m, 1H), 2,75-3,02 (m, 5H), 2,34-2,41 (m, 2H), 2,25 (br d, J=6,8 Гц, 2H), 2,10-2,19 (m, 2,5H), 1,93-2,10 (m, 1,6H), 1,86 (br d, J=10,5 Гц, 2H), 1,70 (br s, 1H), 1,19 (s, 6H), 1,13 (s, 6H), 0,99-1,11 (m, 2H), 0,93 (br d, J=6,4 Гц, 6 H).
10	4-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-Ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоїл)феніл)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-(2,6-діоксопіридин-3-іл)піколінамід	788,4373 67	789,75	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,77 (d, J=7,0 Гц, 1H), 8,27 (d, J=5,9 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,63 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,94 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,77 (dd, J=6,0, 2,7 Гц, 1H), 6,60 (s, 2H), 6,13 (d, J=8,1 Гц, 1H), 4,80 (dt, J=12,5, 6,1 Гц, 1H), 4,15 (d, J=8,1 Гц, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,87 (d, J=12,6 Гц, 2H), 2,92-2,74 (m, 4H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,50 (s, 6H), 2,34 (s, 1H), 2,15-1,99 (m, 1H), 1,95 (s, 2H), 1,82 (s, 1H), 1,25 (d, J=14,1 Гц, 12H), 0,85 (s, 1H), 0,13-0,04 (m, 1H), 0,09 (s, 12H).
11	N-((1R,3R)-3-(4-Ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-2-(4-(((1R,3R)-3-(3-((2,6-діоксопіридин-3-іл)карбамоїл)фенокси)циклобутил)(ізопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)піримідин-5-карбоксамід	832,4635 82	833,79	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,74 (s, 2H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,39 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,32 (t, J=2,0 Гц, 1H), 7,08-7,00 (m, 1H), 6,73 (s, 2H), 4,77 (t, J=6,4 Гц, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,76 (s, 1H), 2,98 (t, J=12,4 Гц, 2H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,73 (dt, J=17,6, 3,7 Гц, 1H), 2,49 (s, 6H), 2,35 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,27-2,21 (m, 1H), 2,21 (d, J=7,5 Гц, 1H), 1,96 (d, J=12,6 Гц, 2H), 1,77 (s, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,22 (s, 6H), 1,11 (d, J=12,1 Гц, 2H), 1,03 (d, J=6,6 Гц, 6H).
12	N-((1R,3R)-3-(4-Ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-2-(4-(((1R,3R)-3-(4-((2,6-діоксопіридин-3-іл)карбамоїл)фенокси)циклобутил)(ізопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)піримідин-5-карбоксамід	832,4635 82	833,79	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,75 (s, 2H), 7,89-7,82 (m, 2H), 6,91 (d, J=8,9 Гц, 2H), 6,73 (s, 2H), 4,92 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,78 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,76 (t, J=8,1 Гц, 1H), 3,04 (s, 1H), 2,98 (t, J=12,6 Гц, 2H), 2,83 (dt, J=11,8, 6,5 Гц, 1H), 2,77-2,67 (m, 1H), 2,49 (s, 6H), 2,35 (d, J=6,7 Гц, 2H), 2,22 (ddd, J=16,9, 14,2, 8,4 Гц, 5H), 1,96 (d, J=13,0 Гц, 2H), 1,77 (s, 1H), 1,40 (s, 0H), 1,29 (s, 6H), 1,22 (s, 6H), 1,16-1,07 (m, 2H), 1,03 (d, J=6,6 Гц, 6H), 0,12 (d, J=2,5 Гц, 1H).
13	N-((1R,3R)-3-(4-Ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил	832,4635 82	833,79	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,68 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,25 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,86 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,92 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,74 (s, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,61 (d, J=12,2 Гц, 2H), 4,27

	)-5-(4-(((1R,3R)-3-(4-((2,6-діоксопіперидин-3-іл)карбамоїл)фенокси)циклобутил)(ізопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)піразин-2-карбоксамід			(s, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,04 (t, J=12,6 Гц, 2H), 2,83 (dd, J=11,6, 6,8 Гц, 1H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,49 (s, 6H), 2,33 (s, 7H), 2,27-2,16 (m, 2H), 2,08-1,96 (m, 3H), 1,82 (s, 2H), 1,29 (s, 7H), 1,24 (s, 5H), 1,22 (s, 6H), 1,06 (s, 5H), 0,92 (s, 1H), 0,12 (s, 1H).
14	4-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-Ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоїл)феніл)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((R)-2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-фторбензамід	807,412	808,54	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆)δ: 10,84 (s, 1H), 8,05 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,69 - 7,60 (m, 2H), 7,51 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,96 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,87 - 6,74 (m, 2H), 6,65 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,55 (d, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 4,83 - 4. 65 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,06 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,95 - 3,79 (m, 5H), 3,32 - 3. 24 (m, 4H), 2,87 - 2,72 (m, 3H), 2,56 - 2,53 (m, 2H), 2,49 - 2,46 (m, 3H), 2,25 - 2,17 (m, 2H), 2,17 - 2,08 (m, 1H), 2,06 - 2,00 (m, 1H), 1,81 (d, J=12,0 Гц, 3H), 1,27 - 1,10 (m, 14H).
15	N-((1R,3R)-3-(4-Ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((1R,3R)-3-(3-((2,6-діоксопіперидин-3-іл)карбамоїл)фенокси)циклобутил)(ізопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)піразин-2-карбоксамід	832,4635 82	833,79	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,67 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,24 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,45 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,39 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,04 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,74 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,60 (d, J=13,3 Гц, 2H), 4,27 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,03 (t, J=12,5 Гц, 3H), 2,84 (dd, J=17,3, 7,4 Гц, 1H), 2,78-2,69 (m, 1H), 2,49 (s, 6H), 2,36 (s, 2H), 2,23 (tt, J=11,6, 7,0 Гц, 4H), 2,00 (d, J=13,1 Гц, 2H), 1,79 (s, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,22 (s, 6H), 1,18 (s, 2H), 1,03 (d, J=6,5 Гц, 6H), 0,92 (s, 0H), 0,12 (s, 1H).
16	N-((1R,3R)-3-(3-Хлор-4-ціанофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-(((1R,3R)-3-(4-((2,6-діоксопіперидин-3-іл)карбамоїл)фенокси)циклобутил)(ізопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)піразин-2-карбоксамід	838,3933 09	839,72	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,67 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,24 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,89-7,81 (m, 2H), 7,75 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,17 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,60 (d, J=13,4 Гц, 2H), 4,33 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,76 (t, J=8,1 Гц, 1H), 3,03 (t, J=12,4 Гц, 3H), 2,85 (ddd, J=18,5, 11,7, 6,7 Гц, 1H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,45 (s, 2H), 2,35 (d, J=7,1 Гц, 2H), 2,32-2,15 (m, 4H), 2,00 (d, J=13,0 Гц, 2H), 1,78 (s, 2H), 1,30 (s, 7H), 1,23 (s, 6H), 1,16 (dd, J=12,2, 8,6 Гц, 2H), 1,03 (d, J=6,6 Гц, 6H), 0,91 (s, 1H), 0,11 (d, J=4,4 Гц, 0H).
17	N-((1R,3R)-3-(3-Хлор-4-ціанофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-6-(4-((4-(4-((2,6-діоксопіперидин-3-іл)карбамоїл)-3-фторфеніл)піперазин-1-іл)метил)піперидин-1-іл)піридазин-3-карбоксамід	813,3529 22	814,67	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,85 (s, 1H), 8,25 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,91 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,82 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,64 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,37 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,04 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,75-6,87 (m, 2H), 4,69-4,79 (m, 1H), 4,45-4,55 (m, 3H), 4,01 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,34-3,49 (m, 4H), 3,05 (t, J=11,6 Гц, 2H), 2,72-2,84 (m, 1H), 2,51-2,56 (m, 4H), 2,21 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2,07-2,16 (m, 1H), 1,98-2,05 (m, 1H), 1,94 (s, 1H), 1,85 (d, J=13,2 Гц, 2H), 1,23 (s, 6H), 1,15 (s, 9H).
18	N-((1R,3R)-3-(3-Хлор-4-ціанофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)-5-(4-((4-(4-((2,6-	813,3529 22	814,67	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,85 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,06 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,91 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,81 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,64 (t, J=9,2 Гц, 1H), 7,25 (d,

	діоксопіперидин-3-іл)карбамоїл)-3-фторфеніл)піперазин-1-іл)метил)піперидин-1-іл)піразин-2-карбоксамід			J=2,4 Гц, 1H), 7,03 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,72-6,87 (m, 2H), 4,67-4,79 (m, 1H), 4,40-4,54 (m, 3H), 3,96 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,27-3,32 (m, 4H), 3,02 (t, J=11,6 Гц, 2H), 2,71-2,85 (m, 1H), 2,51-2,58 (m, 4H), 2,22 (d, J=6,0 Гц, 2H), 2,08-2,16 (m, 1H), 1,89-2,06 (m, 2H), 1,84 (d, J=12,8 Гц, 2H), 1,05-1,25 (m, 15H).
19	4-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(3-Хлор-4-ціанофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоїл)феніл)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-фторбензамід	811,3624 24	812,68	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,84 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,91 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,74 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,64 (t, J=9,2 Гц, 1H), 7,48 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,21 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,93-7,05 (m, 3H), 6,75-6,86 (m, 2H), 4,69-4,78 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,06 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,86 (d, J=13,2 Гц, 2H), 3,34-3,42 (m, 4H), 2,72-2,84 (m, 3H), 2,54 (d, J=4,0 Гц, 1H), 2,52-2,57 (m, 1H), 2,49 (s, 2H), 2,45-2,50 (m, 1H), 2,21 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2,07-2,16 (m, 1H), 1,98-2,06 (m, 1H), 1,75-1,85 (m, 3H), 1,22 (s, 8H), 1,12-1,15 (m, 1H), 1,13 (s, 5H).
20	4-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-Ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоїл)феніл)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-фторбензамід	805,4326 96	806,74	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,85 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,06 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,74 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,64 (t, J=9,2 Гц, 1H), 7,48 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,96 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,76-6,86 (m, 2H), 6,72-6,75 (m, 2H), 4,69-4,79 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,04 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,86 (d, J=12,8 Гц, 2H), 3,37-3,46 (m, 4H), 2,74-2,83 (m, 3H), 2,44 (s, 8H), 1,96-2,25 (m, 5H), 1,81 (d, J=11,6 Гц, 3H), 1,22 (s, 6H), 1,16 (s, 2H), 1,12 (s, 6H), 1,04 (s, 2H).
21	4-(4-((1-(4-(((1R,3R)-3-(4-Ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил)карбамоїл)феніл)піперидин-4-іл)метил)піперазин-1-іл)-N-((S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-фторбензамід	807,412	808,45	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆)δ: 10,84 (s, 1H), 8,05 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,69 - 7,60 (m, 2H), 7,51 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,96 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,87 - 6,74 (m, 2H), 6,65 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,55 (d, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 4,83 - 4. 65 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,06 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,95 - 3,79 (m, 5H), 3,32 - 3. 24 (m, 4H), 2,87 - 2,72 (m, 3H), 2,56 - 2,53 (m, 2H), 2,49 - 2,46 (m, 3H), 2,25 - 2,17 (m, 2H), 2,17 - 2,08 (m, 1H), 2,06 - 2,00 (m, 1H), 1,81 (d, J=12,0 Гц, 3H), 1,27 - 1,10 (m, 14H).
22	N-((1R,4R)-4-(3-Хлор-4-ціанофенокси)циклогексил)-6-(4-((4-(6-((2,6-діоксопіперидин-3-іл)карбамоїл)піридин-3-іл)піперазин-1-іл)метил)піридин-1-іл)піридазин-3-карбоксамід	768,3263	769,52	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,85 (s, 1H), 8,73 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,59 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,32 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,86 (dd, J=2,8, 8,8 Гц, 2H), 7,80 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=2,8, 8,8 Гц, 1H), 7,39 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,33 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,13 (dd, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 4,80-4,69 (m, 1H), 4,58-4,44 (m, 3H), 3,91-3,79 (m, 1H), 3,02 (t, J=11,6 Гц, 2H), 2,86-2,73 (m, 1H), 2,52 (d, J=1,6 Гц, 9H), 2,26-2,15 (m, 3H), 2,10 (d, J=10,0 Гц, 2H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 4H), 1,82 (s, 1H), 1,71-1,58 (m, 2H), 1,57-1,44 (m, 2H), 1,20-1,07 (m, 2H).
23	N-((1R,4R)-4-(3-Хлор-4-ціанофенокси)циклогексил)-6-(4-((4-(6-((2,6-діоксопіперидин-3-іл)карбамоїл)феніл)піп	767,331	768,52	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,83 (s, 1H), 8,59 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,47 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=8,8, 18,4 Гц, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,97 (d,

	еразин-1-іл)метил)піперидин-1-іл)піридазин-3-карбоксамід			J=8,4 Гц, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,59-4,43 (m, 4H), 3,85 (s, 1H), 3,28-3,24 (m, 2H), 3,02 (t, J=12,0 Гц, 2H), 2,85-2,73 (m, 3H), 2,20 (d, J=7,6 Гц, 3H), 2,10 (d, J=9,2 Гц, 4H), 2,02-1,77 (m, 6H), 1,71-1,58 (m, 3H), 1,51 (d, J=12,8 Гц, 3H), 1,12 (d, J=11,6 Гц, 2H).
24	N-((1R,4R)-4-(3-Хлор-4-ціанофенокси)циклогексил)-5-(4-(((1R,3R)-3-((6-((2,6-діоксопіперидин-3-іл)карбамоїл)піридин-3-іл)окси)циклобутил)(ізопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)піразин-2-карбоксамід	811,3573	812,49	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,84 (s, 1H), 8,84 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,29-8,21 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,07-7,95 (m, 2H), 7,85 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,11 (dd, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 4,90-4,68 (m, 2H), 4,59-4,37 (m, 3H), 3,90-3,58 (m, 2H), 3,02-2,85 (m, 3H), 2,84-2,71 (m, 1H), 2,53 (d, J=2,8 Гц, 2H), 2,44-2,31 (m, 3H), 2,30-1,95 (m, 9H), 1,92-1,79 (m, 4H), 1,73-1,42 (m, 5H), 1,05 (q, J=10,8 Гц, 2H), 0,92 (d, J=6,4 Гц, 6H).
25	N-((1R,4R)-4-(3-Хлор-4-ціанофенокси)циклогексил)-5-(4-(((1R,3R)-3-(4-((2,6-діоксопіперидин-3-іл)карбамоїл)-3-фторфенокси)циклобутил)(ізопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)піразин-2-карбоксамід	828,3526	829,49	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,83 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,25-8,24 (d, J=4 Гц 2H), 8,19 (s, 1H), 7,86-7,84 (d, J=8 Гц 1H), 7,66 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,13-7,10 (d, J=12 Гц 2H), 7,46-4,74 (d, J=8 Гц 2H), 4,52-4,47 (m, 3H), 3,81 (s, 1H), 2,95 (m, 3H), 2,52-2,49 (m, 2H), 2,25-2,24 (m, 6H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,83-1,82 (m, 4H), 1,58-1,52 (m, 4H), 1,07 (s, 2H), 0,93 (s, 6H).
26	N-((1R,4R)-4-(3-Хлор-4-ціанофенокси)циклогексил)-6-(4-((4-((2,6-діоксопіперидин-3-іл)карбамоїл)-3-фторфеніл)піперазин-1-іл)метил)піперидин-1-іл)піридазин-3-карбоксамід	785,3216	786,58	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,85 (s, 1H), 8,61 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,05 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,86 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,80 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,63 (t, J=9,2 Гц, 1H), 7,39 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,33 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,14 (dd, J=2,0, 8,8 Гц, 1H), 6,87-6,73 (m, 2H), 4,77-4,68 (m, 1H), 4,58-4,44 (m, 3H), 3,86 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,30 (s, 7H), 3,02 (t, J=12,0 Гц, 2H), 2,83-2,72 (m, 1H), 2,47-2,45 (m, 2H), 2,47-2,40 (m, 1H), 2,20 (d, J=7,2 Гц, 2H), 2,10 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,00 (d, J=10,4 Гц, 1H), 1,94-1,79 (m, 5H), 1,70-1,58 (m, 2H), 1,57-1,44 (m, 2H), 1,20-1,06 (m, 2H).
27	N-((1R,4R)-4-(3-Хлор-4-ціанофенокси)циклогексил)-5-(4-(((1R,3R)-3-(4-((2,6-діоксопіперидин-3-іл)карбамоїл)фенокси)циклобутил)(ізопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)піразин-2-карбоксамід	810,362	811,57	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,82 (s, 1H), 8,62-8,54 (m, 2H), 8,23 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,04 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,89-7,75 (m, 3H), 7,36 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,12 (dd, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 6,88 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,79-4,68 (m, 2H), 4,49 (d, J=12,4 Гц, 3H), 3,88-3,77 (m, 1H), 3,69-3,67 (m, 1H), 3,01-2,86 (m, 3H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,38 (d, J=13,8 Гц, 1H), 2,25 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2,21-2,03 (m, 6H), 1,96 (dd, J=4,0, 8,8 Гц, 1H), 1,92-1,82 (m, 4H), 1,76-1,41 (m, 5H), 1,13-0,98 (m, 2H), 0,92 (d, J=6,4 Гц, 6H).
28	N-((1R,4R)-4-(3-Хлор-4-ціанофенокси)циклогексил)-6-(4-((4-((6-((2,6-діоксопіперидин-3-іл)карбамоїл)піридазин-3-іл)піперазин-1-іл)метил)піперидин-1-іл)піридазин-3-	769,3215	770,63	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,83 (br s, 1H), 9,08 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,56 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,86 (dd, J=9,6, 4,0 Гц, 2H), 7,80 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,31-7,39 (m, 3H), 7,13 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 4,71-4,89 (m, 1H), 4,45-4,59 (m, 3 H), 3,80-3,92 (m, 1H), 3,69-3,76 (m, 4H), 3,44-3,58 (m, 4H), 2,97-3,10 (m, 2H), 2,73-2,86 (m, 1H), 2,53-2,58 (m, 1H),

	карбоксамід			2,18-2,25 (m, 3H), 2,11 (d, J=9,6 Гц, 2H), 1,97-2,04 (m, 1H), 1,83-1,96 (m, 5H), 1,58-1,69 (m, 2H), 1,46-1,58 (m, 2H), 1,07-1,21 (m, 2H).
29	N-((1R,4R)-4-(3-Хлор-4-ціанофенокси)циклогексил)-6-(4-((4-(3-((2,6-діоксопіперидин-3-іл)карбамоїл)феніл)піперазин-1-іл)метил)піперидин-1-іл)піридазин-3-карбоксамід	767,331	768,64	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,86 (s, 1H), 8,52-8,75 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,77-7,88 (m, 2H), 7,38 (d, J=2,4 Гц, 2 H), 7,24-7,36 (m, 3H), 7,08-7,15 (m, 2H), 4,71-4,84 (m, 1H), 4,43-4,60 (m, 3H), 3,85 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,44-3,63 (m, 4H), 3,19 (s, 4H), 3,02 (t, J=10,4 Гц, 2H), 2,73-2,87 (m, 1H), 2,55 (d, J=4,0 Гц, 1H), 2,21 (d, J=7,2 Гц, 2H), 2,05-2,17 (m, 3H), 1,76-2,04 (m, 6H), 1,44-1,70 (m, 4H), 1,03-1,21 (m, 2H).
30	N-((1R,4R)-4-(3-Хлор-4-ціанофенокси)циклогексил)-6-(4-((4-(5-((2,6-діоксопіперидин-3-іл)карбамоїл)піридин-2-іл)піперазин-1-іл)метил)піперидин-1-іл)піридазин-3-карбоксамід	768,3263	769,64	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,84 (br s, 1H), 8,61 (br s, 1H), 8,56 (dd, J=16,0, 8,0 Гц, 2H), 7,96 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,85 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,80 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,33 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,87 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,74 (br s, 1H), 4,48 (d, J=12,4 Гц, 3 H), 3,85 (br s, 1H), 3,61 (s, 4H), 3,02 (t, J=12,4 Гц, 2H), 2,79 (br t, J=12,4 Гц, 1H), 2,58-2,53 (m, 1H), 2,44 (s, 4H), 2,19 (br d, J=4,8 Гц, 2H), 2,10 (br d, J=8,8 Гц, 3H), 2,00-1,78 (m, 6H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,51 (br d, J=11,2 Гц, 2H), 1,13 (br d, J=11,2 Гц, 2H).
31	N-((1R,4R)-4-(3-Хлор-4-ціанофенокси)циклогексил)-6-(4-((4-(4-((2,6-діоксопіперидин-3-іл)(метил)карбамоїл)-3-фторфеніл)піперазин-1-іл)метил)піперидин-1-іл)піридазин-3-карбоксамід	799,3373	800,66	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,86 (s, 1H), 8,56 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,76-7,88 (m, 2H), 7,38 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,32 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,20 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,10-7,16 (m, 1H), 6,72-6,85 (m, 2H), 4,90-5,23 (m, 1H), 4,44-4,58 (m, 3H), 3,78-3,95 (m, 1H), 3,24 (s, 4H), 3,02 (t, J=12,0 Гц, 2H), 2,79 (s, 4H), 2,28-2,73 (m, 1H), 2,42-2,49 (m, 4H), 2,34-2,41 (m, 1H), 2,04-2,25 (m, 4H), 1,87-1,96 (m, 4H), 1,83 (d, J=13,6 Гц, 2H), 1,58-1,70 (m, 2H), 1,45-1,57 (m, 2H), 1,08-1,18 (m, 2H).
32	N-((1R,4R)-4-(3-Хлор-4-ціанофенокси)циклогексил)-6-(4-((4-(4-((2,6-діоксопіперидин-3-іл)(етил)карбамоїл)феніл)піперазин-1-іл)метил)піперидин-1-іл)піридазин-3-карбоксамід	795,3623	796,68	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,72 (s, 1H), 8,57 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,76-7,89 (m, 2H), 7,38 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,33 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,13 (dd, J=8,8, 2,20 Гц, 1H), 6,95 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,41-4,56 (m, 3H), 4,28 (s, 1H), 3,86 (d, J=7,6 Гц, 1H), 3,22 (s, 1H), 2,94-3,09 (m, 3H), 2,69 (d, J=12,4 Гц, 1H), 2,20 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,10 (d, J=10,8 Гц, 2H), 1,77-2,00 (m, 6H), 1,44-1,66 (m, 4H), 1,13 (t, J=6,8 Гц, 5H).
33	N-[(3S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]-5-(4-[[1-(4-[[1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл)піперидин-4-іл]метил]піперазин-1-іл)піразин-2-карбоксамід	789,433	790,80	
34	N-[(1r,3r)-3-(4-Ціано-3-метоксифенокси)-	862,427	863,80	

	2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-4-{4-[(1r,3r)-3-(4-{{(3S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл}карбамоїл)-3-метоксифенокси)циклобутил]-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл}бензамід			
35	N-[(3S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]-2-метокси-4-[(1r,3r)-3-[9-(4-{{(1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил}карбамоїл}феніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл]циклобутоксид]бензамід	860,447	861,80	
36	N-[(3S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]-2-фтор-4-{4-[2-(4-{{(1r,3r)-3-(3-хлор-4-ціанофенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил}карбамоїл}феніл)етиніл]-[1,4'-біпіперидин]-1'-іл}бензамід	820,352	821,20	(400 МГц, DMSO-d6) δ: 10,81 (br s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,02 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,93-7,85 (m, 2H), 7,80 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,61 (t, J=9,2 Гц, 1H), 7,46 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,20 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,00 (dd, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 6,83-6,70 (m, 2H), 4,75-4,66 (m, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,05 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,91 (br d, J=12,4 Гц, 2H), 2,84-2,73 (m, 5H), 2,64 (br s, 1H), 2,36-2,30 (m, 2H), 2,16-2,07 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,87 (br d, J=9,6 Гц, 2H), 1,79 (br d, J=11,2 Гц, 2H), 1,65-1,56 (m, 2H), 1,51-1,41 (m, 2H), 1,21 (s, 6H), 1,17-1,11 (m, 8H).
37	N-[(3S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]-5-(4-{[1-(4-{{(1r,3r)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил}карбамоїл}феніл)піперидин-4-іл]метил}піперазин-1-іл)піразин-2-карбоксамід	791,412	792,30	
38	N-[(3S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]-5-(4-{[1-(4-{{(1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил}карбамоїл}феніл)піперидин-4-іл]метил}піперазин-1-іл)піримідин-2-карбоксамід	789,433	790,40	
39	N-[(3S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]-	791,412	792,40	

	5-(4-[[1-(4-[[1r,3r)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл)піперидин-4-іл]метил]піперазин-1-іл)піримідин-2-карбоксамід			
40	N-[(3S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]-5-(4-[[1-(4-[[1r,3r)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл)піперидин-4-іл]метил]піперазин-1-іл)піридин-2-карбоксамід	790,417	791,70	
41	N-[(3S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]-5-(4-[[1-(4-[[1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл)піперидин-4-іл]метил]піперазин-1-іл)піридин-2-карбоксамід	788,437	789,80	
42	N-[(3S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]-6-(4-[[1-(4-[[1r,3r)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл)піперидин-4-іл]метил]піперазин-1-іл)піридин-3-карбоксамід	790,417	791,80	(400 МГц, DMSO-d6) δ: 10,85 (s, 1H), 8,62 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,54 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=2,4, 9,2 Гц, 1H), 7,74 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,65 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,50 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,01-6,92 (m, 1H), 6,96 (br d, J=8,8 Гц, 2H), 6,88 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,64 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,54 (dd, J=2,0, 8,7 Гц, 1H), 4,81-4,69 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,06 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (br d, J=12,0 Гц, 2H), 3,62 (br s, 4H), 2,79 (br t, J=12,0 Гц, 3H), 2,56 (br d, J=3,6 Гц, 1H), 2,45 (br s, 4H), 2,25-2,05 (m, 3H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,82 (br d, J=12,0 Гц, 3H), 1,23 (s, 8H), 1,15 (s, 6H).
43	4-[(2R)-2-[[1r,3r)-3-(4-[[3S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]карбамоїл]-3-фторфенокси)циклобутил]аміно]метил]морфолін-4-іл]-N-[(1r,3r)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]бензамід	852,422	853,80	
44	4-[(2S)-2-[[1r,3r)-3-(4-[[3S)-	852,422	853,30	

	2,6-діоксопіридин-3-іл]карбамоїл}-3-фторфенокси)циклобутил]аміно]метил}морфолін-4-іл]-N-[(1r,3r)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]бензамід			
45	4-[(2R)-2-[(2-Метоксиетил)][(1r,3r)-3-(4-[(3S)-2,6-діоксопіридин-3-іл]карбамоїл}-3-фторфенокси)циклобутил]аміно]метил}морфолін-4-іл]-N-[(1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]бензамід	866,438	867,42	(400 МГц, DMSO, ppm) δ 10,85 (s, 1H), 8,30 (m, 1H), 7,78 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,67 (t, J=8,6 Гц, 1H), 7,51 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,98 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,73 (m, 4H), 4,80 (m, 2H), 4,22 (s, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,95 (d, J=11,2 Гц, 1H), 3,76 (m, 4H), 3,41 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,77 (m, 1H), 2,68 (m, 4H), 2,57 (m, 1H), 2,43 (m, 9H), 2,41 (m, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,17 (m, 6H), 1,21 (m, 1H), 1,12 (s, 6H).
46	N-[(3S)-2,6-діоксопіридин-3-іл]-6-(4-[[1-(4-[(1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл}феніл)піперидин-4-іл]метил}піперазин-1-іл)піридин-3-карбоксамід	788,437	789,43	(400 МГц, DMSO-d6) δ: 10,84 (s, 1H), 8,61 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,54 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96 (dd, J=2,4, 9,2 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,47 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,96 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,87 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,73 (s, 2H), 4,85-4,68 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,03 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,86 (br d, J=12,4 Гц, 2H), 3,61 (br s, 4H), 2,79 (br t, J=12,4 Гц, 3H), 2,60-2,52 (m, 1H), 2,43 (s, 10H), 2,20 (br d, J=6,4 Гц, 2H), 2,15-2,04 (m, 1H), 1,96 (br d, J=5,6 Гц, 1H), 1,81 (br d, J=11,2 Гц, 3H), 1,21 (s, 8H), 1,12 (s, 6H).
47	4-[(2R)-2-[(Пропан-2-іл)][(1r,3r)-3-(4-[(3S)-2,6-діоксопіридин-3-іл]карбамоїл}-3-фторфенокси)циклобутил]аміно]метил}морфолін-4-іл]-N-[(1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]бензамід	850,443	851,43	
48	N-[(3S)-2,6-діоксопіридин-3-іл]-2-фтор-4-(4-[(2R)-4-(4-[(1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл}феніл)морфолін-2-іл]метил}піперазин-1-іл)бензамід	807,412	808,41	
49	N-[(3R)-2,6-діоксопіридин-3-іл]-2-фтор-4-(4-[(2R)-4-(4-	807,412	808,40	

	{{(1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл}феніл)морфолін-2-іл]метил}піперазин-1-іл)бензамід			
50	4-[(2S)-2-{{(2-Метоксиетил)[(1r,3r)-3-(4-{{(3R)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]карбамоїл}-3-фторфенокси)циклобутил]аміно]метил}морфолін-4-іл]-N-[(1r,3r)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]бензамід	868,417	869,40	
51	4-[(2S)-2-{{(2-Метоксиетил)[(1r,3r)-3-(4-{{(3R)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]карбамоїл}-3-фторфенокси)циклобутил]аміно]метил}морфолін-4-іл]-N-[(1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]бензамід	866,438	867,43	(400 МГц, DMSO, ppm) δ 10,85 (s, 1H), 8,30 (m, 1H), 7,78 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,67 (t, J=8,6 Гц, 1H), 7,51 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,98 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,73 (m, 4H), 4,80 (m, 2H), 4,22 (s, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,95 (d, J=11,2 Гц, 1H), 3,76 (m, 4H), 3,41 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,77 (m, 1H), 2,68 (m, 4H), 2,57 (m, 1H), 2,43 (m, 9H), 2,41 (m, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,17 (m, 6H), 1,21 (m, 1H), 1,12 (s, 6H).
52	N-[(3S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]-2-фтор-4-(4-{{(2S)-4-(4-{{(1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл}феніл)морфолін-2-іл]метил}піперазин-1-іл)бензамід	807,412	808,41	
53	N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-2-метокси-4-[(1r,3r)-3-[9-(4-{{(1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл}феніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл]циклобутоксид]бензамід	860,447	861,44	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,88 (s, 1H), 8,48 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86 (m, 3H), 7,49 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,74 (s, 2H), 6,57 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,77-2,72 (m, 4H), 2,44 (s, 9H), 2,33 (m, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,92 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,23 (m, 9H), 1,13 (s, 7H).
54	N-[(1r,3r)-3-(4-Ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-	807,384	808,38	

	тетраметилциклобутил]-4-{4-[(1r,3r)-3-{4-[(2,6- діоксопіперидин-3- іл)карбамоїл]-3- метоксифенокси}цикло бутоксипіперидин-1- іл)бензамід			
55	N-(2,6-діоксопіперидин- 3-іл)-2-метокси-4- [(1r,3r)-3-{1-(4-[(1r,3r)- 3-(4-ціано-3,5- диметилфенокси)- 2,2,4,4- тетраметилциклобутил]карбамоїл}феніл)піпер идин-4- іл]окси}циклобутокс]б ензамід	805,405	806,40	
56	N-(2,6-діоксопіперидин- 3-іл)-3-метокси-4-(4- {[(2S)-4-(4-{[(1r,3r)-3-(4- ціано-3,5- диметилфенокси)- 2,2,4,4- тетраметилциклобутил]карбамоїл}феніл)мор фолін-2- іл]метил}піперазин-1- іл)бензамід	819,432	820,55	(400 МГц, DMSO-d6) δ 10,86 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,67-8,65 (m, 1H), 7,83-7,81 (m, 2H), 7,56-7,49 (m, 3H), 7,04-7,02 (m, 3H), 6,74 (m, 2H), 4,80-4,77 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,07-4,05 (m, 2H), 3,89-3,82 (s, 3H), 3,79-3,63 (m, 4H), 3,42-3,21 (m, 5H), 3,18-3,05 (m, 3H), 2,85-2,77 (m, 2H), 2,44 (m, 6H), 2,21-1,89 (m, 4H), 1,21 (m, 6H), 1,18 (m, 6H).
57	N-(2,6-діоксопіперидин- 3-іл)-3-метокси-4-(4- {[(2S)-4-(4-{[(1r,3r)-3-(4- ціано-3- метоксифенокси)- 2,2,4,4- тетраметилциклобутил]карбамоїл}феніл)мор фолін-2- іл]метил}піперазин-1- іл)бензамід	821,411	822,47	(400 МГц, DMSO-d6) δ 10,86 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,67-8,64 (m, 1H), 7,84-7,81 (m, 2H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 3H), 7,04-7,01 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 6,56-6,54 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,16-3,91 (m, 4H), 3,88 (m, 5H), 3,85-3,73 (m, 4H), 3,70-3,64 (m, 4H), 3,42-3,22 (m, 3H), 3,18-2,92 (m, 2H), 2,91-2,72 (m, 2H), 2,23-2,08 (m, 2H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,24-1,15 (m, 12H).
58	N-(2,6-діоксопіперидин- 3-іл)-2-метокси-4-(4- {[(2S)-4-(4-{[(1r,3r)-3-(4- ціано-3- метоксифенокси)- 2,2,4,4- тетраметилциклобутил]карбамоїл}феніл)мор фолін-2- іл]метил}піперазин-1- іл)бензамід	821,411	822,54	(400 МГц, DMSO-d6) δ 10,88 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,66-7,57 (m, 2H), 7,03-7,01 (m, 2H), 6,65-6,54 (m, 4H), 4,72 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,15-4,06 (m, 5H), 3,95-3,92 (m, 4H), 3,80-3,53 (m, 6H), 3,42 (m, 3H), 3,25 (m, 4H), 2,84-2,77 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,13-2,08 (m, 2H), 1,24-1,16 (m, 12H).
59	N-(2,6-діоксопіперидин- 3-іл)-2-метокси-4-(4- {[(2S)-4-(4-{[(1r,3r)-3-(4- ціано-3,5- диметилфенокси)- 2,2,4,4- тетраметилциклобутил]карбамоїл}феніл)мор фолін-2- іл]метил}піперазин-1-	819,432	820,55	(300 МГц, хлороформ-d) δ 8,65 (s, 1H), 8,09-8,01 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,58-6,14 (m, 4H), 4,79-4,75 (m, 1H), 4,14-3,88 (m, 7H), 3,81-3,44 (m, 5H), 2,94-2,66 (m, 10H), 2,46 (m, 4H), 2,37-1,83 (m, 3H), 1,25-1,12 (m, 16H).

	іл)бензамід			
60	N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-3-метокси-4-(4-[[1-(4-[[1(1r,3r)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл)піперидин-4-іл]метил]піперазин-1-іл)бензамід	819,432	820,55	(400 МГц, метанол-d4) δ 7,77-7,69 (m, 2H), 7,52 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,04-6,95 (m, 3H), 6,63 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6,56 (dd, J=8,6, 2,2 Гц, 1H), 4,86 (d, J=6,8 Гц, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,93 (d, J=4,4 Гц, 7H), 3,89 (s, 1H), 3,67-3,55 (m, 1H), 3,17 (s, 4H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,77-2,63 (m, 1H), 2,66-2,61 (m, 4H), 2,32 (d, J=6,9 Гц, 2H), 2,26-2,13 (m, 2H), 1,96-1,80 (m, 2H), 1,43-1,29 (m, 3H), 1,29 (s, 6H), 1,24 (s, 6H).
61	4-(2-[[1(Пропан-2-іл)](1r,3r)-3-(3-[[3S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]карбамоїл]-4-фторфенокси)циклобутил]аміно]метил]морфолін-4-іл)-N-[[1(1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]бензамід	850,443	851,30	(400 МГц, DMSO-d6) δ=10,89 (s, 1H), 8,55 (dd, J=8,0, 3,2 Гц, 1H), 7,79 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,54 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,08-6,95 (m, 4H), 6,78-6,71 (m, 2H), 4,80-4,68 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 4,07-4,02 (m, 1H), 4,00-3,93 (m, 1H), 3,83-3,77 (m, 1H), 3,74-3,48 (m, 5H), 3,05-2,94 (m, 1H), 2,84-2,73 (m, 2H), 2,58-2,53 (m, 2H), 2,48-2,35 (m, 9H), 2,21-2,05 (m, 3H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,22 (s, 6H), 1,12 (s, 6H), 1,02-0,90 (m, 6H).
62	4-(2-[[1(Пропан-2-іл)](1r,3r)-3-(3-[[3S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]карбамоїл]-4-фторфенокси)циклобутил]аміно]метил]морфолін-4-іл)-N-[[1(1r,3r)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]бензамід	852,422	853,30	(400 МГц, DMSO-d6) δ=10,89 (s, 1H), 8,55 (dd, J=8,0, 3,2 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,66 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,56 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,08-6,94 (m, 4H), 6,64 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,54 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 4,80-4,68 (m, 2H), 4,27 (s, 1H), 4,10-4,04 (m, 1H), 4,01-3,94 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,85-3,77 (m, 1H), 3,73-3,50 (m, 5H), 3,03-2,96 (m, 1H), 2,86-2,73 (m, 2H), 2,57-2,53 (m, 2H), 2,46-2,35 (m, 3H), 2,21-2,05 (m, 3H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,23 (s, 6H), 1,15 (s, 6H), 1,04-0,90 (m, 6H).
63	N-[[1(1r,3r)-3-(4-Ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-4-{8-[[1(1r,3r)-3-(4-[[3S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]карбамоїл]-3-фторфенокси)циклобутил]-5-окса-2,8-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл]бензамід	820,396	821,80	(400 МГц, DMSO-d6) δ 10,85 (s, 1H), 8,40-8,21 (m, 1H), 7,86-7,70 (m, 2H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,55-7,38 (m, 1H), 6,90-6,78 (m, 2H), 6,77-6,68 (m, 2H), 6,55-6,42 (m, 2H), 4,91-4,78 (m, 1H), 4,77-4,70 (m, 1H), 4,27-4,19 (m, 1H), 4,07-4,00 (m, 1H), 3,97-3,88 (m, 2H), 3,75-3,60 (m, 4H), 3,55-3,32 (m, 5H), 3,30-3,28 (m, 2H), 3,17-2,92 (m, 1H), 2,85-2,72 (m, 1H), 2,45-2,38 (m, 6H), 2,22-2,05 (m, 3H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,26-1,17 (m, 6H), 1,16-1,05 (m, 6H).
64	(1r,18r)-N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-17-[[1-(4-[[1(1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл)піперидин-4-іл]метил]-2,9,14-триокса-17-азатрицикло[16.1.1.0 ³ , ⁸]ейкоза-3(8),4,6-трисн-6-карбоксамід	902,494	903,48	

65	4-[(2S)-2-[[[Пропан-2-іл]((1r,3r)-3-(4-[(3S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]карбамоїл)-3-фторфенокси)циклобутил]аміно]метил]морфолін-4-іл]-N-[(1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]бензамід	850,443	851,44	(300 МГц, DMSO-d6) δ 10,80 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,90-7,80 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,10-6,91 (m, 2H), 6,82-6,72 (m, 3H), 4,92-4,73 (m, 2H), 4,17 (s, 1H), 4,0-3,91 (m, 2H), 3,92-3,53 (m, 5H), 2,58 (s, 1H), 2,50-2,48 (m, 7H), 2,43-2,41 (m, 6H), 2,21-2,03 (m, 3H), 1,30-1,20 (m, 8H), 1,15-1,03 (m, 7H), 1,00-0,95 (m, 3H), 0,95-0,90 (m, 3H).
66	N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-3-метокси-4-[(1r,3r)-3-[(пропан-2-іл)](1-(4-[(1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл)піперидин-4-іл]метил}аміно]циклобутоксидбензамід	860,484	861,61	(400 МГц, метанол-d4) δ 7,55 (d, J=8,9 Гц, 2H), 7,35-7,26 (m, 2H), 6,81 (d, J=8,9 Гц, 2H), 6,60 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,53 (s, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 1H), 3,60 (s, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,63 (t, J=10,3 Гц, 3H), 2,53 (dt, J=17,5, 3,7 Гц, 1H), 2,29 (s, 6H), 2,17 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,76 (d, J=12,6 Гц, 2H), 1,44 (s, 2H), 1,11 (s, 1H), 1,09 (s, 6H), 1,08 (s, 3H), 1,03 (s, 6H), 0,84 (d, J=6,5 Гц, 6H), 0,71 (s, 1H), -0,06 - -0,12 (m, 2H), -0,18 (s, 37H), -0,18 (d, J=6,7 Гц, 2H).
67	4-[(2S)-2-[[[2-Метоксиетил]((1r,3r)-3-(4-[(3S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]карбамоїл)-3-фторфенокси)циклобутил]аміно]метил]морфолін-4-іл]-N-[(1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]бензамід	866,438	867,43	
68	N-[(1r,3r)-3-(4-Ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-4-{4-[(1r,3r)-3-(4-[(2,6-діоксопіперидин-3-іл]карбамоїл]фенокси)циклобутил]-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл}бензамід	830,437	831,43	(300 МГц, DMSO-d6) δ 10,83 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,67-8,55 (m, 1H), 7,90-7,68 (m, 4H), 7,42-7,52 (m, 2H), 7,02-6,82 (m, 4H), 6,82 (s, 1H), 4,90-4,69 (m, 2H), 4,21 (s, 1H), 4,07-4,01 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,58-3,43 (m, 2H), 3,30-3,17 (m, 2H), 2,91-2,62 (m, 3H), 2,49-2,36 (m, 8H), 2,22-2,03 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 3,81-3,77 (m, 2H), 2,94-2,81 (m, 1H), 2,78-2,71 (m, 2H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,58-2,51 (m, 6H), 2,00-1,82 (m, 2H), 2,70-2,62 (m, 2H), 1,35-1,00 (m, 12H).
69	N-[(3S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]-2-фтор-5-(4-[[[1-(4-[(1r,3r)-3-(4-ціано-3-метоксифенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл]феніл)піперидин-4-іл]метил]піперазин-1-іл)бензамід	807,412	808,30	(400 МГц, DMSO-d6) δ: 10,87 (s, 1 H), 8,48 (dd, J=8,2, 3,6 Гц, 1 H), 7,75 (d, J=8,8 Гц, 2 H), 7,66 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,49 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,18-7,11 (m, 3 H), 6,96 (br d, J=8,8 Гц, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 6,55 (dd, J=8,8, 2,0 Гц, 1 H), 4,79-4,71 (m, 1 H), 4,28 (s, 1 H), 4,07-4,04 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,87 (br d, J=12,4 Гц, 2 H), 3,13 (br d, J=4,4 Гц, 5 H), 2,83-2,75 (m, 6 H), 2,22 (br d, J=6,0 Гц, 2 H), 2,14-1,99 (m, 3 H), 1,81 (br d, J=12,0 Гц, 3 H), 1,23 (s, 8 H), 1,16 (s, 6 H).
70	гас-N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-	776,463	777,50	(400 МГц, DMSO-d6) δ: 10,67-10,92 (m, 1 H), 8,01 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,73 (d, J =8,8 Гц, 2

	3-(4-{{1-(4-{{(1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил}карбамоїл}феніл)піперидин-4-іл}метил}піперидин-1-іл)біцикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамід			H), 7,47 (d, J=9,2 Гц, 1 H), 6,95 (d, J=9,0 Гц, 2 H), 6,66-6,78 (m, 2 H), 4,48-4,59 (m, 1 H), 4,23 (s, 1 H), 4,04 (d, J=9,0 Гц, 1 H), 3,84 (br d, J=12,2 Гц, 2 H), 2,70-2,84 (m, 5 H), 2,39-2,48 (m, 7 H), 1,80-2,04 (m, 10 H), 1,61-1,76 (m, 4 H), 1,50-1,60 (m, 1 H), 1,26-1,39 (m, 1 H), 1,22 (s, 6 H), 1,10-1,18 (m, 10 H), 1,00-1,10 (m, 2 H).
71	N-[(3S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]-2-фтор-4-(1-{{1-(4-{{(1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил}карбамоїл}феніл)азетидин-3-іл}метил}азетидин-3-іл)бензамід	748,375	749,25	(400 МГц, DMSO-d6) δ 10,87 (s, 1H), 8,49 (m, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,35-7,24 (m, 2H), 6,73 (s, 2H), 6,45-6,38 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,03-3,96 (t, 3H), 3,66 (m, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,78 (d, 4H), 2,55 (d, 5H), 2,04-1,99 (m, 2H), 1,22 (d, 7H), 1,11 (s, 6H).
72	(1r,19r)-N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-18-{{1-(4-{{(1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил}карбамоїл}феніл)піперидин-4-іл}метил}-2,9,15-триокса-18-азатрицикло[17.1.1.0 ³ , ⁸]генейкоза-3(8),4,6-триєн-5-карбоксамід	916,510	917,50	(400 МГц, DMSO-d6) δ: 10,85 (s, 1H), 8,58 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,73 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,55-7,43 (m, 2H), 7,40 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,10 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,95 (d, J=9,2 Гц, 2H), 6,74 (s, 2H), 4,89 (s, 1H), 4,79-4,68 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,15 (d, J=1,2 Гц, 2H), 4,07-4,01 (m, 1H), 4,01-3,91 (m, 1H), 3,85 (d, J=12,4 Гц, 2H), 3,44 (d, J=1,2 Гц, 2H), 2,86-2,71 (m, 3H), 2,71-2,63 (m, 2H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,44 (s, 7H), 2,33 (td, J=1,6, 3,6 Гц, 1H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,16-1,91 (m, 6H), 1,85-1,74 (m, 2H), 1,72-1,56 (m, 5H), 1,51-1,38 (m, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,12 (s, 8H).
73	N-[(1r,3r)-3-(4-Ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]-4-{4-[(1r,3r)-3-(4-{{(3S)-2,6-діоксопіперидин-3-іл}карбамоїл}-3-фторфенокси)циклобутокси]піперидин-1-іл}бензамід	793,385	794,38	(400 МГц, DMSO-d6) δ 11,05 (s, 1H), 8,39-8,12 (m, 1H), 7,90-7,60 (m, 2H), 7,58-7,33 (m, 1H), 7,10-6,88 (m, 2H), 6,87-6,61 (m, 3H), 5,12-4,80 (m, 1H), 4,79-4,60 (m, 1H), 4,50-4,30 (m, 1H), 4,29-4,15 (m, 1H), 4,10-3,95 (m, 1H), 3,75-3,60 (m, 2H), 3,58-3,50 (m, 1H), 3,30-3,10 (m, 2H), 3,05-2,90 (m, 2H), 2,85-2,70 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 8H), 2,20-1,80 (m, 4H), 1,60-1,40 (m, 2H), 1,30-1,03 (m, 12H), 0,90-0,71 (m, 1H).
74	(1r,18r)-N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-17-{{1-(4-{{(1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил}карбамоїл}феніл)піперидин-4-іл}метил}-2,9,14-триокса-17-азатрицикло[16.1.1.0 ³ , ⁸]ейкоза-3(8),4,6-триєн-5-карбоксамід	902,494	903,48	(400 МГц, DMSO-d6) δ=10,84 (s, 1H), 8,60 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,73 (br d, J=8,8 Гц, 2H), 7,55-7,41 (m, 3H), 7,12 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,95 (br d, J=8,8 Гц, 2H), 6,74 (s, 2H), 4,85-4,68 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 4,15-4,01 (m, 4H), 3,85 (br d, J=12,0 Гц, 2H), 3,51 (br s, 2H), 3,42-3,41 (m, 1H), 2,77 (br s, 2H), 2,63 (br s, 3H), 2,44 (s, 6H), 2,34 (br s, 1H), 2,27 (br d, J=6,4 Гц, 2H), 2,18-2,01 (m, 5H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,91-1,71 (m, 5H), 1,71-1,53 (m, 3H), 1,22 (s, 6H), 1,12 (s, 8H).
75	N-[(3R)-2,6-діоксопіперидин-3-іл]-2-фтор-4-(4-{{(2S)-4-(4-	807,412	808,40	

	{{(1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл}феніл)морфолін-2-іл]метил}піперазин-1-іл)бензамід			
76	N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-3-метокси-5-[(1r,3r)-3-[9-(4-[(1r,3r)-3-(4-ціано-3,5-диметилфенокси)-2,2,4,4-тетраметилциклобутил]карбамоїл}феніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл]циклобутоксид]бензамід	860,447	861,44	(400 МГц, DMSO-d6) δ 10,87 (s, 1H), 8,73-8,71 (m, 1H), 7,76-7,74 (m, 2H), 7,50-7,48 (m, 1H), 7,03-6,91 (m, 4H), 6,74 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,81-4,74 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 4,05-4,03 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,67 (m, 2H), 3,52-3,49 (m, 2H), 3,18-3,12 (m, 2H), 2,90-2,74 (m, 2H), 2,44-2,40 (m, 6H), 2,38 (m, 3H), 2,37 (m, 2H), 2,29-2,18 (m, 5H), 1,98-1,87 (m, 3H), 1,64-1,52 (m, 2H), 1,22 (m, 6H), 1,12 (m, 6H).

Приклад 26. Дані щодо біологічної активності сполук за даним винаходом.

Протокол аналізу ELISA AR.

У даному аналізі на прикладі клітин LNCaP та/або VCaP оцінювали сполуки з використанням аналогічних протоколів. Протоколи, застосовувані щодо клітин VCaP, описані нижче. Аналіз ELISA щодо андрогенових рецепторів проводили із застосуванням PathScan AR Sandwich ELISA (Cell Signaling, № за каталогом 12850) згідно з наступними стадіями аналізу.

Клітини VCaP висівали за щільності 40000 клітин/лунка за об'єму 100 мкл/лунка в середовищі для кількісного визначення VCaP [RPMI без фенолового червоного (Gibco, № за каталогом 11835-030); 5 % очищеної на активованому вугіллі (обробленої декстраном) FBS (Omega Scientific, № за каталогом FB-04); 1 % пенстрепу (Life Technologies, Gibco, № за каталогом 10378-016)] в планшетах Corning 3904. Клітини інкубували протягом як мінімум 3 днів. До клітин додавали дози PROTAC, розбавлені в 0,01 % DMSO, і забезпечували обробку лікарським засобом протягом 5 годин.

ELISA AR (Cell Signaling) проводили у наступний спосіб. Підготовлювали 1x буфер для лізису клітин Cell Signaling (№ за каталогом 9803; надійшов з набором). Середовища з лунок, де проводили обробку, піддавали аспірації і додавали по 100 мкл 1x буфера для лізису клітин/лунка. Клітини поміщали на 10 хвилин на шейкер за 4 °C. Двадцять мікролітрів лізату переносили в 100 мкл розріджувача в планшеті для проведення ELISA (0,15 мкг/мл – 0,075 мкг/мл). Суміш лізат-розріджувач струшували протягом 30 хвилин за 37 °C. Забезпечували досягнення антитілом до AR миші, антитілом до IgG миші, TMB і стоп-розчином кімнатної температури. Підготовлювали 1x буфер для ELISA, включений в набір, і поміщали в резервуар. Середовища виливали з планшетів, із зусиллям постукували планшетом для ELISA по паперовому рушнику і промивали 4 рази за допомогою 200 мкл промивального буфера для ELISA із застосуванням пристрою для промивання планшетів.

Додавали сто (100) мкл/лунка антитіла для виявлення AR миші; планшети закривали і струшували за 37 °C протягом 1 години; середовища виливали з планшетів, постукували планшетом по паперовому рушнику, промивали 4 рази за допомогою 200 мкл промивального буфера для ELISA за допомогою пристрою для промивання планшетів.

Додавали сто (100) мкл/лунка HRP-кон'югованих антитіл до IgG миші (надійшли з набором); планшети закривали і струшували за 37 °C протягом 30 хвилин; забезпечували досягнення TMB-реагентом кімнатної температури; середовища виливали з планшетів, постукували планшетами по паперовому рушнику, промивали 4 рази за допомогою 200 мкл промивального буфера для ELISA; постукували планшетами по паперовому рушнику. Додавали сто (100) мкл TMB і планшети струшували протягом 2 хвилин, спостерігаючи за зміною кольору. Після появи світло-блакитного кольору додавали сто (100) мкл стоп-розчину. Планшети струшували і зчитували за 450 нМ.

У прогресуванні раку передміхурової залози у пацієнтів, які одержують лікування у вигляді антиандрогенної терапії, зазвичай залучається один з декількох механізмів посиленої передачі сигналу до андрогенових рецепторів (AR), у тому числі посилений внутрішньопухлинний синтез андрогенів, посилена експресія AR і мутації AR. PROTAC (PROteolysis TARgeting Chimera), в яких застосовуються біфункціональні молекули, які одночасно зв'язують "вибрану" мішень і ліганду E3, зумовлюють убіквітування за допомогою індукованої близькості і руйнування патологічного білка-

мішені. На відміну від традиційного пригнічення мішені, яке є конкурентним процесом, прогресивним способом є руйнування. Як такий він менш чутливий до збільшення кількості ендogenousного ліганду, експресії білка-мішені або мутацій в мішені. Отже, дана технологія вважається оптимальною щодо спрямованості на механізми стійкості AR у пацієнтів, хворих раком передміхурової залози. Аналізували одержані дані та наносили на графік із застосуванням програмного забезпечення GraphPad Prism.

Імунофлуоресцентне забарвлення клітин з AR для багатопараметричного візуалізатора проводили у наступний спосіб. Після обробки клітин сполукою (із застосуванням 60 центральних лунок 96-лункового планшета), середовища видаляли за допомогою аспірації з подальшим додаванням 50 мкл на лунку 4 % параформальдегіду (PFA) в PBS, доповненого 2 мМ розчином $MgCl_2$ і 2 мМ розчином $CaCl_2$. Фіксовані клітини інкубували за к. т. протягом 15 хвилин. Для ліній клітин з особливо низькою адгезією (наприклад, VCaP) замість цього 2X розчин 8 % PFA додавали безпосередньо в лунки. Клітини промивали один раз 200 мкл PBS/лунка. Для пермеабілізації клітин додавали 50 мкл/лунка 0,1 % Triton X-100 в PBS і інкубували протягом 5 хвилин. Клітини промивали один раз 200 мкл PBSS/лунка. Додавали 100 мкл/лунка блокувального буфера Licor Odyssey протягом 1 години за 20 °C. Лунки піддавали аспірації і додавали антитіло до AR (1:1000 у блокувальному буфері Licor Odyssey; 50 мкл/лунка; CST 5153s). Планшети інкубували протягом ночі за 4 °C. Планшети промивали 3 рази 200 мкл PBS/лунка. Додавали придатне вторинне антитіло (50 мкл/лунка; розбавлене у блокувальному буфері Licor Odyssey) і інкубували протягом 1 години за к. т. в темряві, як показано нижче із застосуванням антитіл до Ig кролика FITC (1:5000; 488 нМ) і Phalloidin-Alexafluor 648 (1:500; 648 нМ). Клітини промивали один раз 200 мкл/лунка PBS. Додавали в лунки 50 мкл DAPI або Hoechst 33342, розбавленого у блокувальному буфері Licor Odyssey у співвідношенні 1:1000. Клітини промивали 3 рази 200 мкл/лунка PBS. Планшети накривали прозорим пластиковим герметизувальним покриттям і охолоджували у темряві до готовності до аналізу. Клітини аналізували із застосуванням багатопараметричного візуалізатора Molecular Devices IXM і аналізували із застосуванням пакета програмного забезпечення Molecular Devices metaXpress.

Таблиця 4

Дані щодо біологічної активності сполук за даним винаходом

Сполука №	Багатопараметричне дослідження DC_{50} (нМ) для VCaP	Багатопараметричне дослідження D_{max} (%) для VCaP	ELISA VCaP DC_{50} (нМ)	ELISA VCaP D_{max} (%)
1	++++	A	н. в.	-
2	н. в.	-	++++	A
3	н. в.	-	++++	A
4	н. в.	-	++++	C
5	н. в.	-	++++	C
6	н. в.	-	++++	B
7	н. в.	-	++++	A
8	н. в.	-	++++	C
9	н. в.	-	+	C
10	н. в.	-	++++	B
11	н. в.	-	++++	B
12	н. в.	-	++++	A
13	н. в.	-	+++	B
14	+++	C	н. в.	-
15	н. в.	-	+++	C
16	н. в.	-	+++	C
17	++++	B	н. в.	-
18	+++	B	н. в.	-
19	++++	A	н. в.	-
20	++++	A	н. в.	-
21	++++	A	н. в.	-
22	++++	A	-	-
23	++++	A	-	-
24	++++	A	-	-
25	++++	B	-	-
26	++++	A	-	-

27	++++	A	-	-
28	++++	A	-	-
29	++++	C	-	-
30	++++	A	-	-
31	++++	B	-	-
32	+	C	-	-
33	++++	A	-	-
34	++++	A	-	-
35	++++	A	-	-
36	++++	A	-	-
37	++++	A	-	-
38	++++	A	-	-
39	++++	A	-	-
40	++++	A	-	-
41	++++	A	-	-
42	++++	A	-	-
43	++++	A	-	-
44	++++	A	-	-
45	++++	A	-	-
46	++++	A	-	-
47	++++	A	-	-
48	++++	A	-	-
49	++++	A	-	-
50	++++	A	-	-
51	++++	A	-	-
52	++++	A	-	-
53	++++	A	-	-
54	++++	A	-	-
55	++++	A	-	-
56	++++	A	-	-
57	++++	A	-	-
58	++++	A	-	-
59	++++	A	-	-
60	++++	A	-	-
61	++++	B	-	-
62	++++	B	-	-
63	++++	B	-	-
64	++++	B	-	-
65	++++	B	-	-
66	++++	B	-	-
67	+++	A	-	-
68	+++	B	-	-
69	++	A	-	-
70	++++	C	-	-
71	++++	B	-	-
72	+++	C	-	-
73	+++	C	-	-
74	++++	C	-	-
75	+++	C	-	-
76	+++	C	-	-

++++ : $DC_{50} < 1$ нМ; +++ : $1 \text{ нМ} \leq DC_{50} < 10$ нМ;
++ : $10 \text{ нМ} \leq DC_{50} < 100$ нМ; + : $DC_{50} \geq 100$
A: $D_{\text{max}} \geq 70\%$; B: $50 \leq D_{\text{max}} < 70$; C: $D_{\text{max}} < 50$
н. в.=не виявлено; «-»=не піддавалися аналізу

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> Arvinas Operations, Inc.

<120> СПОЛУКИ І СПОСОБИ НАПРАВЛЕНОЇ ДЕГРАДАЦІЇ АНДРОГЕНОВОГО
РЕЦЕПТОРА

<130> ARVN-007/001WO 331216-2140

<150> 63/089497

<151> 08.10.2020

<150> 63/032473

<151> 29.05.2020

<150> 62/950815

<151> 19.12.2019

<160> 1

<170> PatentIn версії 3.5

<210> 1

<211> 920

<212> БІЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Glu Val Gln Leu Gly Leu Gly Arg Val Tyr Pro Arg Pro Pro Ser
1. 5 10 15

Lys Thr Tyr Arg Gly Ala Phe Gln Asn Leu Phe Gln Ser Val Arg Glu
20 25 30

Val Ile Gln Asn Pro Gly Pro Arg His Pro Glu Ala Ala Ser Ala Ala
35 40 45

Pro Pro Gly Ala Ser Leu Leu Leu Leu Gln Gln Gln Gln Gln Gln

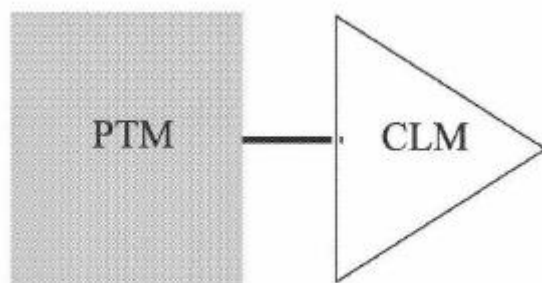
50	55	60
Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln		
65	70	75 80
Glu Thr Ser Pro Arg Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gly Glu Asp Gly Ser		
85	90	95
Pro Gln Ala His Arg Arg Gly Pro Thr Gly Tyr Leu Val Leu Asp Glu		
100	105	110
Glu Gln Gln Pro Ser Gln Pro Gln Ser Ala Leu Glu Cys His Pro Glu		
115	120	125
Arg Gly Cys Val Pro Glu Pro Gly Ala Ala Val Ala Ala Ser Lys Gly		
130	135	140
Leu Pro Gln Gln Leu Pro Ala Pro Pro Asp Glu Asp Asp Ser Ala Ala		
145	150	155 160
Pro Ser Thr Leu Ser Leu Leu Gly Pro Thr Phe Pro Gly Leu Ser Ser		
165	170	175
Cys Ser Ala Asp Leu Lys Asp Ile Leu Ser Glu Ala Ser Thr Met Gln		
180	185	190
Leu Leu Gln Gln Gln Gln Gln Glu Ala Val Ser Glu Gly Ser Ser Ser		
195	200	205
Gly Arg Ala Arg Glu Ala Ser Gly Ala Pro Thr Ser Ser Lys Asp Asn		

210	215	220
Tyr Leu Gly Gly Thr Ser Thr Ile Ser Asp Asn Ala Lys Glu Leu Cys		
225	230	235 240
Lys Ala Val Ser Val Ser Met Gly Leu Gly Val Glu Ala Leu Glu His		
245	250	255
Leu Ser Pro Gly Glu Gln Leu Arg Gly Asp Cys Met Tyr Ala Pro Leu		
260	265	270
Leu Gly Val Pro Pro Ala Val Arg Pro Thr Pro Cys Ala Pro Leu Ala		
275	280	285
Glu Cys Lys Gly Ser Leu Leu Asp Asp Ser Ala Gly Lys Ser Thr Glu		
290	295	300
Asp Thr Ala Glu Tyr Ser Pro Phe Lys Gly Gly Tyr Thr Lys Gly Leu		
305	310	315 320
Glu Gly Glu Ser Leu Gly Cys Ser Gly Ser Ala Ala Ala Gly Ser Ser		
325	330	335
Gly Thr Leu Glu Leu Pro Ser Thr Leu Ser Leu Tyr Lys Ser Gly Ala		
340	345	350
Leu Asp Glu Ala Ala Ala Tyr Gln Ser Arg Asp Tyr Tyr Asn Phe Pro		
355	360	365
Leu Ala Leu Ala Gly Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro His Pro His		

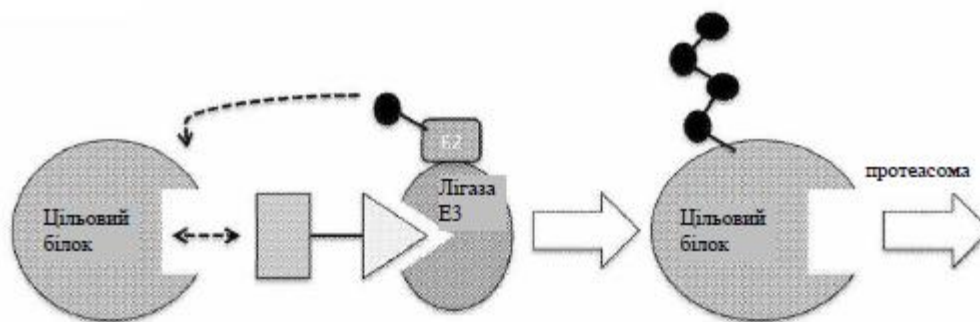
370	375	380
Ala Arg Ile Lys Leu Glu Asn Pro Leu Asp Tyr Gly Ser Ala Trp Ala		
385	390	395 400
Ala Ala Ala Ala Gln Cys Arg Tyr Gly Asp Leu Ala Ser Leu His Gly		
405	410	415
Ala Gly Ala Ala Gly Pro Gly Ser Gly Ser Pro Ser Ala Ala Ala Ser		
420	425	430
Ser Ser Trp His Thr Leu Phe Thr Ala Glu Glu Gly Gln Leu Tyr Gly		
435	440	445
Pro Cys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly		
450	455	460
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Glu Ala Gly Ala Val Ala Pro		
465	470	475 480
Tyr Gly Tyr Thr Arg Pro Pro Gln Gly Leu Ala Gly Gln Glu Ser Asp		
485	490	495
Phe Thr Ala Pro Asp Val Trp Tyr Pro Gly Gly Met Val Ser Arg Val		
500	505	510
Pro Tyr Pro Ser Pro Thr Cys Val Lys Ser Glu Met Gly Pro Trp Met		
515	520	525
Asp Ser Tyr Ser Gly Pro Tyr Gly Asp Met Arg Leu Glu Thr Ala Arg		

530	535	540
Asp His Val Leu Pro Ile Asp Tyr Tyr Phe Pro Pro Gln Lys Thr Cys		
545	550	555 560
Leu Ile Cys Gly Asp Glu Ala Ser Gly Cys His Tyr Gly Ala Leu Thr		
565	570	575
Cys Gly Ser Cys Lys Val Phe Phe Lys Arg Ala Ala Glu Gly Lys Gln		
580	585	590
Lys Tyr Leu Cys Ala Ser Arg Asn Asp Cys Thr Ile Asp Lys Phe Arg		
595	600	605
Arg Lys Asn Cys Pro Ser Cys Arg Leu Arg Lys Cys Tyr Glu Ala Gly		
610	615	620
Met Thr Leu Gly Ala Arg Lys Leu Lys Lys Leu Gly Asn Leu Lys Leu		
625	630	635 640
Gln Glu Glu Gly Glu Ala Ser Ser Thr Thr Ser Pro Thr Glu Glu Thr		
645	650	655
Thr Gln Lys Leu Thr Val Ser His Ile Glu Gly Tyr Glu Cys Gln Pro		
660	665	670
Ile Phe Leu Asn Val Leu Glu Ala Ile Glu Pro Gly Val Val Cys Ala		
675	680	685
Gly His Asp Asn Asn Gln Pro Asp Ser Phe Ala Ala Leu Leu Ser Ser		

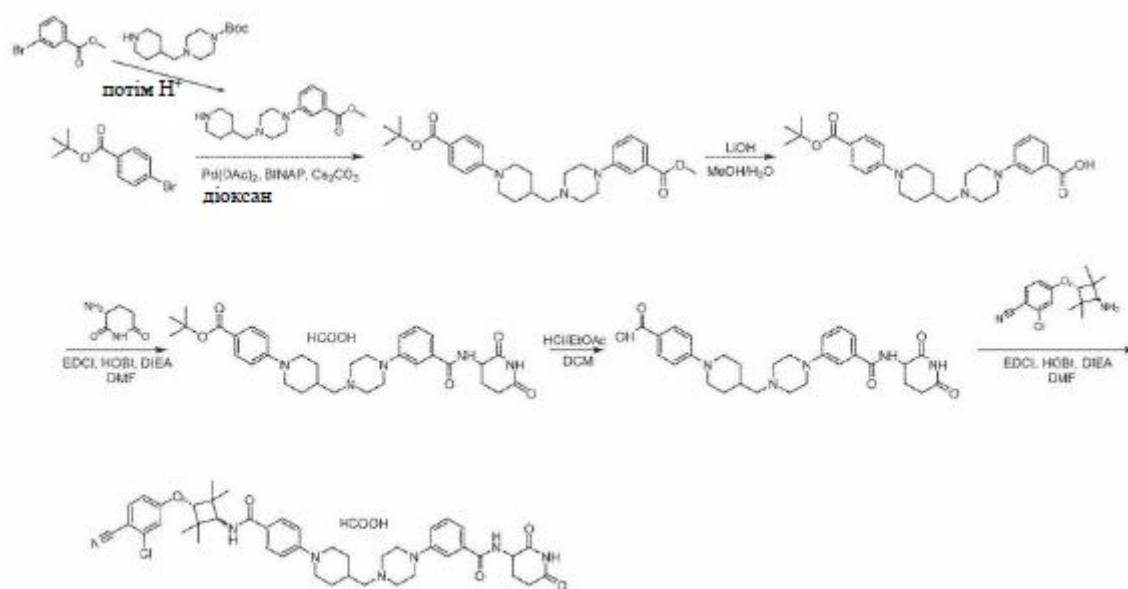
690	695	700
Leu Asn Glu Leu Gly Glu Arg Gln Leu Val His Val Val Lys Trp Ala		
705	710	715 720
Lys Ala Leu Pro Gly Phe Arg Asn Leu His Val Asp Asp Gln Met Ala		
725	730	735
Val Ile Gln Tyr Ser Trp Met Gly Leu Met Val Phe Ala Met Gly Trp		
740	745	750
Arg Ser Phe Thr Asn Val Asn Ser Arg Met Leu Tyr Phe Ala Pro Asp		
755	760	765
Leu Val Phe Asn Glu Tyr Arg Met His Lys Ser Arg Met Tyr Ser Gln		
770	775	780
Cys Val Arg Met Arg His Leu Ser Gln Glu Phe Gly Trp Leu Gln Ile		
785	790	795 800
Thr Pro Gln Glu Phe Leu Cys Met Lys Ala Leu Leu Leu Phe Ser Ile		
805	810	815
Ile Pro Val Asp Gly Leu Lys Asn Gln Lys Phe Phe Asp Glu Leu Arg		
820	825	830
Met Asn Tyr Ile Lys Glu Leu Asp Arg Ile Ile Ala Cys Lys Arg Lys		
835	840	845



Фіг. 1А



Фіг. 1В



4

Фіг. 2

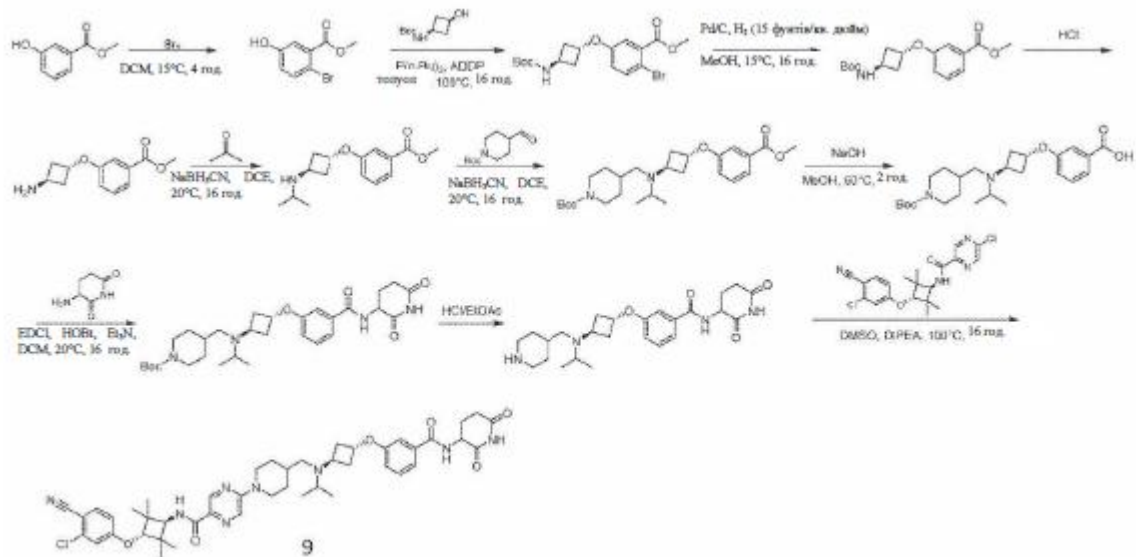


Fig. 3

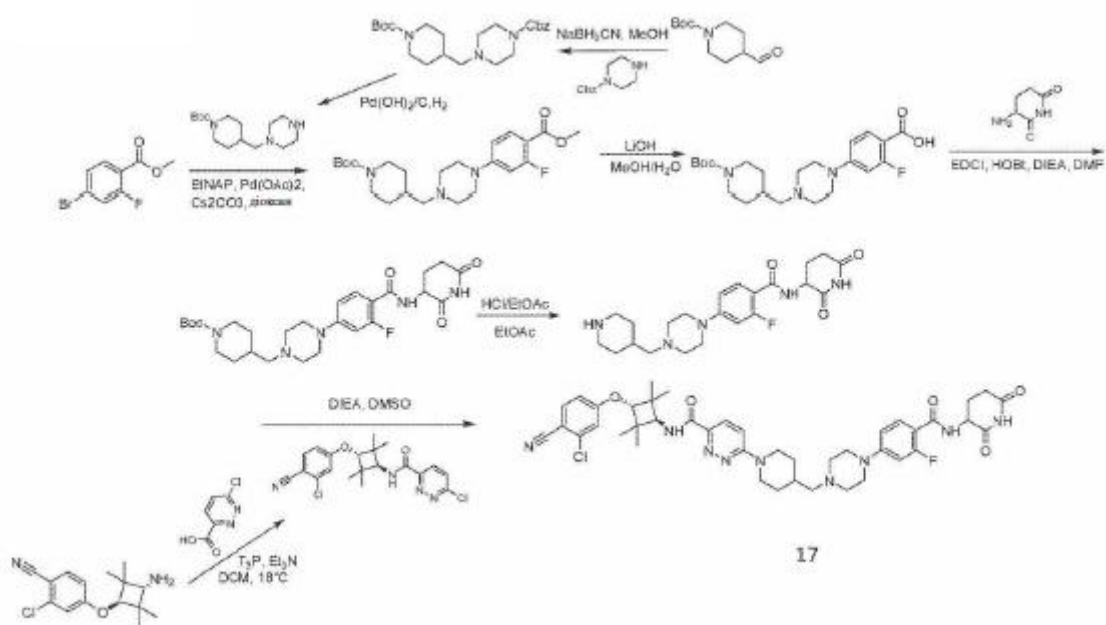


Fig. 4