

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **033633**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.11.12

(21) Номер заявки
201790174

(22) Дата подачи заявки
2015.07.10

(51) Int. Cl. **C07D 401/14** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) АНТИПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **62/023,775**

(32) **2014.07.11**

(33) **US**

(43) **2017.07.31**

(86) **PCT/US2015/039926**

(87) **WO 2016/007848 2016.01.14**

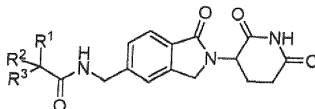
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СЕЛДЖИН КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
**Хансен Джошуа, Корреа Мэттью
Дэниэл, Рахей Радж, Лопес-Хирона
Антония, Ман Хон-Вах, Мюллер
Джордж В., Халил Эхаб М., Макбет
Кайл, Кэтерс Брайан Э., Пурдехнад
Майкл (US)**

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

(56) **WO-A1-2009145899
WO-A1-2010053732**

(57) В изобретении описаны соединения формулы (I) для лечения, предотвращения или оказания помощи при раке. Также описаны способы лечения, предотвращения или оказания помощи при раке, таком как лейкемия, включающие введение данных соединений. В некоторых вариантах реализации изобретения способ лечения включает введение предложенного в документе соединения в комбинации со вторым активным агентом. Также описаны содержащие соединения фармацевтические композиции и единичные стандартные лекарственные формы. В формуле I R¹ представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил и R² и R³, каждый, представляют собой галоген.



I

B1**033633****033633****B1**

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка заявляет приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/023775, поданной 11 июля 2014 г., описание которой включено в данное описание в полном объеме посредством ссылки.

Область техники

1. В настоящем документе предлагаются соединения для лечения, предотвращения или оказания помощи при раке. Также предлагаются фармацевтические композиции, содержащие соединения, и способы применения соединений и композиций. В некоторых вариантах реализации изобретения, используя предложенные в настоящем документе соединения, способы охватывают лечение, предотвращение или оказание помощи при раке, включающем солидные опухоли и опухоли кроветворной ткани.

Уровень техники

Патология рака.

2. Рак преимущественно характеризуется повышением числа идиобластов, полученных из любой взятой здоровой ткани, распространением указанных идиобластов на прилегающие ткани или распространением злокачественных клеток лимфатической или кроветворной системы на региональные лимфатические узлы и удаленные места (метастаз). Данные клинических исследований и молекулярно-биологические исследования указывают на то, что рак представляет собой многостадийный процесс, который начинается с незначительных предраковых изменений, которые в определенных условиях прогрессируют до неоплазии. Неопластическое патологическое изменение может развиваться клонально и развивать повышающуюся способность к инвазии, росту, метастазу и гетерогенности особенно в условиях, в которых идиобласты избегают иммунного надзора организма хозяина; Roitt, I., Brostoff, J. and Kale, D., Immunology, 17.1-17.12 (3rd ed., Mosby, St. Louis, Mo., 1993).

3. Существует огромное разнообразие видов рака, которые подробно описаны в медицинской литературе. Примеры включают рак легкого, толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы, груди, мозга и стенки кишечника. Распространенность рака продолжает расти со старением общей совокупности населения, с развитием новых видов рака и с ростом уязвимых популяций (например, люди больные СПИДом или избыточно подверженные действию солнечного света). Таким образом, существует огромный спрос на новые способы и композиции, которые могут быть применены для лечения больных раком.

4. Многие типы рака связаны с образованием новых кровеносных сосудов процессом, известным как ангиогенез. Изучено несколько механизмов, вовлеченных в индуцированный опухолью ангиогенез. Самые непосредственные из указанных механизмов представляют собой выделение опухолевыми клетками цитокинов с ангиогенными свойствами. Примеры указанных цитокинов включают кислотный и основной фибропластический фактор роста (a,b-FGF), ангиогенин, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и TNF- α . В ином случае опухолевые клетки могут высвобождать ангиогенные пептиды, продуцируя протеолитические ферменты с последующим разрушением внеклеточного матрикса, в котором хранятся некоторые цитокины (например, b-FGF). Ангиогенез также может быть вызван косвенно путем вовлечения воспалительных клеток (в частности, макрофагов) с последующим высвобождением ими ангиогенных цитокинов (например, TNF- α , b-FGF).

5. Лимфома относится к видам рака, которые берут начало в лимфатической системе. Лимфома характеризуется злокачественными новообразованиями лимфоцитов - В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов (т.е. В-клетки и Т-клетки). Обычно лимфома начинается в лимфатических узлах или скоплении лимфатической ткани в органах, включающих, но не ограничивающихся ими, желудок или кишечник. В некоторых случаях лимфома может затрагивать костный мозг и кровь. Лимфома может распространяться из одного места в другие части тела.

6. Лечение различных форм лимфом описано, например, в патенте США № 7468363, полное содержание которого включено в данное описание посредством ссылки. Такие лимфомы включают, но не ограничиваются ими, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, В-клеточную лимфому кожи, активированную В-клеточную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ), лимфому из клеток центра фолликула, трансформированную лимфому, лимфоцитарную лимфому умеренной дифференциации, умеренную лимфоцитарную лимфому (ILL), диффузную слабо дифференцированную лимфоцитарную лимфому (PDL), центроцитарную лимфому, диффузную мелкоклеточную с расщепленными ядрами лимфому (DSCCL), периферическую Т-клеточную лимфому (ПТКЛ), кожную Т-клеточную лимфому и лимфому мантийной зоны и фолликулярную лимфому незначительной степени.

7. Неходжкинская лимфома (НХЛ) представляет собой пятый самый распространенный вид рака как у мужчин, так и у женщин в США, который оценивается 63190 новыми случаями и 18660 случаями смерти в 2007 г.; Jemal A., et al., CA Cancer J Clin 2007; 57(1):43-66. Вероятность развития НХЛ возрастает с возрастом и распространенность НХЛ среди людей пожилого возраста непрерывно возрастала за последние десять лет, обуславливая беспокойство в связи с трендом старения популяции США; там же Clarke C.A., et al., Cancer 2002; 94(7):2015-2023.

8. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) составляет одну треть от всех случаев неходжкинских лимфом. В то время как некоторые больные ДВКЛ излечиваются традиционной химиотерапией, оставшаяся часть умирает от данного заболевания. Противоопухолевые лекарства обуславливают скорое и устойчивое разрушение лимфоцитов, возможно непосредственно путем индукции апоптоза в зрелых Т- и В-клетках; см. K. Stahnke, et al., *Blood* 2001, 98:3066-3073. Абсолютное содержание лимфоцитов (АСЛ) представляет собой прогностический фактор в случае фолликулярной неходжкинской лимфомы и последние результаты позволяют утверждать, что АСЛ в диагнозе представляет собой важный прогностический фактор в случае диффузной В-крупноклеточной лимфомы; см. D. Kim et al., *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol. 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 8082.

9. Лейкемия относится к злокачественным новообразованиям кроветворных тканей. Разнообразные формы лейкоemий описаны, например, в патенте США № 7393862 и предварительной заявке на патент США № 60/380842, поданной 17 мая 2002 г., полное содержание которых включено в данное описание посредством ссылки. Хотя сообщается, что вирусы обуславливают некоторые формы лейкоemии у животных, причины лейкоemии у людей в большей степени не известны; *The Merck Manual*, 944-952 (17th ed. 1999). Превращение в злокачественную опухоль обычно случается в единичной клетке в два или более этапов с последующей пролиферацией и клональной экспансией. Для некоторых лейкоemий определили, что специфические хромосомные транслокации согласуются с морфологией лейкозной клетки и специальными клиническими признаками (например, транслокациями 9 и 22 при хронической миелоцитарной лейкоemии и 15 и 17 при остром промиелоцитарном лейкозе). Острые лейкозы представляют собой преимущественно популяции недифференцированных клеток и хронические лейкоemии представляют собой более зрелые формы клеток.

10. Острые лейкозы делятся на лимфобластный (ОЛЛ) и нелимфобластный (ОМЛ) типы; *The Merck Manual*, 946-949 (17th ed. 1999). Дополнительно они могут быть подразделены согласно их морфологическому и цитохимическому признакам согласно Франко-Американо-Британской классификации (ФАБ) или согласно их типу и степени дифференциации. Применение специальных В- и Т-клеток и миелоидных антигенов моноклональных тел большего всего помогает для классификации. ОЛЛ представляет собой преимущественно детскую болезнь, которая хорошо известна по лабораторным открытиям и исследованиям костного мозга. ОМЛ, также известный как острый миелоидный лейкоз или острая гранулоцитарная лейкоemия (ОМЛ), встречается во всех возрастах и представляет собой наиболее часто встречающийся лейкоз среди взрослых; он обычно связан с излучением в качестве этиологического фактора.

11. Хронические лейкозы описывают как лимфоцитарные (ХЛЛ) или миелоцитарные (ХМЛ); *The Merck Manual*, 949-952 (17th ed. 1999). ХЛЛ характеризуется наличием зрелых лимфоцитов в крови, костном мозге и лимфоидных органах. Особенность ХЛЛ в длительном, абсолютном лимфоцитозе ($> 5000/\text{мкл}$) и повышении лимфоцитов в костном мозге. Большинство пациентов ХЛЛ также имеет клональную экспансию лимфоцитов с характеристиками В-клетки. ХЛЛ представляет собой заболевание среднего и пожилого возраста. При ХМЛ характеристическая особенность состоит в превалировании гранулоцитарных клеток всех стадий дифференциации в крови, костном мозге, печени, селезенке и других органах. При диагнозе у симптоматичных пациентов суммарный уровень лейкоцитов (WBC) обычно равен около $200000/\text{мкл}$, но может достигать $1000000/\text{мкл}$. ХМЛ относительно просто диагностировать ввиду присутствия филадельфийской хромосомы.

12. В дополнение к распределению на острую и хроническую категорию новообразования также распределяются на основе клеток, обуславливающих такое нарушение, на прекурсорные или периферические; см., например, публикацию патента США № 2008/0051379, описание которой включено в данное описание в полном объеме посредством ссылки. Прекурсорные новообразования включают ОЛЛ и лимфобластные лимфомы и происходят в лимфоцитах до того, как они дифференцировались как на Т-, так и на В-клетку. Периферические новообразования представляют собой такие, которые происходят в лимфоцитах, которые дифференцировались как на Т-, так и на В-клетки. Такие периферические новообразования включают, но не ограничиваются ими, В-клеточный ХЛЛ, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмочитарную лимфому, мантийноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому, экстранодальную В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны лимфоидной ткани слизистых оболочек, лимфоузловую лимфому маргинальной зоны, лимфому маргинальной зоны селезенки, лейкоз ворсистых клеток, плазмочитому, диффузную В-крупноклеточную лимфому и лимфому Беркитта. В более чем 95% случаев ХЛЛ клональная экспансия представляет собой В-клеточное происхождение; см. *Cancer: Principles & Practice of Oncology* (3rd Edition) (1989) (p. 1843-1847). В менее чем 5% случаев ХЛЛ опухолевые клетки имеют Т-клеточный фенотип. Несмотря указанные классификации, тем не менее, патологическое нарушение здорового кроветворения представляет собой отличительный признак всех лейкозов.

13. Множественная миелома (ММ) представляет собой рак плазматических клеток в костном мозгу. Обычно плазматические клетки продуцируют антитела и играют ключевую роль в иммунной функции. Тем не менее, неконтролируемый рост указанных клеток ведет к боли в костях и переломам, анемии, инфекциям и другим осложнениям. Множественная миелома представляет собой вторую самую распро-

страненную гематологическую злокачественную опухоль, хотя точные причины множественной миеломы остаются не известны. Множественная миелома обуславливает высокие уровни белков в крови, моче и органах, включая, но не ограничиваясь ими, М-белок и другие иммуноглобулины (антитела), альбумин и бета-2-микроглобулин. М-белок, сокращение от моноклонального белка, также известный как парапротеин, представляет собой, в частности, аномальный белок, продуцированный плазматическими клетками миеломы и может быть найден в крови или моче почти всех больных множественной миеломой.

14. Скелетные симптомы, включающие боль в костях, являются наиболее значимыми клиническими симптомами множественной миеломы. Злокачественные плазматические клетки высвобождают остеокластные стимулирующие факторы (включающие IL-1, IL-6 и TNF), которые обуславливают вымывание кальция из костей, приводящие к лизирующим поражениям; гиперкальциемия представляет собой другой симптом. Остеокластные стимулирующие факторы, также известные как цитокины, могут предотвращать апоптоз или смерть миеломных клеток. При диагнозе 50% пациентов имеют радиологически обнаружимые, связанные с миеломой, патологические изменения скелета. Другие общие клинические симптомы множественной миеломы включают полиневропатию, анемию, повышенную вязкость крови, инфекции и почечную недостаточность.

15. Солидные опухоли представляют собой нетипичные образования ткани, которые могут, но обычно не содержат кисты или включения жидкости. Солидные опухоли могут быть доброкачественными (не рак) или злокачественными (рак). Различные типы солидных опухолей называются согласно типам клеток, которые образуют их. Примеры типов солидных опухолей включают, но не ограничиваются ими, злокачественную меланому, надпочечную карциному, карциному молочной железы, почечно-клеточный рак, карциному поджелудочной железы, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) и первоначально неизвестную карциному. Лекарства, обычно вводимые пациентам с различными типами или стадиями солидных опухолей, включают, но не ограничиваются ими, цефалекс, этопозид, циклофосфамид, доцетаксел, капецитабин, IFN, тамоксифен, IL-2, ГМ-КСФ или их комбинации.

16. В то время как пациенты, которые достигают полной ремиссии после начальной терапии, имеют хороший шанс на выздоровление, менее чем 10% тех, кто не отвечает или рецидивирует, достигает излечения или ответа длящегося дольше 3 лет; See Cerny T., et al., *Ann Oncol* 2002; 13 Suppl 4:211-216.

17. Ритуксимаб известен тем, что разрушает здоровые В-клетки хозяина; см. M. Aklilu et al., *Annals of Oncology* 15:1109-1114, 2004. Долгосрочный иммунологический эффект разрушения В-клеток ритуксимабом и характеристики восстановленной популяции В-клеток у больных лимфомой не определены хорошо, несмотря на широкое применение данной терапии; см. Jennifer H. Anolik et al., *Clinical Immunology*, т. 122, вып. 2, февраль 2007, с. 139-145.

18. Подход для пациентов с рецидивирующим или не поддающимся лечению заболеванием значительно основывается на экспериментальной терапии с последующей трансплантацией стволовых клеток, что может быть не пригодно для пациентов, показывающих неудовлетворительные результаты лечения или имеющими значительный возраст. Поэтому существует огромный спрос на новые способы, которые могут быть пригодны для лечения пациентов с НХЛ.

19. Связь между раком и измененным клеточным метаболизмом хорошо известна из уровня техники; см. Cairns R.A., et al. *Nature Rev.*, 2011, 11:85-95. Понимание метаболизма опухолевой клетки и связанных с ним генетических изменений может привести к разработке улучшенных способов лечения рака, там же. Например, выживание и пролиферация опухолевой клетки путем повышенного метаболизма глюкозы была связана с PIK3 путем, с помощью которого мутации в генах-супрессорах опухолевого роста, таких как PTEN, активируют метаболизм опухолевой клетки, там же. AKT1 (также известный, PKB) стимулирует метаболизм глюкозы, связанный с ростом опухолевой клетки путем различных взаимодействий с PFKFB3, ENTPD5, mTOR и TSC2 (также известный как белок картофеля), там же.

20. Факторы транскрипции HIF1 и HIF2 в значительной степени ответственны за клеточную реакцию в условиях с низким содержанием кислорода, часто ассоциирующимися с опухолями, там же. Будучи активирован, HIF1 промотирует свойство опухолевой клетки осуществлять гликолиз, там же. Поэтому ингибирование HIF1 может замедлять или изменять в противоположную сторону метаболизм опухолевой клетки. Активация HIF1 была связана с PI3K, белками-супрессорами опухолевого роста, такими как VHL, сукцинатдегидрогеназа (SDH) и фумаратгидратаза, там же. Канцерогенный фактор транскрипции MYC также был связан с метаболизмом опухолевой клетки, особенно с гликолизом, там же. MYC также промотирует пролиферацию клеток по глутаминовому метаболическому пути, там же.

21. AMP-активированные протеинкиназы (AMPK) функционируют в качестве метаболической контрольно-пропускной точки, которую опухолевые клетки должны преодолеть для пролиферации, там же. Определили некоторые мутации, которые подавляют AMPK сигнализацию в опухолевых клетках; см. Shackelford, D.B. & Shaw, R.J., *Nature Rev. Cancer*, 2009, 9: 563-575. Определили, что STK11 представляет собой антионкоген, соотносящийся с ролью AMPK; см. Cairns, R.A., et al. *Nature Rev.*, 2011, 11:85-95.

22. Фактор транскрипции p53, антионкоген, также играет важную роль в регуляции клеточного метаболизма, там же. Потеря p53 в опухолевых клетках может вносить существенный вклад в изменения метаболизма опухолевых клеток по гликолитическому пути, там же. Фактор транскрипции OCT1, представляющий собой другую потенциальную цель для химиотерапевтических средств, может коопериро-

ваться с p53 при регуляции клеточного метаболизма опухолевой клетки, там же.

23. Пируваткиназа M2 (PKM2) промотирует изменения в клеточном метаболизме, которые предоставляет метаболические преимущества для раковых клеток путем поддержания клеточной пролиферации, там же. Например, было обнаружено, что клетки рака легкого, которые экспрессируют PKM2 сверх PKM1, имеют такое преимущество, там же. Во врачебной практике было определено, что PKM2 сверхэкспрессируется при ряде некоторых типов рака, там же. Поэтому PKM2 может быть пригодным в качестве биомаркера для раннего выявления опухолей.

24. Мутации в изоцитратдегидрогеназах IDH1 и IDH2 связаны с образованием опухолей, особенно, в случае глиобластомы и острого миелоидного лейкоза; см. Mardis, E.R. et al., *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361: 1058-1066; Parsons, D.W. et al., *Science*, 2008, 321: 1807-1812.

25. Распространенность рака продолжает расти со старением общей совокупности населения, с развитием новых видов рака и с ростом уязвимых популяций (например, люди больные СПИДом или избыточно подверженные действию солнечного света). Поэтому существует огромный спрос на новые способы, терапии и композиции, которые могут быть применены для лечения больных раком, включающим, но не ограничивающимся, лимфомой, НХЛ, множественной миеломой, ОМЛ, лейкозами и солидными опухолями.

26. Соответственно соединения, которые могут контролировать и/или ингибировать нежелательный ангиогенез или ингибировать продуцирование некоторых цитокинов, включая TNF- α , могут быть пригодны для лечения и предотвращения различных форм рака.

Способы лечения рака.

27. Существующая терапия рака для уничтожения неопластических клеток у пациента может включать операцию, химиотерапию, гормональную терапию и/или лучевую терапию (см., например, Stockdale, 1998, *Medicine*, т. 3, изд-во Rubenstein и Federman, раздел 12, секция IV). В последнее время терапия рака также может включать биологическую терапию или иммунотерапию. Все указанные подходы могут иметь значительные недостатки при лечении пациента. Операция, например, может быть противопоказана ввиду состояния здоровья пациента или может быть неприемлема для пациента. Дополнительно, при операции новообразованная ткань может быть не удалена полностью. Радиационная терапия является эффективной, только если новообразованная ткань показывает более высокую чувствительность к радиации, чем нормальная ткань. Радиационная терапия часто также может вызывать серьезные побочные эффекты. Гормональную терапию редко дают в виде единичного средства. Хотя гормональная терапия может быть эффективной, ее часто используют для предотвращения или отсрочки рецидива рака, после того как другими способами лечения удаляли большинство раковых клеток. Число некоторых биологических и других терапий ограничено и может вызывать побочные эффекты, такие как высыпания или отеки, гриппоподобные симптомы, включающие лихорадку, озноб и патологическую усталость, проблемы с пищеварительным трактом или аллергические реакции.

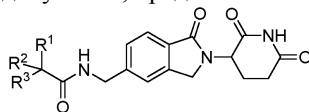
28. В отношении химиотерапии существует широкое разнообразие химиотерапевтических средств, доступных для лечения рака. Ряд противоопухолевых химиотерапевтических средств действует путем ингибирования синтеза ДНК как непосредственно, так и косвенно, путем ингибирования биосинтеза предшественников дезоксирибонуклеотидтрифосфата, для предотвращения репликации ДНК и сопутствующего деления клетки; Gilman et al., Goodman и Gilman's: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Tenth Ed. (McGraw Hill, Нью-Йорк).

29. Несмотря на доступность широкого разнообразия химиотерапевтических средств, химиотерапия имеет много недостатков; Stockdale, *Medicine*, т. 3, изд. Rubenstein и Federman, глава 12, секция 10, 1998. Почти все химиотерапевтические средства являются токсичными, и химиотерапия вызывает значительные и обычно опасные побочные эффекты, включающие сильную тошноту, подавление деятельности костного мозга и подавление иммунитета. Дополнительно, даже при введении комбинации химиотерапевтических средств многие опухолевые клетки остаются устойчивыми или развивают устойчивость к химиотерапевтическим средствам. К тому же, клетки, устойчивые к конкретным химиотерапевтическим средствам, использованным в протоколах лечения, обычно проявляют устойчивость к другим лекарствам, даже если указанные средства действуют по другому механизму, чем лекарства, использованные в специфическом лечении. Данное явление относится к множественной лекарственной устойчивости. Ввиду устойчивости к лекарственным средствам, большинство видов рака не поддается лечению стандартными протоколами химиотерапевтических способов лечения.

30. Существует значительная необходимость в безопасных и эффективных соединениях и способах лечения, предотвращения и оказании помощи при раке, включающего виды рака, которые не поддаются лечению стандартными способами лечения, такими как операция, радиационная терапия, химиотерапия и гормональная терапия, с одновременным уменьшением или избеганием токсичностей и/или побочных эффектов, связанных с традиционно принятыми терапиями.

Сущность изобретения

В настоящем документе предложены соединения, содержащие соединения, фармацевтические композиции и способы их применения для лечения рака, включающего солидные опухоли и опухоли кровеносной ткани. В одном варианте реализации изобретения применяемые в композициях и способах соединения, предложенные в настоящем документе, представляют собой соединение формулы I



или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму,

где R^1 представляет собой H, необязательно замещенный алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;

R^2 и R^3 , каждый, представляют собой галоген и

где заместители в R^1 , если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q, причем каждый Q независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, алкоксиалкил, оксо, гидроксил, алкокси, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероцикл, гетероциклалкил, арил, гетероарил, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ или $R^4S(O)_2R^8$;

каждый R^4 представляет собой алкилен, алкенилен или непосредственную связь;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гидроксилалкил, алкоксиалкил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероцикл или гетероциклалкил, где алкильные, галогеналкильные, гидроксилалкильные, алкоксиалкильные, циклоалкильные, арильные, гетероалкильные, гетероциклические или гетероциклалкильные группы в R^5 представляют собой, каждая независимо, необязательно замещенные 1-3 группы Q^1 , где каждый Q^1 независимо представляет собой алкил, галогеналкил или галоген;

R^6 и R^7 выбраны из приведенных ниже:

i) R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или алкил или

ii) R^6 и R^7 вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или двумя галогенами, алкилом или галогеналкилом;

R^8 представляет собой алкил, галогеналкил или гидроксилалкил;

R^9 представляет собой алкил или арил;

J представляет собой O или S и

t равен 1 или 2.

В настоящем документе предложены соединения, фармацевтические композиции, содержащие соединения, и способы их применения для лечения рака, включающего солидные опухоли и опухоли кровеносной ткани.

В одном варианте реализации изобретения соединения, применяемые в композициях и способах, предложенных в настоящем документе, представляют собой соединение формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму,

где R^1 представляет собой H, необязательно замещенный алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;

R^2 и R^3 , каждый, представляют собой галоген и

где заместители в R^1 , если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q, причем каждый Q независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, гидроксил, алкокси, циклоалкил, циклоалкилалкил, $-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ или $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$;

каждый R^4 представляет собой алкилен, алкенилен или непосредственную связь;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил или гидроксилалкил и

R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или алкил.

В одном варианте реализации изобретения соединения, применяемые в композициях и способах, предложенных в настоящем документе, представляют собой соединение формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму,

где R^1 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;

R^2 и R^3 каждый представляет собой галоген и

где заместители в R^1 , если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q, причем каждый Q независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, гидроксил, алкокси, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный арил, R^4OR^5 , $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ или $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$;

каждый R^4 представляет собой алкилен, алкенилен или непосредственную связь;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил или гидроксильный алкил и R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или алкил или R^6 и R^7 вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или двумя галогенами, алкилом или галогеналкилом.

В одном варианте реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение представляет собой соединение формулы I. В одном варианте реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения формулы I. В одном варианте реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение представляет собой сольват соединения формулы I. В одном варианте реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение представляет собой гидрат соединения формулы I. В одном варианте реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение представляет собой клатрат соединения формулы I.

Также предлагаются фармацевтические композиции, приготовленные для введения подходящим путем, и средства, содержащие эффективные концентрации одного или более предложенных в настоящем документе соединений, или его энантиомера или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфной формы, и необязательно содержащие по меньшей мере один фармацевтический носитель.

В одном варианте реализации изобретения фармацевтические композиции доставляют количества, эффективные для лечения рака, включающего солидные опухоли и опухоли кроветворной ткани. В одном варианте реализации изобретения фармацевтические композиции доставляют количества, эффективные для предотвращения рака, включающего солидные опухоли и опухоли кроветворной ткани. В одном варианте реализации изобретения фармацевтические композиции доставляют количества, эффективные для улучшения состояния при раке, включающем солидные опухоли и опухоли кроветворной ткани.

Также в настоящем документе предлагается комбинированная терапия, при которой применяется одно или более соединений или композиции, предложенные в настоящем документе, или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму в комбинации с терапией, например, другим фармацевтическим агентом, обладающим активностью против рака или его симптомов. Примеры терапий в пределах объема описания способов по настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, операцию, химиотерапию, радиационную терапию, гормональную терапию, биологическую терапию, иммунотерапию и их комбинации.

Соединения или композиции, предложенные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые производные могут вводить одновременно с, до начала или после введения одной или более терапий. Также предлагаются фармацевтические композиции, содержащие предложенное в настоящем документе соединение, и один или более вышеперечисленных агентов.

В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предложены способы лечения, предотвращения или облегчения состояния при раке, включающем солидные опухоли и опухоли кроветворной ткани, или один или более симптомов или их причин. В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предложены способы предотвращения рака, включающего солидные опухоли и опухоли кроветворной ткани или один или более симптомов или их причин. В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предложены способы облегчения состояния при раке, включающем солидные опухоли и опухоли кроветворной ткани или один или более симптомов, или их причин. В некоторых вариантах реализации изобретения опухоль кроветворной ткани представляет собой лейкомию. В некоторых вариантах реализации изобретения предложенные в настоящем документе способы охватывают способы лечения различных форм лейкомии, таких как хронический лимфолейкоз, хронический миелобластный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоидный лейкоз и острая гранулоцитарная лейкомия. В некоторых вариантах реализации изобретения предложенные в настоящем документе способы охватывают способы предотвращения различных форм лейкозий, таких как хронический лимфолейкоз, хронический миелобластный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоидный лейкоз и острая гранулоцитарная лейкомия. В некоторых вариантах реализации изобретения предложенные в настоящем документе способы охватывают способы оказания помощи при различных формах лейкозий, таких как хронический лимфолейкоз, хронический миелобластный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоидный лейкоз и острая гранулоцитарная лейкомия. Предложенные в настоящем документе способы включают лечение лейкозий, которые представляют собой рецидивирующие, не поддающиеся лечению или устойчивые. Предложенные в настоящем документе способы включают предотвращение лейкозий, которые представляют собой рецидивирующие, не поддающиеся лечению или устойчивые. Предложенные в настоящем документе способы включают оказание помощи при лейкозиех, которые представляют собой рецидивирующие, не поддающиеся лечению или устойчивые. В одном варианте реализации изобретения предложенном в настоящем документе способы охватывают способы лечения острого миелоидного лейкоза. В одном варианте реализации изобретения предложенные в настоящем документе способы охватывают способы предотвращения острого миелоид-

ного лейкоза. В одном варианте реализации изобретения предложенные в настоящем документе способы охватывают способы оказания помощи при остром миелоидном лейкозе.

На практике эффективные количества соединений или композиций, содержащих терапевтически эффективные концентрации соединений, вводят индивидууму, у которого проявились симптомы заболевания или нарушения, которое намерены лечить. Количество является эффективным для облегчения состояния или устранения одного или более симптомов заболевания или нарушения.

Дополнительно предлагается фармацевтическая упаковка или набор, содержащие один или более контейнеров, наполненных одним или более компонентов фармацевтических композиций. Необязательно связанная с таким(и) контейнером(ами) пояснительная записка может находиться в форме, предписанной государственным органом, регулирующим производство, применение или продажу лекарственных средств или биологических препаратов, в котором пояснительная записка отображает разрешение государственным органом на производство, применение или торговлю для введения человеку. Упаковку или набор могут обеспечивать этикеткой с информацией относительно способа введения, последовательности введения лекарств (например, отдельно, последовательно или параллельно) или тому подобное.

Данные и другие аспекты объекта изобретения, описанного в настоящем документе, станут понятны далее в следующем подробном описании изобретения.

Подробное описание изобретения

В настоящем документе предлагаются соединения формулы I. В настоящем документе предлагается энантиомер соединения формулы I. В настоящем документе предлагается смесь энантиомеров соединения формулы I. В настоящем документе предлагается фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I. В настоящем документе предлагается фармацевтически приемлемый сольват соединения формулы I. В настоящем документе предлагается фармацевтически приемлемый гидрат соединения формулы I. В настоящем документе предлагается фармацевтически приемлемый сокристалл соединения формулы I. В настоящем документе предлагается фармацевтически приемлемый клатрат соединения формулы I. В настоящем документе предлагается фармацевтически приемлемая полиморфная форма соединения формулы I. Дополнительно предлагаются способы лечения рака, включающего солидные опухоли, опухоли кроветворной ткани и фармацевтические композиции и лекарственные формы пригодные для таких способов. Дополнительно предлагаются способы предотвращения рака, включающего солидные опухоли, опухоли кроветворной ткани, фармацевтические композиции и лекарственные формы, пригодные для таких способов. Дополнительно предлагаются способы облегчения состояния при раке, включающего солидные опухоли, опухоли кроветворной ткани, фармацевтические композиции и лекарственные формы, пригодные для таких способов. Соединения, способы и композиции подробно описаны в разделах ниже.

А. Определения.

Если не указано иного, то все технические и научные термины, использованные в настоящем документе, имеют значения, аналогичные тем, которые в общем понимает средний специалист в данной области техники. Все патенты, патентные заявки, патентные и другие публикации включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки. В том случае, если есть множество определений для одного термина в настоящем документе, тогда те определения, что указаны в настоящем разделе, преобладают, если не указано иного.

"Алкил" относится к группе прямой или разветвленной углеводородной цепи, содержащей исключительно атомы углерода и водорода, не содержащей ненасыщенных фрагментов, имеющей от одного до десяти, от одного до восьми, от одного до шести или от одного до четырех атомов углерода, и которая прикреплена к оставшейся части молекулы с помощью одинарной связи, например метил, этил, н-пропил, 1-метилэтил (изопропил), н-бутил, н-пентил, 1,1-диметил (т-бутил) и тому подобное.

"Алкилен" и "алкиленовая цепь" относится к прямой или разветвленной бивалентной углеводородной цепи, состоящей исключительно из углерода и водорода, не содержащей ненасыщенных фрагментов и имеющей от одного до восьми атомов углерода, например метилен, этилен, пропилен, н-бутилен и тому подобное. Алкиленовая цепь может быть прикреплена к оставшейся части молекулы через любые два атома углерода в пределах цепи.

"Алкенилен" или "алкениленовая цепь" относится к прямой или разветвленной цепи ненасыщенного бивалентного радикала, состоящего исключительно из атомов углерода и водорода, имеющей от двух до восьми атомов углерода, причем ненасыщенный фрагмент присутствует только в виде двойных связей и при том, что двойная связь может находиться между любыми двумя атомами углерода в цепи, например этенилен, проп-1-енилен, бут-2-енилен и тому подобное. Алкениленовая цепь может быть прикреплена к оставшейся части молекулы через любые два атома углерода в пределах цепи.

"Алкокси" относится к группе формулы -OR, в которой R представляет собой алкил или галогеналкил. "Необязательно замещенный алкокси" относится к группе формулы -OR, в которой R представляет собой обязательно замещенный алкил в соответствии с определением в настоящем документе.

"Амино" относится к радикалу формулы -NR'R", в котором R' и R", каждый независимо, представляют собой водород, алкил или галогеналкил. "Необязательно замещенный амино" относится к радикалу

формулы $-NR'R''$, в котором один или оба R' и R'' представляют собой необязательно замещенный алкил в соответствии с определением в настоящем документе.

"Арил" относится к группе карбоциклической кольцевой системы, включающей моноциклические, бициклические, трициклические, тетрациклические C_6 - C_{18} -кольцевые системы, в которых по меньшей мере одно из колец является ароматическим. Арил может быть полностью ароматическим, примеры которого представляют собой фенил, нафтил, антраценил, аценафтиленил, азуленил, флуоренил, инденил и пиренил. Арил также может содержать ароматическое кольцо в комбинации с неароматическим кольцом, примеры которого представляют собой аценафтен, инден и флуорен.

"Циклоалкил" относится к стабильной одновалентной моноциклической или бициклической углеводородной группе, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, имеющей от трех до десяти атомов углерода, которые насыщены, например циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, декалинил, норборнан, норборнен, адамантил, бицикло[2.2.2]октан и тому подобное.

"Гало", "галоген" или "галогенил" относится к F, Cl, Br или I.

"Галогеналкил" относится к алкильной группе в некоторых вариантах реализации изобретения, C_{1-6} алкильной группе, в которой один или более атомов водорода заменены на галоген. Такие группы включают, но не ограничиваются ими, хлорметил, трифторметил 1-хлор-2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2-фторпропил, 2-фторпропан-2-ил, 2,2,2-трифторэтил, 1,1-дифторэтил, 1,3-дифтор-2-метилпропил, 2,2-дифторциклопропил, (трифторметил)циклопропил, 4,4-дифторциклогексил и 2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил.

"Гетероцикл" или "гетероциклил" относится к радикалу стабильного от 3- до 15-членного неароматического кольца, который состоит из атомов углерода и из от одного до пяти гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. В одном варианте реализации изобретения радикал гетероциклической кольцевой системы может представлять собой моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота или серы в радикале гетероциклической кольцевой системы необязательно могут быть окислены; атом азота необязательно может быть квартернизован и гетероциклильный радикал может быть частично или полностью насыщен. Гетероциклическая кольцевая система может быть присоединена к главной структуре по любому гетероатому или атому углерода так, чтобы это приводило к образованию стабильного соединения. Иллюстративные примеры гетероциклических радикалов включают морфолинил, пиперидинил, пиперазинил, пиранил, пирролидинил, оксетанил, азетидинил, хинуклидинил, октагидрохинолизинил, декагидрохинолизинил, азабицикло[3.2.1]октанил, азабицикло[2.2.2]октанил, изоиндолинил, индолинил и другие.

"Гетероарил" относится к гетероциклильной группе в соответствии с определением выше, которая является ароматической. Гетероарильные группы включают, но не ограничиваются ими, моноциклические, бициклические и трициклические группы и могут быть прикреплены в главной структуре по любому из гетероатомов или атому углерода так, чтобы это приводило к образованию стабильного соединения. Примеры таких гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими: фуранил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, пиримидил, пиридинил, пиридазинил, тиазолил, тиенил, бензимидазолил, имидазо[4,5-b]пиридинил, имидазо[1,2-a]пиридинил, имидазо[1,2-b]пиридазинил, имидазо[1,2-a]пирозинил и другие.

" IC_{50} " относится к количеству, концентрации или дозировке конкретного тестируемого соединения, при которой достигается 50% ингибирование максимального ответа, такого как клеточный рост или пролиферация, измеренные путем любых *in vitro* исследований или исследований на клетках, описанных в настоящем документе.

Фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются ими, соли аминов, таких как, но не ограничивающихся ими, N,N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, аммиак, диэтаноламин и другие гидроксиалкиламины, этилендиамин, N-метилглюкамин, прокаин, N-бензилфенэтиламин, 1-пара-хлорбензил-2-пирролидин-1'-илметил-бензимидазол, диэтиламин и другие алкиламины, пиперазин и трис-(гидроксиметил)аминометан; соли щелочных металлов, таких как, но не ограничивающихся ими, литий, калий и натрий; соли щелочноземельных металлов, таких как, но не ограничивающихся ими, барий, кальций и магний; соли переходных металлов, таких как, но не ограничивающихся ими, цинк; и соли других металлов, таких как, но не ограничивающихся ими, дигидрофосфат натрия и гидрофосфат натрия; и включающие также, но не ограничивающиеся ими, соли неорганических кислот, такие как, но не ограничивающихся ими, гидрохлориды и сульфаты; и соли органических кислот, такие как, но не ограничивающихся ими, ацетаты, лактаты, малаты, тартраты, цитраты, аскорбаты, сукцинаты, бутираты, валераты, фумараты и органические сульфонаты.

В контексте данного документа и, если не указано иное, термин "гидрат" означает предложенное в настоящем документе соединение или его соль, которое дополнительно включает стехиометрическое или нестехиометрическое количество воды, связанной с помощью нековалентных межмолекулярных сил.

В контексте данного документа и, если не указано иное, термин "сольват" означает сольват, образованный путем ассоциации одной или более молекул растворителя с предложенным в настоящем документе соединением. Термин "сольват" включает гидраты (например, моногидраты, дигидраты, тригидра-

ты, тетрагидраты и тому подобное).

Если в описании специально не указано иное, понятно, что замещение может происходить по любому атому алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, гетероциклической, арильной или гетероарильной групп.

Когда число любых взятых заместителей не указано (например, галогеналкил), то может присутствовать один или более заместителей. Например, "галогеналкил" может содержать один или более аналогичных или различных атомов галогена.

Когда описанные в настоящем документе группы, кроме алкильной группы, считают "замещенными", они могут быть замещены любым подходящим заместителем или заместителями. Иллюстративные примеры заместителей представляют собой заместители, находящиеся в иллюстративных примерах соединений и вариантах реализации изобретения, раскрытых в настоящем документе, также как галоген (хлор, йод, бром или фтор); алкил; гидроксил; алкокси; алкоксиалкил; амина; алкиламина; карбокси; нитро; циано; тиол; тиоэфир; имин; имид; амидин; гуанидин; енамин; аминокарбонил; ациламино; фосфонат; фосфин; тиокарбонил; сульфенил; сульфен; сульфонамид; кетон; альдегид; сложный эфир; мочевины; уретан; оксим; гидросиламин; алкоксиамин; арилоксиамин; аралкоксиамин; N-оксид; гидразин; гидразид; гидразон; азид; изоцианат; изотиоцианат; цианат; тиоцианат; кислород ($=O$); $B(OH)_2$, $O(алкил)аминокарбонил$; циклоалкил, который может представлять собой моноциклический или конденсированный, или неконденсированный полициклический радикал (например, циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил), или гетероцикл, который может представлять собой моноциклический конденсированный или неконденсированный полициклический радикал (например, пирролидил, пиперидил, пиперазинил, морфолинил или тиазинил); моноциклический конденсированный или неконденсированный полициклический арил или гетероарил (например, фенил, нафтил, пирролил, индолил, фуранил, тиофенил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, триазолил, тетразолил, пиазолил, пиридинил, хинолинил, изохинолинил, акридинил, пиазинил, пиридазинил, пиримидил, бензимидазолил, бензотиофенил или бензофуранил) арилокси; аралкилокси; гетероциклокси и гетероциклоалкокси. Когда описанные в данном документе алкильные группы называют "замещенными", это значит, что они могут быть замещены любым заместителем или заместителями как те, которые находятся в иллюстративных соединениях и вариантах реализации изобретения, описанных в настоящем документе, так же, как галогеном (хлором, иодом, бромом или фтором); алкилом; гидроксилом; алкокси; алкоксиалкилом; амина; алкиламина; карбокси; нитро; циано; тиолом; тиоэфиром; имином; имидом; амидином; гуанидином; енамином; аминокарбонил; ациламино; фосфонат; фосфином; тиокарбонил; сульфенил; сульфеном; сульфонамид; кетоном; альдегидом; сложным эфиром; мочевиной; уретаном; оксимом; гидросиламином; алкоксиамином; арилоксиамином, аралкоксиамином; N-оксидом; гидразином; гидразидом; гидразоном; азидом; изоцианатом; изотиоцианатом; цианатом; тиоцианатом; $B(OH)_2$ или $O(алкил)аминокарбонил$.

Если специально не указано иное, в тех случаях, когда структура соединения может допускать существование альтернативных таутомерных, региоизомерных и/или стереоизомерных форм, то подразумевают, что все альтернативные изомеры охватываются пределами объема заявленного предмета. Например, если описано соединение, имеющее от одной до двух таутомерных форм, то считают, что оба таутомера охватываются данным описанием.

Поэтому предложенные в настоящем документе соединения могут быть энантимерно чистыми или представлять собой стехиометрические или диастереометрические смеси.

Понятно, что предложенные в настоящем документе соединения могут содержать хиральные центры. Такие хиральные центры могут находиться как в (R)- или (S)-конфигурации, так и представлять их смесь. Понятно, что хиральные центры предложенных в настоящем документе соединений могут быть подвержены эпимеризации *in vivo*. Таким образом, специалисту в данной области техники будет понятно, что введение (R)-формы соединения для всех соединений, испытывающих эпимеризацию, *in vivo*, является эквивалентным введению (S)-формы соединения.

Оптически активные (+) и (-), (R)- и (S)- или (D)- и (L)-изомеры могут быть получены, используя хиральные синтоны или хиральные реагенты, или расщеплены с помощью традиционно принятых методов, таких как хроматография на хиральной стационарной фазе.

Если в описании данного документа имеются расхождения между химическим названием и химической структурой, то контроль осуществляют по структуре соединения.

В контексте данного документа и, если не указано иное, термины "лечить", "лечащий" и "лечение" относятся к облегчению состояния или уменьшению тяжести симптома, связанного с заболеванием или патологическим состоянием, которое необходимо вылечить.

Термин "предотвращение" включает ингибирование симптома конкретного заболевания или нарушения. В некоторых вариантах реализации изобретения с семейным анамнезом рака, включающим солидные опухоли и опухоли кроветворной ткани, являются кандидатами для профилактического режима. Обычно термин "профилактический" относится к введению лекарства до начала манифестации симптомов заболевания, в частности для пациентов с риском заболеть раком, включающим солидные опухоли и опухоли кроветворной ткани.

В контексте данного документа и если не указано иное, термин "оказание помощи" охватывает профилактики повторного проявления конкретного заболевания или нарушения у пациента, который ранее страдал от него, продление времени пациенту, который ранее страдал от заболевания или нарушения, остающимся в ремиссии, понижает процент смертности пациентов и/или поддержание снижения тяжести или избежание симптома, связанного с заболеванием или патологическим состоянием, при котором оказывают помощь.

В контексте данного документа "субъект" представляет собой животное, обычно млекопитающее, включающее человека, такого как человек-пациент.

В контексте данного документа термин "опухоль" относится к росту и пролиферации всех неопластических клеток, злокачественной или доброкачественной, и всем предраковым и раковым клеткам и тканям. "Неопластический" в контексте данного документа относится к любой форме разрегулированного или неконтролируемого роста клеток, злокачественной или доброкачественной, приводящей к аномальному росту ткани. Таким образом, "неопластические клетки" включают злокачественные и доброкачественные клетки, имеющие разрегулированный или неконтролируемый рост клеток.

В контексте данного документа "злокачественное заболевание системы крови" относится к раку кроветворной и иммунной систем организма-костного мозга и лимфатической ткани. Такие виды рака включают лейкомии, лимфомы (неходжкинскую лимфому), болезнь Ходжкина (также называемую ходжкинской лимфомой) и миелому.

Термин "лейкемия" относится к злокачественным новообразованиям кроветворных тканей. Лейкемия включает, но не ограничивается ими, хронический лимфолейкоз, хроническую миелоцитарную лейкемию, острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз и острую гранулоцитарную лейкемию. Лейкемия может быть рецидивирующая, не поддающаяся лечению или резистентная к традиционной терапии.

В контексте данного документа "промиелоцитарный лейкоз" или "острый промиелоцитарный лейкоз" относится к злокачественному развитию костного мозга, в котором развивается дефицит зрелых клеток крови в миелоидной линии клеток и избыток незрелых клеток, называемых промиелоцитами. Обычно обозначаемый переносом участков хромосом 15 и 17.

В контексте данного документа "острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ)", также известный как "острый лимфобластный лейкоз", относится к злокачественным заболеваниям, обусловленным аномальным ростом и развитием незрелых негранулярных белых кровяных телец или лимфоцитов.

В контексте данного документа "Т-клеточный лейкоз" относится к заболеванию, в котором определенные клетки лимфоидной системы, называемые Т-лимфоцитами или Т-клетками, являются злокачественными. Т-клетки представляют собой белые кровяные тельца, которые обычно могут атаковать инфицированные вирусом клетки, чужеродные клетки и раковые клетки, и продуцируют вещества, которые регулируют иммунный ответ.

Термин "рецидивирующий" относится к ситуации, когда пациенты, имевшие ремиссию лейкемии после терапии, сталкиваются с возвратом лейкозных клеток в костный мозг и понижением числа здоровых клеток крови.

Термин "не поддающийся лечению или устойчивый" относится к обстоятельствам, когда пациенты даже после интенсивного лечения имеют остаточные лейкозные клетки в костном мозгу.

В контексте данного документа и, если не указано иного, термины "терапевтически эффективное количество" и "эффективное количество" соединения относится к количеству, достаточному для обеспечения благоприятного терапевтического эффекта при лечении, предотвращении и/или оказании помощи при заболевании, для отсрочки или минимизации одного или более симптомов, связанных с заболеванием или нарушением, которое необходимо вылечить. Термины "терапевтически эффективное количество" и "эффективное количество" может охватывать количество, которое улучшает общую терапию, понижает или позволяет избежать симптомов или причин заболевания или нарушения, или повышает терапевтическую эффективность другого терапевтического средства.

Термины "совместное введение" и "в комбинации с" включают введение двух терапевтических средств (например, предложенное в настоящем документе соединение и другое противоопухолевое средство) как одновременно, параллельно, так и последовательно без специальных временных ограничений. В одном варианте реализации изобретения оба средства присутствуют в клетке или в организме пациента в одно и то же время или оказывают свой биологический или терапевтический эффект в одно и то же время. В другом варианте реализации изобретения два терапевтических средства находятся в одной и той же композиции или лекарственной форме. В другом варианте реализации изобретения два терапевтических средства находятся в отдельных композициях или лекарственных формах. Термин "средство для поддерживающей терапии" относится к любому веществу, которое лечит, предотвращает или оказывает помощь при побочном эффекте, возникающем при лечении соединением формулы I.

Термин "биологическая терапия" относится к введению биологических терапевтических средств, таких как пуповинная кровь, стволовые клетки, факторы роста и тому подобное.

Термин "около" в контексте данного документа, если не указано иное, относится к значению, которое не более чем на 10% выше или ниже значения, модифицируемого данным термином. Например, тер-

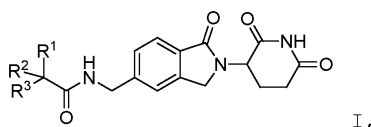
мин "около 10 мг/м²" означает диапазон от около 9 до 11 мг/м².

Термин "противоопухолевые средства" относится к антиметаболитам (например, 5-фторурацилу, метотрексату, флударабину), антимицротубулиновым средствам (например, алкалоидами барвинка, таким как винкристин, винбластин, таксанам, таким как паклитаксел, доцетаксел), алкилирующим агентам (например, циклофосфамид, мелфалан, кармустин, нитрозомочевинам, таким как бисхлорэтилнитрозомочевина и гидроксимочевина), препаратам на основе платины (например, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, JM-216 или сатраплатин, CI-973), антрациклинам (например, доксорубин, даунорубин), противоопухолевым антибиотикам (например, митомицин, идарубин, адриамицин, дауномицин), ингибиторам топоизомеразы (например, этопозид, камптотецины), антиангиогенным препаратам (например, Sutent® и Бевацизумаб) или любым другим цитотоксическим средствам (эстрамустин фосфат, преднимустин), гормонам или агонистам, антагонистам, частичным агонистам или частичным антагонистам гормонов, ингибиторам киназ и радиационной терапии.

В контексте данного документа условные сокращения для любых защитных групп, аминокислот и других соединений находятся, если не указано иного, в соответствии с их традиционно принятым употреблением, широкоизвестными условными сокращениями или требованиями Комиссии по биохимической номенклатуры IUPAC-IUB (см., Biochem. 1972, 11:942-944).

В. Соединения.

В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предлагаются соединения формулы I



или их энантиомер, или смесь их энантиомеров, или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфная форма,

где R¹ представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероцикл;

R² и R³, каждый, представляют собой галоген;

причем заместители в R¹, если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q, при том, что каждый Q независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, алкоксиалкил, оксо, гидроксил, алкокси, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, -R⁴OR⁵, -R⁴OR⁵-R⁴OR⁵, -R⁴N(R⁶)(R⁷), -R⁴SR⁵, -R⁴OR⁴N(R⁶)(R⁷), -R⁴OR⁴C(J)N(R⁶)(R⁷), -C(J)R⁹ или R⁴S(O)₂R⁸;

J представляет собой O или S;

каждый R⁴ представляет собой алкилен, алкенилен или непосредственную связь;

каждый R⁵ независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил или гидроксилалкил и

R⁶ и R⁷ выбраны из приведенных ниже:

i) R⁶ и R⁷, каждый независимо, представляют собой водород или алкил или

ii) R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или двумя галогенами, алкилом или галогеналкилом.

В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предлагается соединение формулы I,

где R¹ представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероцикл;

R² и R³, каждый, представляют собой галоген;

причем заместители в R¹, если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q, при том, что каждый Q независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, алкоксиалкил, оксо, гидроксил, алкокси, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, -R⁴OR⁵, -R⁴OR⁵-R⁴OR⁵, -R⁴N(R⁶)(R⁷), -R⁴SR⁵, -R⁴OR⁴N(R⁶)(R⁷), -R⁴OR⁴C(J)N(R⁶)(R⁷), -C(J)R⁹ или R⁴S(O)₂R⁸;

J представляет собой O или S;

каждый R⁴ представляет собой алкилен, алкенилен или непосредственную связь;

каждый R⁵ независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил или гидроксилалкил и

R⁶ и R⁷ выбраны из приведенных ниже:

i) R⁶ и R⁷, каждый независимо, представляют собой водород или алкил или

ii) R⁶ и R⁷ вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или двумя галогенами, алки-

лом или галогеналкилом.

В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предлагается энантиомер соединения формулы I,

где R^1 представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероцикл;

R^2 и R^3 , каждый, представляют собой галоген;

причем заместители в R^1 , если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q, при том, что каждый Q независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, алкоксиалкил, оксо, гидроксил, алкокси, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ или $R^4S(O)_tR^8$;

J представляет собой O или S;

каждый R^4 представляет собой алкилен, алкенилен или непосредственную связь;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил или гидроксилалкил и

R^6 и R^7 выбраны из приведенных ниже:

i) R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или алкил или

ii) R^6 и R^7 вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или двумя галогенами, алкилом или галогеналкилом.

В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предлагается смесь энантиомеров соединения формулы I,

где R^1 представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероцикл;

R^2 и R^3 , каждый, представляют собой галоген;

причем заместители в R^1 , если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q, при том, что каждый Q независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, алкоксиалкил, оксо, гидроксил, алкокси, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ или $R^4S(O)_tR^8$;

J представляет собой O или S;

каждый R^4 представляет собой алкилен, алкенилен или непосредственную связь;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил или гидроксилалкил и

R^6 и R^7 выбраны из приведенных ниже:

i) R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или алкил или

ii) R^6 и R^7 вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или двумя галогенами, алкилом или галогеналкилом.

В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предлагается фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I,

где R^1 представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероцикл;

R^2 и R^3 , каждый, представляют собой галоген;

причем заместители в R^1 , если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q, при том, что каждый Q независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, алкоксиалкил, оксо, гидроксил, алкокси, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ или $R^4S(O)_tR^8$;

J представляет собой O или S;

каждый R^4 представляет собой алкилен, алкенилен или непосредственную связь;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил или гидроксилалкил и

R^6 и R^7 выбраны из приведенных ниже:

i) R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или алкил или

ii) R^6 и R^7 вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или двумя галогенами, алкилом или галогеналкилом.

В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предлагается сольват соединения формулы I,

где R^1 представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероцикл;

R^2 и R^3 , каждый, представляют собой галоген;

причем заместители в R^1 , если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q, при том, что каждый Q независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, алкоксиалкил, оксо, гидроксил, алкокси, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ или $R^4S(O)_tR^8$;

J представляет собой O или S;

каждый R^4 представляет собой алкилен, алкенилен или непосредственную связь;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил или гидроксилалкил и

R^6 и R^7 выбраны из приведенных ниже:

- i) R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или алкил или
- ii) R^6 и R^7 вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или двумя галогенами, алкилом или галогеналкилом.

В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предлагается гидрат соединения формулы I,

где R^1 представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероцикл;

R^2 и R^3 , каждый, представляют собой галоген;

причем заместители в R^1 , если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q, при том, что каждый Q независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, алкоксиалкил, оксо, гидроксил, алкокси, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ или $R^4S(O)_tR^8$;

J представляет собой O или S;

каждый R^4 представляет собой алкилен, алкенилен или непосредственную связь;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил или гидроксилалкил и

R^6 и R^7 выбраны из приведенных ниже:

- i) R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или алкил или
- ii) R^6 и R^7 вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или двумя галогенами, алкилом или галогеналкилом.

В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предлагается сокристалл соединения формулы I,

где R^1 представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероцикл;

R^2 и R^3 , каждый, представляют собой галоген;

причем заместители в R^1 , если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q, при том, что каждый Q независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, алкоксиалкил, оксо, гидроксил, алкокси, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ или $R^4S(O)_tR^8$;

J представляет собой O или S;

каждый R^4 представляет собой алкилен, алкенилен или непосредственную связь;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил или гидроксилалкил и

R^6 и R^7 выбраны из приведенных ниже:

- i) R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или алкил или
- ii) R^6 и R^7 вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или двумя галогенами, алкилом или галогеналкилом.

В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предлагается полиморфная форма соединения формулы I,

где R^1 представляет собой H, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероцикл;

R^2 и R^3 , каждый, представляют собой галоген;

причем заместители в R^1 , если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q, при том, что каждый Q независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, алкоксиалкил, оксо, гидроксил, алкокси, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ или $R^4S(O)_tR^8$;

J представляет собой O или S;

каждый R^4 представляет собой алкилен, алкенилен или непосредственную связь;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил или гидроксиалкил и

R^6 и R^7 выбраны из приведенных ниже:

i) R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или алкил или

ii) R^6 и R^7 вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или двумя галогенами, алкилом или галогеналкилом.

В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предлагаются соединения формулы I или их энантиомер, или смесь их энантиомеров, или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфная форма,

где R^1 представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероцикл;

R^2 и R^3 , каждый, представляют собой галоген;

где заместители в R^1 , если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q, причем каждый Q независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, гидроксил, алкокси, циклоалкил, циклоалкилалкил, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ или $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$;

каждый R^4 представляет собой алкилен, алкенилен или непосредственную связь;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил или гидроксиалкил и

R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или алкил.

В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предлагаются соединения формулы I или их энантиомер, или смесь их энантиомеров, или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфная форма,

где R^1 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероцикл;

R^2 и R^3 , каждый, представляет собой галоген;

причем заместители в R^1 , если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q, при том, что каждый Q независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, алкоксиалкил, оксо, гидроксил, алкокси, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ или $R^4S(O)_tR^8$;

каждый R^4 представляет собой алкилен, алкенилен или непосредственную связь;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероцикл или гетероциклилалкил, причем алкильные, галогеналкильные, гидроксиалкильные, алкоксиалкильные, циклоалкильные, арильные, гетероалкильные, гетероциклильные или гетероциклилалкильные группы в R^5 представляют собой, каждая, независимо необязательно замещенные 1-3 группы Q^1 , при этом каждый Q^1 независимо представляет собой алкил, галогеналкил или галоген;

R^6 и R^7 выбраны из приведенных ниже:

i) R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или алкил или

ii) R^6 и R^7 вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или двумя галогенами, алкилом или галогеналкилом;

R^8 представляет собой алкил, галогеналкил или гидроксиалкил;

R^9 представляет собой алкил или арил;

J представляет собой O или S и

t равен 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предлагаются соединения

формулы I или их энантиомер, или смесь их энантиомеров, или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфная форма,

где R^1 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероциклил;

R^2 и R^3 каждый представляет собой галоген;

причем заместители в R^1 , если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q, при том, что каждый Q независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, алкоксиалкил, оксо, гидроксил, алкокси, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ или $R^4S(O)_tR^8$;

при этом заместители в Q, если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q^a , при том, что каждый Q^a независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, алкоксиалкил, оксо, гидроксил или алкокси;

каждый R^4 представляет собой алкилен, алкенилен или непосредственную связь;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил или гетероциклилалкил, причем алкильные, галогеналкильные, гидроксиалкильные, алкоксиалкильные, циклоалкильные, арильные, гетероалкильные, гетероциклильные или гетероциклилалкильные группы в R^5 представляют собой, каждая, независимо необязательно замещенные 1-3 группы Q^1 , при этом каждый Q^1 независимо представляет собой алкил, галогеналкил или галоген;

R^6 и R^7 выбраны из приведенных ниже:

i) R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или алкил или

ii) R^6 и R^7 вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 5- или 6-членное гетероциклильное или гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или двумя галогенами, алкилом или галогеналкилом;

R^8 представляет собой алкил, галогеналкил или гидроксиалкил;

R^9 представляет собой алкил или арил;

J представляет собой O или S и

t равен 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предлагаются соединения формулы I,

где R^1 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероциклил;

R^2 и R^3 , каждый, представляют собой галоген;

причем заместители в R^1 , если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q, при том, что каждый Q независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, алкоксиалкил, оксо, гидроксил, алкокси, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ или $R^4S(O)_tR^8$;

при этом заместители в Q, если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q^a , при том, что каждый Q^a независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, алкоксиалкил, оксо, гидроксил или алкокси;

каждый R^4 представляет собой алкилен, алкенилен или непосредственную связь;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил или гетероциклилалкил, причем алкильные, галогеналкильные, гидроксиалкильные, алкоксиалкильные, циклоалкильные, арильные, гетероалкильные, гетероциклильные или гетероциклилалкильные группы в R^5 представляют собой, каждая, независимо необязательно замещенные 1-3 группы Q^1 , при этом каждый Q^1 независимо представляет собой алкил, галогеналкил или галоген;

R^6 и R^7 выбраны из приведенных ниже:

i) R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или алкил или

ii) R^6 и R^7 вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 5- или 6-членное гетероциклильное или гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или двумя галогенами, алкилом или галогеналкилом;

R^8 представляет собой алкил, галогеналкил или гидроксиалкил;

R^9 представляет собой алкил или арил;

J представляет собой O или S и

t равен 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предлагается энантиомер соединения формулы I,

где R^1 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероциклил;

R^2 и R^3 , каждый, представляют собой галоген;

причем заместители в R^1 , если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q, при том, что каждый Q независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, алкоксиалкил, оксо, гидроксил, алкокси, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ или $R^4S(O)_tR^8$;

при этом заместители в Q, если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q^a , при том, что каждый Q^a независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, алкоксиалкил, оксо, гидроксил или алкокси;

каждый R^4 представляет собой алкилен, алкенилен или непосредственную связь;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гидроксилалкил, алкоксиалкил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил или гетероциклилалкил, причем алкильные, галогеналкильные, гидроксилалкильные, алкоксиалкильные, циклоалкильные, арильные, гетероалкильные, гетероциклильные или гетероциклилалкильные группы в R^5 представляют собой, каждая, независимо необязательно замещенные 1-3 группы Q^1 , при этом каждый Q^1 независимо представляет собой алкил, галогеналкил или галоген;

R^6 и R^7 выбраны из приведенных ниже:

i) R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или алкил или

ii) R^6 и R^7 вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 5- или 6-членное гетероциклильное или гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или двумя галогенами, алкилом или галогеналкилом;

R^8 представляет собой алкил, галогеналкил или гидроксилалкил;

R^9 представляет собой алкил или арил;

J представляет собой O или S и

t равен 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предлагается смесь энантиомеров соединения формулы I,

где R^1 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероциклил;

R^2 и R^3 , каждый, представляют собой галоген;

причем заместители в R^1 , если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q, при том, что каждый Q независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, алкоксиалкил, оксо, гидроксил, алкокси, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ или $R^4S(O)_tR^8$;

при этом заместители в Q, если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q^a , при том, что каждый Q^a независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, алкоксиалкил, оксо, гидроксил или алкокси;

каждый R^4 представляет собой алкилен, алкенилен или непосредственную связь;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гидроксилалкил, алкоксиалкил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил или гетероциклилалкил, причем алкильные, галогеналкильные, гидроксилалкильные, алкоксиалкильные, циклоалкильные, арильные, гетероалкильные, гетероциклильные или гетероциклилалкильные группы в R^5 представляют собой, каждая, независимо необязательно замещенные 1-3 группы Q^1 , при этом каждый Q^1 независимо представляет собой алкил, галогеналкил или галоген;

R^6 и R^7 выбраны из приведенных ниже:

i) R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или алкил или

ii) R^6 и R^7 вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 5- или 6-членное гетероциклильное или гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или двумя галогенами, алкилом или галогеналкилом;

R^8 представляет собой алкил, галогеналкил или гидроксилалкил;

R^9 представляет собой алкил или арил;

J представляет собой O или S и

t равен 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предлагается фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I,

где R^1 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероциклил;

R^2 и R^3 , каждый, представляют собой галоген;

причем заместители в R^1 , если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q, при том, что каждый Q независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, алкоксиалкил, оксо, гидроксил, алкокси, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ или $R^4S(O)_tR^8$;

при этом заместители в Q, если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q^a , при том, что каждый Q^a независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, алкоксиалкил, оксо, гидроксил или алкокси;

каждый R^4 представляет собой алкилен, алкенилен или непосредственную связь;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гидроксилалкил, алкоксиалкил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил или гетероциклилалкил, причем алкильные, галогеналкильные, гидроксилалкильные, алкоксиалкильные, циклоалкильные, арильные, гетероалкильные, гетероциклильные или гетероциклилалкильные группы в R^5 представляют собой, каждая, независимо необязательно замещенные 1-3 группы Q^1 , при этом каждый Q^1 независимо представляет собой алкил, галогеналкил или галоген;

R^6 и R^7 выбраны из приведенных ниже:

i) R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или алкил или

ii) R^6 и R^7 вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 5- или 6-членное гетероциклильное или гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или двумя галогенами, алкилом или галогеналкилом;

R^8 представляет собой алкил, галогеналкил или гидроксилалкил;

R^9 представляет собой алкил или арил;

J представляет собой O или S и

t равен 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предлагается сольват соединения формулы I,

где R^1 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероциклил;

R^2 и R^3 , каждый, представляют собой галоген;

причем заместители в R^1 , если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q, при том, что каждый Q независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, алкоксиалкил, оксо, гидроксил, алкокси, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ или $R^4S(O)_tR^8$;

при этом заместители в Q, если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q^a , при том, что каждый Q^a независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, алкоксиалкил, оксо, гидроксил или алкокси;

каждый R^4 представляет собой алкилен, алкенилен или непосредственную связь;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гидроксилалкил, алкоксиалкил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил или гетероциклилалкил, причем алкильные, галогеналкильные, гидроксилалкильные, алкоксиалкильные, циклоалкильные, арильные, гетероалкильные, гетероциклильные или гетероциклилалкильные группы в R^5 представляют собой, каждая, независимо необязательно замещенные 1-3 группы Q^1 , при этом каждый Q^1 независимо представляет собой алкил, галогеналкил или галоген;

R^6 и R^7 выбраны из приведенных ниже:

i) R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или алкил или

ii) R^6 и R^7 вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 5- или 6-членное гетероциклильное или гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или двумя галогенами, алкилом или галогеналкилом;

R^8 представляет собой алкил, галогеналкил или гидроксилалкил;

R^9 представляет собой алкил или арил;

J представляет собой O или S и

t равен 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предлагается гидрат соединения формулы I,

где R^1 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероциклил;

R^2 и R^3 , каждый, представляют собой галоген;

причем заместители в R^1 , если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q, при том, что каждый Q независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, алкоксиалкил, оксо, гидроксил, алкокси, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ или $R^4S(O)_tR^8$;

при этом заместители в Q, если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q^a , при том, что каждый Q^a независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, алкоксиалкил, оксо, гидроксил или алкокси;

каждый R^4 представляет собой алкилен, алкенилен или непосредственную связь;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гидроксилалкил, алкоксиалкил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил или гетероциклилалкил, причем алкильные, галогеналкильные, гидроксилалкильные, алкоксиалкильные, циклоалкильные, арильные, гетероалкильные, гетероциклильные или гетероциклилалкильные группы в R^5 представляют собой, каждая, независимо необязательно замещенные 1-3 группы Q^1 , при этом каждый Q^1 независимо представляет собой алкил, галогеналкил или галоген;

R^6 и R^7 выбраны из приведенных ниже:

i) R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или алкил или

ii) R^6 и R^7 вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 5- или 6-членное гетероциклильное или гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или двумя галогенами, алкилом или галогеналкилом;

R^8 представляет собой алкил, галогеналкил или гидроксилалкил;

R^9 представляет собой алкил или арил;

J представляет собой O или S и

t равен 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предлагается клатрат соединения формулы I,

где R^1 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероциклил;

R^2 и R^3 , каждый, представляют собой галоген;

причем заместители в R^1 , если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q, при том, что каждый Q независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, алкоксиалкил, оксо, гидроксил, алкокси, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ или $R^4S(O)_tR^8$;

при этом заместители в Q, если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q^a , при том, что каждый Q^a независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, алкоксиалкил, оксо, гидроксил или алкокси;

каждый R^4 представляет собой алкилен, алкенилен или непосредственную связь;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гидроксилалкил, алкоксиалкил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил или гетероциклилалкил, причем алкильные, галогеналкильные, гидроксилалкильные, алкоксиалкильные, циклоалкильные, арильные, гетероалкильные, гетероциклильные или гетероциклилалкильные группы в R^5 представляют собой, каждая, независимо необязательно замещенные 1-3 группы Q^1 , при этом каждый Q^1 независимо представляет собой алкил, галогеналкил или галоген;

R^6 и R^7 выбраны из приведенных ниже:

i) R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или алкил или

ii) R^6 и R^7 вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 5- или 6-членное гетероциклильное или гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или двумя галогенами, алкилом или галогеналкилом;

R^8 представляет собой алкил, галогеналкил или гидроксилалкил;

R^9 представляет собой алкил или арил;

J представляет собой O или S и

t равен 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предлагается сокристалл соединения формулы I,

где R^1 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероциклил;

R^2 и R^3 , каждый, представляют собой галоген;

причем заместители в R^1 , если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q, при том, что каждый Q независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, алкоксиалкил, оксо, гидроксил, алкокси, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ или $R^4S(O)_tR^8$;

при этом заместители в Q, если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q^a , при том, что каждый Q^a независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, алкоксиалкил, оксо, гидроксил или алкокси;

каждый R^4 представляет собой алкилен, алкенилен или непосредственную связь;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гидроксилалкил, алкоксиалкил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил или гетероциклилалкил, причем алкильные, галогеналкильные, гидроксилалкильные, алкоксиалкильные, циклоалкильные, арильные, гетероалкильные, гетероциклильные или гетероциклилалкильные группы в R^5 представляют собой, каждая, независимо необязательно замещенные 1-3 группы группы Q^1 , при этом каждый Q^1 независимо представляет собой алкил, галогеналкил или галоген;

R^6 и R^7 выбраны из приведенных ниже:

i) R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или алкил или

ii) R^6 и R^7 вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 5- или 6-членное гетероциклильное или гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или двумя галогенами, алкилом или галогеналкилом;

R^8 представляет собой алкил, галогеналкил или гидроксилалкил;

R^9 представляет собой алкил или арил;

J представляет собой O или S и

t равен 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предлагается полиморфная форма соединения формулы I,

где R^1 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероциклил;

R^2 и R^3 , каждый, представляют собой галоген;

причем заместители в R^1 , если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q, при том, что каждый Q независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, алкоксиалкил, оксо, гидроксил, алкокси, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ или $R^4S(O)_tR^8$;

при этом заместители в Q, если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q^a , при том, что каждый Q^a независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, алкоксиалкил, оксо, гидроксил или алкокси;

каждый R^4 представляет собой алкилен, алкенилен или непосредственную связь;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гидроксилалкил, алкоксиалкил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил или гетероциклилалкил, причем алкильные, галогеналкильные, гидроксилалкильные, алкоксиалкильные, циклоалкильные, арильные, гетероалкильные, гетероциклильные или гетероциклилалкильные группы в R^5 представляют собой, каждая, независимо необязательно замещенные 1-3 группы Q^1 , при этом каждый Q^1 независимо представляет собой алкил, галогеналкил или галоген;

R^6 и R^7 выбраны из приведенных ниже:

i) R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или алкил или

ii) R^6 и R^7 вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 5- или 6-членное гетероциклильное или гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или двумя галогенами, алкилом или галогеналкилом;

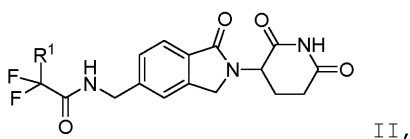
R^8 представляет собой алкил, галогеналкил или гидроксилалкил;

R^9 представляет собой алкил или арил;

J представляет собой O или S и

t равен 1 или 2.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагаются соединения формулы II



II,

или их энантиомер, или смесь их энантиомеров, или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфная форма,

где R^1 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероцикл;

где заместители в R^1 , если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q, причем каждый Q независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, гидроксил, алкокси, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный арил, R^4OR^5 , $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ или $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$;

J представляет собой O или S;

каждый R^4 представляет собой алкилен, алкенилен или непосредственную связь;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил или гидроксилалкил и

R^6 и R^7 выбраны из приведенных ниже:

i) R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или алкил или

ii) R^6 и R^7 вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или двумя галогенами, алкилом или галогеналкилом.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается соединение формулы II, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается энантиомер соединения формулы II, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается смесь энантиомеров соединения формулы II, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается фармацевтически приемлемая соль соединения формулы II, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается сольват соединения формулы II, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается гидрат соединения формулы II, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается клатрат соединения формулы II, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается сокристалл соединения формулы II, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается полиморфная форма соединения формулы II, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения соединения имеют формулу I или формулу II, в которых R^1 представляет собой необязательно замещенный арил;

где заместители в R^1 , если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q, причем каждый Q независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, гидроксил, алкокси, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный арил, R^4OR^5 , $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ или $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$;

каждый R^4 представляет собой алкилен, алкенилен или непосредственную связь;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил или гидроксилалкил и

R^6 и R^7 выбраны из приведенных ниже:

i) R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или алкил или

ii) R^6 и R^7 вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или двумя галогенами, алкилом или галогеналкилом.

В одном варианте реализации изобретения соединения имеют формулу I или формулу II, в которых R^1 представляет собой необязательно замещенный арил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный гетероарил, причем заместители в R^1 , если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q, при том, что каждый Q независимо представляет собой галоген, алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, $-R^4OR^5$ или $-R^4N(R^6)(R^7)$; каждый R^4 независимо представляет собой непосредственную связь или алкилен; каждый R^5 независимо представляет собой водород, галоген, алкил, алкокси, галогеналкокси или галогеналкил; и

R^6 и R^7 выбраны из приведенных ниже:

- i) R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или алкил или
- ii) R^6 и R^7 вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или двумя галогенами, алкилом или галогеналкилом.

В одном варианте реализации изобретения соединения имеют формулу I или формулу II, в которых R^1 представляет собой необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный циклогексил, необязательно замещенный пиперидинил или необязательно замещенный пиридил, где заместители в R^1 , если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q, причем каждый Q независимо представляет собой галоген, алкил, R^4OR^5 или $-R^4N(R^6)(R^7)$; каждый R^4 независимо представляет собой непосредственную связь или алкилен; каждый R^5 независимо представляет собой водород, галоген, алкил, алкокси, галогеналкокси или галогеналкил и R^6 и R^7 выбраны из приведенных ниже:

- i) R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или алкил или
- ii) R^6 и R^7 вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо.

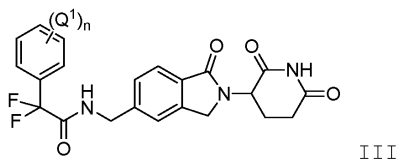
В одном варианте реализации изобретения соединения имеют формулу I или формулу II, в которых R^1 представляет собой необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный циклогексил, необязательно замещенный пиперидинил или необязательно замещенный пиридил, причем заместители в R^1 , если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q, причем каждый Q независимо представляет собой хлор, бром, фтор, метил, изопропил, трет-бутил, трифторметил, метокси, этокси, изопропилокси, метоксиэтокси, изопропилоксиэтокси, трифторметокси, метиламино, диметиламино или пиперидинил.

В одном варианте реализации изобретения соединения имеют формулу I или формулу II, в которых R^1 представляет собой необязательно замещенный арил, где заместители в R^1 , если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q, причем каждый Q независимо представляет собой галоген, алкил, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$ или $R^4OR^4C(O)N(R^6)(R^7)$; каждый R^4 независимо представляет собой непосредственную связь или алкилен; каждый R^5 независимо представляет собой водород, галоген, алкил или галогеналкил и R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или алкил.

В одном варианте реализации изобретения соединения имеют формулу I или формулу II, в которых R^1 представляет собой необязательно замещенный арил, где заместители в R^1 , если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q, причем каждый Q независимо представляет собой фтор, хлор, метил, $-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$ или $R^4OR^4C(O)N(R^6)(R^7)$; каждый R^4 независимо представляет собой непосредственную связь или метилен; каждый R^5 независимо представляет собой водород, метил, этил или трифторметил и R^6 и R^7 представляют собой, каждый независимо, водород или метил.

В одном варианте реализации изобретения соединения имеют формулу I или формулу II, в которых R^1 представляет собой необязательно замещенный фенил, где заместители в R^1 , если присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q, причем каждый Q независимо представляет собой фтор, хлор, метил, трет-бутил, $-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$ или $R^4OR^4C(O)N(R^6)(R^7)$; каждый R^4 независимо представляет собой непосредственную связь или метилен; каждый R^5 независимо представляет собой водород, метил, этил или трифторметил и R^6 и R^7 представляют собой, каждый независимо, водород или метил.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагаются соединения формулы III



или их энантиомер, или смесь их энантиомеров, или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфная форма,

где каждый Q^1 независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, алкоксиалкил, гидроксил, алкокси, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный арил, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ или $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$;

J представляет собой O или S;

каждый R^4 представляет собой алкилен, алкенилен или непосредственную связь;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, алкил, галоген, алкокси, галогеналкил или гидроксилалкил;

R^6 и R^7 выбраны из приведенных ниже:

- i) R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или алкил или
- ii) R^6 и R^7 вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или двумя галогенами, алкилом или галогеналкилом; и

n равен 0-3.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается соединение формулы III, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается энантиомер соединения формулы III, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается смесь энантиомеров соединения формулы III, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается фармацевтически приемлемая соль соединения формулы III, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается сольват соединения формулы III, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается гидрат соединения формулы III, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается клатрат соединения формулы III, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается сокристалл соединения формулы III, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается полиморфная форма соединения формулы III, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагаются соединения формулы III или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфная форма,

где каждый Q^1 независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, гидроксил, алкокси, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный арил, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$;

каждый R^4 представляет собой алкилен, алкенилен или непосредственную связь;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил или гидроксилалкил;

R^6 и R^7 выбраны из приведенных ниже:

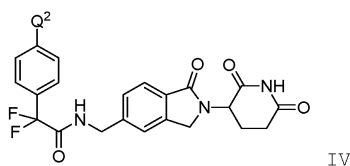
i) R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или алкил или

ii) R^6 и R^7 , взятые вместе с атомом азота по которому они замещены, образуют 5- или 6-членный гетероцикл и

n равен 0-3.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагаются соединения формулы III, где каждый Q^1 независимо представляет собой водород, Br, Cl, F, метил, изопропил, т-бутил, изопропил, циклопропил, $-CF_3$, OH, $-SCH_3$, SCF_3 , $-C(CH_3)_2F$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2CF_3$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-O(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$, $-NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2$ -морфолинил, пиперидил, морфолинил, $-CH_2$ -морфолинил, $-O(CH_2)_2$ -4,4-дифтор-1-пиперидил или п-фторфенил.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагаются соединения формулы IV



или их энантиомер, или смесь их энантиомеров, или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфная форма,

где Q^2 представляет собой водород, алкил, галоген, галогеналкил, гидроксил, алкокси, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный арил, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ или $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$;

J представляет собой O или S;

каждый R^4 представляет собой алкилен, алкенилен или непосредственную связь;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил или гидроксилалкил и

R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или алкил.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается соединение формулы IV, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается энантиомер соединения формулы IV, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается смесь энантиомеров соединения формулы IV, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается фармацевтически

приемлемая соль соединения формулы IV, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается сольват соединения формулы IV, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается гидрат соединения формулы IV, в которой заместители соответствуют описанным выше.

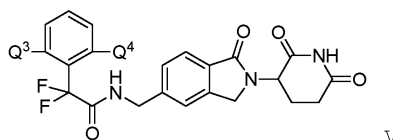
В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается клатрат соединения формулы IV, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается сокристалл соединения формулы IV, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается полиморфная форма соединения формулы IV, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагаются соединения формулы IV, где Q^2 представляет собой водород, галоген, алкил, необязательно замещенный арил, $-R^4OR^5$ или $-R^4N(R^6)(R^7)$; R^4 независимо представляет собой непосредственную связь или алкилен; R^5 представляет собой водород, алкил или галогеналкил и R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения Q^2 представляет собой водород, Br, Cl, F, метил, изопропил, т-бутил, изопропил, $-OCH_3$, $-SCH_3$, $-C(CH_3)_2F$, $-OCH(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$ или п-фторфенил.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагаются соединения формулы V



или их энантиомер, или смесь их энантиомеров, или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфная форма,

где Q^3 и Q^4 , каждый независимо, представляют собой водород, алкил, галоген, галогеналкил, гидроксил, алкокси, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ или $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$;

J представляет собой O или S;

каждый R^4 представляет собой алкилен, алкенилен или непосредственную связь;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гидроксиалкил или алкоксиалкил и

R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или алкил.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается соединение формулы V, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается энантиомер соединения формулы V, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается смесь энантиомеров соединения формулы V, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается фармацевтически приемлемая соль соединения формулы V, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается сольват соединения формулы V, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается гидрат соединения формулы V, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается клатрат соединения формулы V, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается сокристалл соединения формулы V, в которой заместители соответствуют описанным выше.

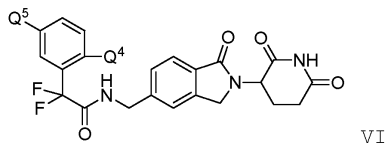
В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается полиморфная форма соединения формулы V, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагаются соединения формулы V, где Q^4 и Q^3 , каждый независимо, представляют собой водород, галоген, алкил, алкоксиалкил, $-R^4OR^5$ или $-R^4N(R^6)(R^7)$; R^4 представляет собой непосредственную связь или алкилен; и R^5 представляет собой водород, алкил или галогеналкил; и R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или алкил. В некоторых таких вариантах реализации изобретения Q^4 и Q^3 , каждая независимо, представляют собой водород, F, метил, $-CF_3$, OH, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2CF_3$ или $-NHCH_3$.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагаются соединения формулы V, где Q^4 представляет собой водород, Q^3 представляет собой водород, галоген, алкил, алкоксиалкил, $-R^4N(R^6)(R^7)$ или $-R^4OR^5$; R^4 представляет собой непосредственную связь или алкилен; R^5 представ-

ляет собой водород, алкил или галогеналкил и R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или алкил.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагаются соединения формулы VI



VI

или их энантиомер, или смесь их энантиомеров, или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфная форма,

где Q^4 и Q^5 , каждый независимо, представляют собой водород, алкил, галоген, галогеналкил, гидроксил, алкокси, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ или $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$;

J представляет собой O или S;

каждый R^4 представляет собой алкилен, алкенилен или непосредственную связь;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, алкоксиалкил или гидроксиалкил и

R^6 и R^7 выбраны из приведенных ниже:

i) R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или алкил или

ii) R^6 и R^7 вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или двумя галогенами, алкилом или галогеналкилом.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается соединение формулы VI, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается энантиомер соединения формулы VI, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается смесь энантиомеров соединения формулы VI, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается фармацевтически приемлемая соль соединения формулы VI, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается сольват соединения формулы VI, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается гидрат соединения формулы VI, в которой заместители соответствуют описанным выше.

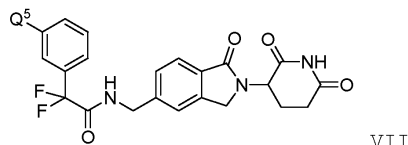
В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается клатрат соединения формулы VI, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается сокристалл соединения формулы VI, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается полиморфная форма соединения формулы VI, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагаются соединения формулы VI, где Q^4 и Q^5 , каждый независимо, представляют собой водород, галоген, алкил, алкоксиалкил, $-R^4N(R^6)(R^7)$ или $-R^4OR^5$; R^4 представляет собой непосредственную связь или алкилен; R^5 представляет собой водород, алкил или галогеналкил и R^6 и R^7 вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 6-членный гетероцикл. В некоторых таких вариантах реализации изобретения Q^4 и Q^5 , каждый независимо, представляют собой водород, F, Cl, OH, метил, $-CF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-O(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$, $O(CH_2)_2$ -морфолинил, пиперидил, морфолинил, $-CH_2$ -морфолинил или $-O(CH_2)_2$ -4,4-дифтор-1-пиперидил.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагаются соединения формулы VII



VII

или их энантиомер, или смесь их энантиомеров, или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфная форма,

где Q^5 представляет собой водород, алкил, галоген, галогеналкил, гидроксил, алкокси, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ или $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$;

J представляет собой O или S;

каждый R^4 представляет собой алкилен, алкенилен или непосредственную связь;
каждый R^5 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, алкоксиалкил или гидроксиалкил и

R^6 и R^7 выбраны из приведенных ниже:

- i) R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или алкил или
- ii) R^6 и R^7 вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое или гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или двумя галогенами, алкилом или галогеналкилом.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается соединение формулы VII, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается энантиомер соединения формулы VII, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается смесь энантиомеров соединения формулы VII, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается фармацевтически приемлемая соль соединения формулы VII, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается сольват соединения формулы VII, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается гидрат соединения формулы VII, в которой заместители соответствуют описанным выше.

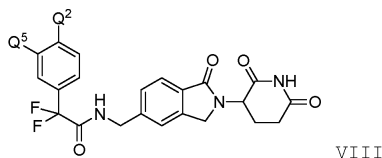
В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается клатрат соединения формулы VII, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается сокристалл соединения формулы VII, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается полиморфная форма соединения формулы VII, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагаются соединения формулы VII, где Q^5 представляет собой водород, галоген, алкил, алкоксиалкил, $R^4N(R^6)(R^7)$ или $-R^4OR^5$; R^4 представляет собой непосредственную связь или алкилен; и R^5 представляет собой водород, алкил или галогеналкил; и R^6 и R^7 вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 6-членный гетероцикл. В некоторых таких вариантах реализации изобретения Q^5 представляет собой водород, F, Cl, метил, пиперидил, морфолинил, $-CH_2$ -морфолинил, $-N(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-O(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$, или $-O(CH_2)_2$ -4,4-дифтор-1-пиперидил.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагаются соединения формулы VIII



VIII

или их энантиомер, или смесь их энантиомеров, или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфная форма,

где Q^2 и Q^5 , каждый независимо, представляют собой водород, алкил, галоген, галогеналкил, гидроксил, алкокси, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный арил, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ или $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$;

J представляет собой O или S;

каждый R^4 представляет собой алкилен, алкенилен или непосредственную связь;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил или гидроксилалкил и

R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или алкил или R^6 и R^7 вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 6-членный гетероцикл.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается соединение формулы VIII, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается энантиомер соединения формулы VIII, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается смесь энантиомеров соединения формулы VIII, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается фармацевтически приемлемая соль соединения формулы VIII, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается сольват соединения формулы VIII, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается гидрат соединения формулы VIII, в которой заместители соответствуют описанным выше.

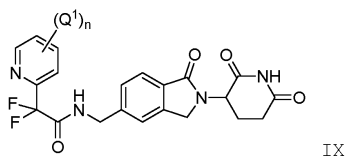
В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается клатрат соединения формулы VIII, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается сокристалл соединения формулы VIII, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается полиморфная форма соединения формулы VIII, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагаются соединения формулы VIII, где Q^2 и Q^5 , каждый независимо, представляют собой водород, галоген, алкил, алкоксиалкил, необязательно замещенный арил или $-R^4OR^5$; R^4 представляет собой непосредственную связь или алкилен; и R^5 представляет собой водород, алкил или галогеналкил. В некоторых таких вариантах реализации изобретения Q^2 и Q^5 , каждый независимо, представляют собой водород, F, Br, Cl, метил, изопропил, т-бутил, $-C(CH_3)_2F$, п-фторфенил, циклопропил, $-N(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $O(CH_2)_2OCH_3$, $-O(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-O(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$, $-OCF_3$, $-O(CH_2)_2-4$, 4-дифтор-1-пиперидил, $-SCF_3$, морфолинил, пиперидил или CH_2 -морфолинил.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагаются соединения формулы IX



или их энантиомер, или смесь их энантиомеров, или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфная форма,

где каждый Q^1 независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, алкоксиалкил, гидроксил, алкокси, необязательно замещенный циклоалкил; необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный гетероцикл, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ или $R^4S(O)_nR^8$;

J представляет собой O или S;

каждый R^4 представляет собой алкилен, алкенилен или непосредственную связь;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, оксо, алкил, галогеналкил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероцикл или гетероциклиалкил, где алкильные, галогеналкильные, гидроксиалкильные, алкоксиалкильные, циклоалкильные, арильные, гетероалкильные, гетероциклильные или гетероциклиалкильные группы в R^5 представляют собой, каждая, независимо необязательно замещенные 1-3 группы Q^1 , выбранные из алкила, галогеналкила или галогена;

R^6 и R^7 , каждый независимо, представляет собой водород или алкил;

R^8 представляет собой алкил, галогеналкил или гидроксиалкил;

R^9 представляет собой алкил или арил;

J представляет собой O или S;

t равен 1 или 2 и

n равен 0-3.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается соединение формулы IX, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается энантиомер соединения формулы IX, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается смесь энантиомеров соединения формулы IX, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается фармацевтически приемлемая соль соединения формулы IX, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается сольват соединения формулы IX, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается гидрат соединения формулы IX, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается клатрат соединения формулы IX, в которой заместители соответствуют описанным выше.

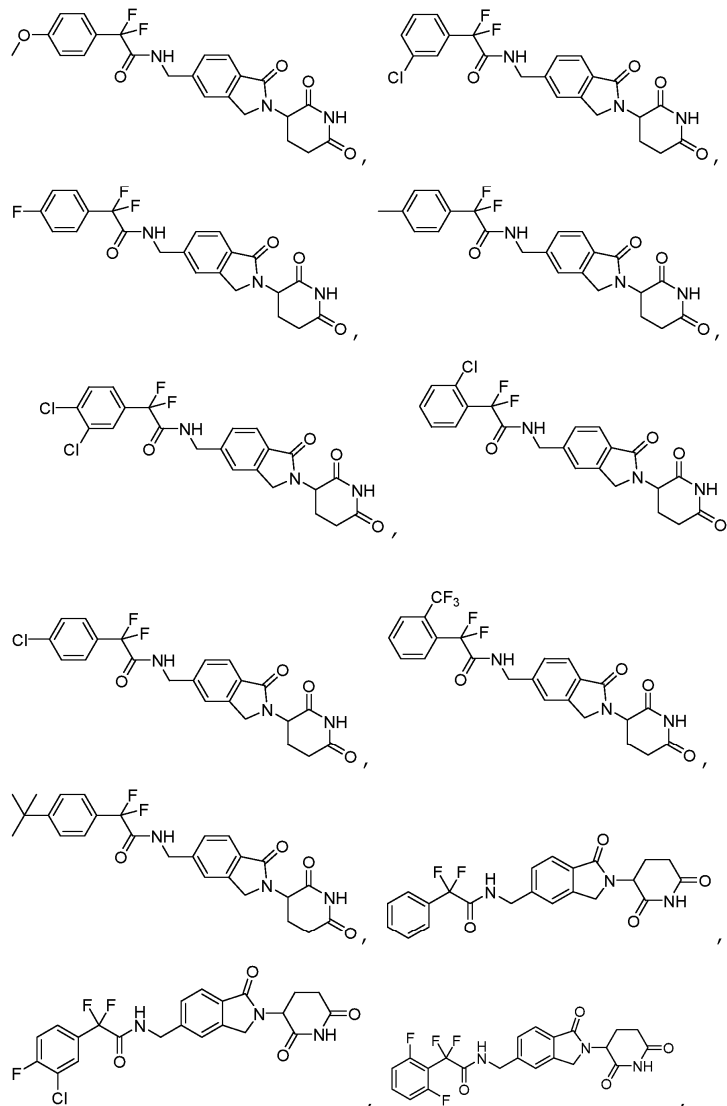
В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается сокристалл соединения формулы IX, в которой заместители соответствуют описанным выше.

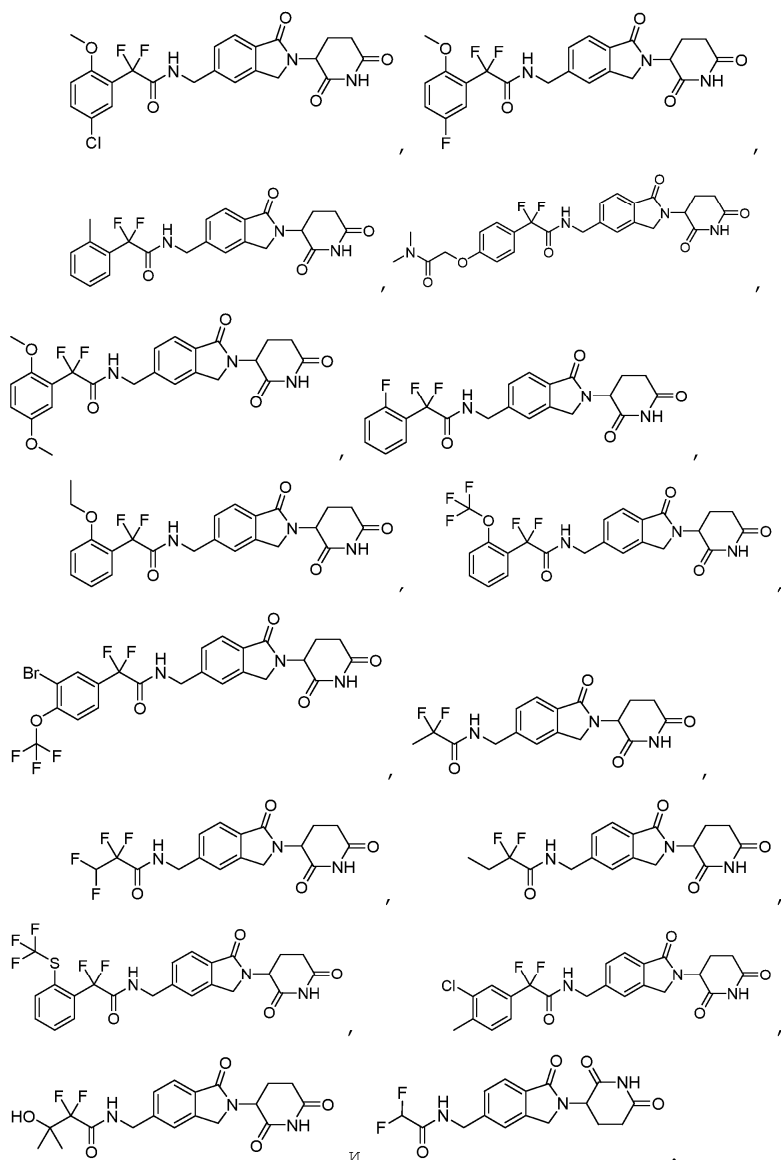
В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается полиморфная форма соединения формулы IX, в которой заместители соответствуют описанным выше.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагаются соединения формулы IX, где каждый Q^1 независимо представляет собой водород, галоген, алкил, галогеналкил, алкоксиалкил или галогеналкоксиалкил. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый Q^1 независимо представляет собой фтор, хлор, бром, метил, изопропил, т-бутил, $-CF_3$, $-O-CH_2CH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$ или

циклопропил.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается соединение, выбранное из группы, состоящей из





В одном варианте реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение представляет собой соединение из табл. 1.

Также в настоящем документе предложены изотопно-обогащенные аналоги предложенных в настоящем документе соединений. Ранее было показано, что изотопное обогащение (например, дейтерирование) лекарственных препаратов ведет к улучшению фармакинетики ("PK"), фармакодинамики ("PD") и токсикологических профилей некоторых классов лекарств; см., например, Lijinsky et al., Food Cosmet. Toxicol., 20: 393 (1982); Lijinsky et al., J. Nat. Cancer Inst., 69: 1127 (1982); Mangold et al., Mutation Res. 308: 33 (1994); Gordon et al., Drug Metab. Dispos., 15: 589 (1987); Zello et al., Metabolism, 43: 487 (1994); Gately et al., J. Nucl. Med., 27: 388 (1986); Wade D., Chem. Biol. Interact. 117:191 (1999).

Не будучи ограничено какой-либо конкретной теорией, изотопное обогащение лекарства может быть применено, например, для (1) уменьшения или выведения нежелаемых метаболитов, (2) повышения времени полувыведения исходного лекарственного средства, (3) понижения числа доз, требуемых для достижения желаемого эффекта, (4) понижения количества дозы, необходимой для достижения желаемого эффекта, (5) повышения образования активных метаболитов, если какие-либо образуются, и/или (6) понижения образования вредных метаболитов в специфических тканях и/или создания более эффективного лекарства и/или более безопасных лекарств для комбинированной терапии, применяется ли комбинированная терапия преднамеренно или нет.

Обычно замена атома на один из его изотопов приведет к изменению скорости химической реакции. Данное явление известно в качестве кинетического изотопного эффекта ("КИЭ"). Например, если в химической реакции С-Н связь разрывается во время определяющей скорость реакции стадии (т.е. стадии с наивысшей энергией переходного состояния), замещения водорода на дейтерий обусловит понижение скорости реакции и процесс замедлится. Указанное явление известно в качестве дейтериевого кинетического изотопного эффекта ("DKIE") (см., например, Foster et al., Adv. Drug Res., т. 14, с. 1-36 (1985); Kushner et al., Can. J. Physiol. Pharmacol., т. 77, с. 79-88 (1999)).

Абсолютная величина DKIE может быть выражена в виде соотношения между скоростями любой взятой реакции, в которой разрывается С-Н связь, и аналогичной реакцией, в которой водород замещен дейтерием. DKIE может находиться в пределах от около 1 (нет изотопного эффекта) до очень больших чисел, таких как 50 или более, означающих, что реакция может быть в пятьдесят или более раз замедлена, когда водород замещен дейтерием. Не будучи ограничены какой-либо конкретной теорией, высокие значения DKIE могут быть отчасти обусловлены явлением, известным как туннелирование, которое является следствием принципа неопределенности. Туннелирование приписывается малой массе атома водорода и происходит, поскольку переходные состояния, включающие протон, могут иногда образовываться при отсутствии требуемой энергии активации. Поскольку дейтерий имеет большую массу, чем водород, то статистически он имеет более низкую вероятность испытывать это явление.

Тритий ("Т") представляет собой радиоактивный изотоп водорода, применяемый в исследованиях, термоядерных реакторах, генераторах нейтронов и радиофармацевтических соединениях. Тритий представляет собой атом водорода, который имеет 2 нейтрона в ядре и имеет атомную массу близкую к 3. Он встречается в окружающей среде в очень низких концентрациях, в большинстве случаев обычно находится в виде Т₂О. Тритий медленно распадается (время полураспада=12,3 лет) и излучает низкоэнергетические бета-частицы, которые не могут проникать через наружный слой кожи человека. Внутреннее облучение представляет собой главную опасность, связанную с указанным изотопом, при этом он должен быть употреблен в больших количествах для того, чтобы приносить значительный риск для здоровья. По сравнению с дейтерием, меньшее количество трития должно быть принято внутрь до того как оно достигнет опасного уровня. Замещение водорода тритием ("Т") приводит к еще более сильной связи, чем с дейтерием, и численно дает большие изотопные эффекты.

Аналогично, замещение изотопами других элементов, включающими, но не ограничивающимися ими, ¹³С или ¹⁴С для углерода, ³³S, ³⁴S, или ³⁶S для серы, ¹⁵N для азота и ¹⁷О или ¹⁸О для кислорода будет приводить к аналогичным изотопным эффектам.

Животный организм экспрессирует разнообразные ферменты для выведения чужеродных веществ из его циркуляционной системы, таких как терапевтические средства. Примеры таких ферментов включают цитохромы Р450 ("CYP"), эстеразы, протеазы, редуктазы, дегидрогеназы и моноаминоксидазы, для реакции с или для превращения указанных веществ в более полярные промежуточные соединения или метаболиты для выведения с мочой. Некоторые из наиболее часто встречающихся метаболических реакций фармацевтических соединений включают окисление углерод-водородной связи (С-Н) как до углерод-кислородной связи (С-О), так и углерод-углеродной пи-связи (С-С). Полученные метаболиты могут быть устойчивыми или неустойчивыми в физиологических условиях и, по отношению к исходным соединениям, могут обладать существенно отличающейся фармакокинетикой, фармакодинамикой и профилями острой и долговременной токсичности. Для большинства лекарств, такие окисления являются быстрыми. В результате указанные лекарства обычно требуют многократного введения или высоких суточных доз.

Изотопное обогащение по некоторым позициям предложенного в настоящем документе соединения может приводить к образованию обнаруживаемого КИЕ, который влияет на фармакокинетический, фармакологический и/или токсикологический профили предложенного в настоящем документе соединения, по сравнению с аналогичным соединением, имеющим природный изотопный состав. В одном варианте реализации изобретения, обогащение дейтерием выполняют на месте расщепления С-Н связи во время метаболизма.

С. Способы лечения и предотвращения.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается способ лечения и предотвращения рака, включающий введение пациенту предложенного в настоящем документе соединения, например соединения формулы I, или его энантиомера, или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфной формы.

В другом варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается способ оказания помощи при раке, включающий введение пациенту предложенного в настоящем документе соединения, например соединения формулы I или его энантиомера, или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфной формы.

Также в настоящем документе предложены способы лечения пациентов, которых ранее лечили от рака, но которые не дали ответа на стандартные терапии, так же, как и тех, которых ранее не лечили. Данное изобретение также охватывает способы лечения пациентов независимо от их возраста, хотя некоторые заболевания или нарушения более часто встречаются в определенных возрастных группах. Данное изобретение дополнительно охватывает способы лечения пациентов, перенесших операцию в попытке вылечить рассматриваемое заболевание или патологическое состояние, так же, как и те, которым операцию не проводили. Поскольку больные раком имеют гетерогенные клинические признаки и различающиеся клинические результаты, даваемое пациенту лечение может различаться в зависимости от его/ее прогноза. Квалифицированный врач сможет легко определить без лишних исследований конкретные вторые лекарственные средства, типы операции и типы стандартной немедикаментозной терапии, которые могут быть эффективно применены для лечения индивидуального пациента больного раком.

В контексте данного документа термин "рак" включает, но не ограничивается ими, солидные опухоли и опухоли кроветворной ткани. Термин "рак" относится к заболеванию кожной ткани, органов, крови и сосудов, включающих, но не ограничивающихся ими, раки мочевого пузыря, кости, крови, мозга, груди, шейки матки, грудной клетки, толстой кишки, эндометрия, пищевода, глаза, головы, почки, печени, лимфоузлов, легкого, рта, шеи, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, прямой кишки, желудка, яичка, горла и матки. Конкретные виды включают, но не ограничиваются ими, запущенную опухоль, амилоидоз, нейробластому, менингиому, гемангиоперицитому, множественные метастазы в мозгу, мультиформные глиобластомы, глиобластому, глиому ствола головного мозга, злокачественную опухоль головного мозга с плохим прогнозом, злокачественную глиому, рецидивирующую злокачественную глиому, атипическую астроцитому, анапластическую олигодендроглиому, нейроэндокринную опухоль, аденокарциному прямой кишки, рак ободочной и прямой кишки стадии C и D по Дьюксу, неоперабельную карциному толстой и прямой кишки, метастатическую злокачественную гепатому, саркому Капоши, каротипный острый миелоидный лейкоз, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, В-клеточную лимфому кожи, диффузную В-крупноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому незначительной степени, злокачественную меланому, злокачественную мезотелиому, синдром злокачественного плеврального выпота при мезотелиоме, перитонеальную карциному, папиллярную серозную карциному, гинекологическую саркому, саркому мягких тканей, склеродермию, кожный васкулит, гангренозный гистиоцитоз, лейомиосаркому, фибродисплазию оссифицирующую прогрессирующую, не поддающийся лечению гормонами рак предстательной железы, иссеченную саркому мягких тканей высокой степени риска, неоперабельную злокачественную гепатому, макроглобулинемию Вальденстрема, вялотекущую миелому, медленно растущую миелому, рак фаллопиевой трубы, андроген независимый рак предстательной железы, андроген зависимый нематастатический рак предстательной железы IV-степени, гормонально нечувствительный рак предстательной железы, нечувствительный к химиотерапии рак предстательной железы, папиллярный рак щитовидной железы, фолликулярный рак щитовидной железы, медуллярную карциному щитовидной железы и лейомиому. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой солидную опухоль. В некоторых вариантах реализации изобретения солидная опухоль представляет собой метастатическую опухоль. В некоторых вариантах реализации изобретения солидная опухоль представляет собой резистентную к лекарственным средствам опухоль. В некоторых вариантах реализации изобретения солидная опухоль представляет собой злокачественную гепатому, рак предстательной железы, рак яичников или глиобластому.

В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой опухоль кроветворной ткани. В некоторых вариантах реализации изобретения опухоль кроветворной ткани представляет собой метастатическую опухоль. В некоторых вариантах реализации изобретения опухоль кроветворной ткани представляет собой резистентную к лекарственным средствам опухоль. В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой лейкомию.

В одном варианте реализации изобретения предложенные в настоящем документе способы охватывают лечение, предотвращение или оказание помощи при различных видах лейкоми, таких как хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), хроническая миелоцитарная лейкомия (ХМЛ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) и острая гранулоцитарная лейкомия (ОМЛ), путем введения терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его энантиомера, или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфной формы.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенные в настоящем документе способы охватывают лечение, предотвращение или оказание помощи при остром лейкозе у субъекта. В некоторых вариантах реализации изобретения острый лейкоз представляет собой острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), который включает, но не ограничивается ими, недифференцированный ОМЛ (M0), миелобластный лейкоз (M1), миелобластный лейкоз (M2), промиелоцитарный лейкоз (M3 или M3 вариант [M3V]), миеломоноцитарный лейкоз (M4 или M4 вариант с эозинофилией [M4E]), моноцитарный лейкоз (M5), эритролейкоз (M6) и мегакариобластный лейкоз (M7). В одном варианте реализации изобретения острый миелоидный лейкоз представляет собой недифференцированный ОМЛ (M0). В одном варианте реализации изобретения острый миелоидный лейкоз представляет собой миелобластный лейкоз (M1). В одном варианте реализации изобретения острый миелоидный лейкоз представляет собой миелобластный лейкоз (M2). В одном варианте реализации изобретения острый миелоидный лейкоз представляет собой промиелоцитарный лейкоз (M3 или M3 вариант [M3V]). В одном варианте реализации изобретения острый миелоидный лейкоз представляет собой миеломоноцитарный лейкоз (M4 или M4 вариант с эозинофилией [M4E]). В одном варианте реализации изобретения острый миелоидный лейкоз представляет собой моноцитарный лейкоз (M5). В одном варианте реализации изобретения острый миелоидный лейкоз представляет собой эритролейкоз (M6). В одном варианте реализации изобретения острый миелоидный лейкоз представляет собой мегакариобластный лейкоз (M7). Поэтому способы лечения, предотвращения или оказании помощи при остром миелоидном лейкозе у субъекта включают этап введения субъекту количества предложенного в настоящем документе соединения или его энантиомера, или смеси его энантиомеров.

ров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфной формы, эффективного для лечения, предотвращения или оказания помощи при остром миелоидном лейкозе индивидуально или в комбинации. В некоторых вариантах реализации изобретения способы охватывают этап введения субъекту предложенного в настоящем документе соединения или его энантиомера, или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму в комбинации со вторым активным агентом в количестве, эффективном для лечения, предотвращения или оказания помощи при остром миелоидном лейкозе.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенные в настоящем документе способы охватывают лечение, предотвращение или оказание помощи при остром лимфоцитарном лейкозе (ОЛЛ) у субъекта. В некоторых вариантах реализации изобретения острый лимфоцитарный лейкоз включает лейкемию, которая происходит в бластных клетках костного мозга (В-клетки), тимусе (Т-клетки) и лимфоузлах. Острый лимфоцитарный лейкоз может быть классифицирован согласно Франко-Американо-Британской (FAB) классификации лейкозов, как L1 - зрелые лимфобласты (Т-клетки или пре-В-клетки), L2 - незрелые и плейоморфные (разнообразной формы) лимфобласты (Т-клетки или пре-В-клетки) и L3 - лимфобласты (В-клетки; клетки Беркитта). В одном варианте реализации изобретения острый лимфоцитарный лейкоз происходит в бластных клетках костного мозга (В-клетки). В одном варианте реализации изобретения острый лимфоцитарный лейкоз происходит в тимусе (Т-клетки). В одном варианте реализации изобретения острый лимфоцитарный лейкоз происходит в лимфоузлах. В одном варианте реализации изобретения острый лимфоцитарный лейкоз представляет собой L1-тип, классифицированный по наличию зрелых лимфобластов (Т-клеток или пре-В-клеток). В одном варианте реализации изобретения острый лимфоцитарный лейкоз представляет собой L2 - тип, классифицированный по наличию незрелых или плейоморфных (разнообразной формы) лимфобластов (Т-клеток или пре-В-клеток). В одном варианте реализации изобретения острый лимфоцитарный лейкоз представляет собой L3-тип, классифицированный по наличию лимфобластов (В-клеток; клеток Беркитта). В некоторых вариантах реализации изобретения острый лимфоцитарный лейкоз представляет собой Т-клеточный лейкоз. В одном варианте реализации изобретения Т-клеточный лейкоз представляет собой периферический Т-клеточный лейкоз. В другом варианте реализации изобретения Т-клеточный лейкоз представляет собой Т-клеточный лимфобластный лейкоз. В другом варианте реализации изобретения Т-клеточный лейкоз представляет собой кожный Т-клеточный лейкоз. В другом варианте реализации изобретения Т-клеточный лейкоз представляет собой Т-клеточный лейкоз взрослых. Поэтому способы лечения, предотвращения или оказания помощи при остром лимфоцитарном лейкозе у субъекта включают этап введения субъекту количества предложенного в настоящем документе соединения или его энантиомера, или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфной формы, эффективных для лечения, предотвращения или оказания помощи при остром лимфоцитарном лейкозе, индивидуально или в комбинации со вторым активным агентом. В некоторых вариантах реализации изобретения способы включают этап введения субъекту предложенного в настоящем документе соединения или его энантиомера, или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфной формы в комбинации со вторым активным агентом в количествах эффективных для лечения, предотвращения или оказания помощи при остром лимфоцитарном лейкозе.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенные в настоящем документе способы охватывают лечение, предотвращение или оказание помощи при хроническом миелолейкозе (ХМЛ) у субъекта. Способы включают этап введения субъекту количества предложенного в настоящем документе соединения или энантиомера, или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфной формы, эффективных для лечения, предотвращения или оказания помощи при хроническом миелолейкозе. В некоторых вариантах реализации изобретения способы включают этап введения субъекту предложенного в настоящем документе соединения или его энантиомера, или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или полиморфной формы в комбинации со вторым активным агентом в количествах эффективных для лечения, предотвращения или оказания помощи при хроническом миелолейкозе.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенные в настоящем документе способы охватывают лечение, предотвращение или оказание помощи при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) у субъекта. Способы включают этап введения субъекту в количестве предложенного в настоящем документе соединения или его энантиомера, или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата сокристалла, клатрата или полиморфной формы, эффективном для лечения, предотвращения или оказания помощи при хроническом лимфолейкозе. В некоторых вариантах реализации изобретения способы включают этап введения субъекту предложенного в настоящем документе соединения или энантиомера, или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфной формы в комбинации со вторым активным агентом, в количествах эффективных для лечения, предотвращения или оказания помощи при хроническом лимфолейкозе.

В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предложены способы лечения, предотвращения или оказания помощи при заболевании у пациентов с нарушением почечной функции. В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предложен способ лечения, предотвращения и/или оказания помощи при раке у пациентов с нарушением почечной функции. В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предложены способы обеспечения коррекции дозы для пациентов с нарушением почечной функции обусловленной, но не ограничивающейся ими, заболеванием, старением или другими факторами пациента.

В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предлагаются способы лечения, предотвращения и/или оказания помощи при лимфоме, включая неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предложены способы лечения или оказания помощи при неходжкинской лимфоме (НХЛ), включающей, но не ограничивающейся ею, диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ), используя прогностические факторы.

В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предлагаются способы лечения, предотвращения и/или оказания помощи при множественной миеломе, которая включает рецидивирующую/не поддающуюся лечению множественную миелому у пациентов с нарушением почечной функции или ее симптоме, включающей введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его энантиомера, или смеси его энантиомеров, или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, стереоизомера, смеси его таутомеров или рацемической смеси, пациенту, имеющему рецидивирующую /не поддающуюся лечению множественную миелому с нарушением почечной функции.

В некоторых вариантах реализации изобретения терапевтически или профилактически эффективное количество соединения равно от около 0,005 до около 1000 мг в сутки, от около 0,01 до около 500 мг в сутки, от около 0,01 до около 250 мг в сутки, от около 0,01 до около 100 мг в сутки, от около 0,1 до около 100 мг в сутки, от около 0,5 до около 100 мг в сутки, от около 1 до около 100 мг в сутки, от около 0,01 до около 50 мг в сутки, от около 0,1 до около 50 мг в сутки, от около 0,5 до около 50 мг в сутки, от около 1 до около 50 мг в сутки, от около 0,02 до около 25 мг в сутки, от около 0,05 до около 10 мг в сутки, от около 0,05 до около 5 мг в сутки, от около 0,1 до около 5 мг в сутки или от около 0,5 до около 5 мг в сутки.

В некоторых вариантах реализации изобретения терапевтически или профилактически эффективное количество равно около 0,1, около 0,2, около 0,5, около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9, около 10, около 15, около 20, около 25, около 30, около 40, около 45, около 50, около 60, около 70, около 80, около 90, около 100 или около 150 мг в сутки. В некоторых таких вариантах реализации изобретения терапевтически или профилактически эффективное количество равно около 2, около 3, около 4, около 5, около 6 или около 7 мг в сутки.

В одном варианте реализации изобретения рекомендованный диапазон суточной дозы соединения формулы I или его энантиомера, или смеси его энантиомеров, или его фарма, находится в диапазоне от около 0,5 мг до около 50 мг в сутки, предпочтительно даваемой в виде одноразовой дозы один раз в день или в виде разделенной общей дозы в течение дня. В некоторых вариантах реализации изобретения диапазоны доз находятся в пределах от около 1 мг до около 50 мг в сутки. В других вариантах реализации изобретения диапазоны доз находятся в пределах от около 0,5 до около 5 мг в сутки. Конкретные примеры суточных доз включают 0,1, 0,2, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50 мг в сутки.

В специфическом варианте реализации изобретения рекомендуемая начальная доза может быть равна 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25 или 50 мг в сутки. В другом варианте реализации изобретения рекомендуемая начальная доза может быть равна 0,5, 1, 2, 3, 4 или 5 мг в сутки. Доза может быть повышена до 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 и 50 мг/сут. В специфическом варианте реализации изобретения соединение могут вводить в количестве около 25 мг/сут для пациентов с лейкемией, включая ОМЛ. В конкретном варианте реализации изобретения соединение могут вводить в количестве около 10 мг/сут для пациентов с лейкемией, включая ОМЛ. В конкретном варианте реализации изобретения соединение могут вводить в количестве около 5 мг/сут для пациентов с лейкемией, включая ОМЛ. В конкретном варианте реализации изобретения соединение могут вводить в количестве около 4 мг/сут для пациентов с лейкемией, включая ОМЛ. В конкретном варианте реализации изобретения соединение могут вводить в количестве около 3 мг/сут для пациентов с лейкемией, включая ОМЛ.

В некоторых вариантах реализации изобретения терапевтически или профилактически эффективное количество равно от около 0,001 до около 100 мг/кг/сут, от около 0,01 до около 50 мг/кг/сут, от около 0,01 до около 25 мг/кг/сут, от около 0,01 до около 10 мг/кг/сут, от около 0,01 до около 9 мг/кг/сут, от около 0,01 до около 8 мг/кг/сут, от около 0,01 до около 7 мг/кг/сут, от около 0,01 до около 6 мг/кг/сут, от около 0,01 до около 5 мг/кг/сут, от около 0,01 до около 4 мг/кг/сут, от около 0,01 до около 3 мг/кг/сут, от около 0,01 до около 2 мг/кг/сут, от около 0,01 до около 1 мг/кг/сут или от около 0,01 до около 0,05 мг/кг/сут.

Введенная доза также может быть выражена в других единицах, чем мг/кг/сут. Например, дозы для парентерального введения могут быть выражены в виде мг/м²/сут. Средний специалист в данной области

техники может легко понять как пересчитать дозы из мг/кг/сут в мг/м²/сут к любому взятому росту или массе субъекта или того и другого (см. www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm). Например, доза 1 мг/кг/сут для человека весом 65 кг приблизительно равна 38 мг/м²/сут.

В некоторых вариантах реализации изобретения количество введенного соединения является достаточным для обеспечения концентрации соединения в плазме в равновесном состоянии, находящейся в диапазоне от около 0,001 до около 500 мкМ, от около 0,002 до около 200 мкМ, от около 0,005 до около 100 мкМ, от около 0,01 до около 50 мкМ, от около 1 до около 50 мкМ, от около 0,02 до около 25 мкМ, от около 0,05 до около 20 мкМ, от около 0,1 до около 20 мкМ, от около 0,5 до около 20 мкМ или от около 1 до около 20 мкМ.

В других вариантах реализации изобретения, количество введенного соединения является достаточным для обеспечения концентрации соединения в плазме в равновесном состоянии, находящейся в диапазоне от около 5 до около 100 нМ, от около 5 до около 50 нМ, от около 10 до около 100 нМ, от около 10 до около 50 нМ или от около 50 до около 100 нМ.

В контексте данного документа термин "концентрация в плазме в равновесном состоянии" представляет собой концентрацию, которая достигается через период после введения предложенного в настоящем документе соединения, например соединения формулы I, или его энантиомера, или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфной формы. Как только равновесное состояние достигнуто, на кривой зависимости концентрации соединения в плазме от времени наблюдаются минорные пики и впадины.

В некоторых вариантах реализации изобретения количество введенного соединения является достаточным для обеспечения максимальной концентрации в плазме (пиковая концентрация) соединения находится в диапазоне от около 0,001 до около 500 мкМ, от около 0,002 до около 200 мкМ, от около 0,005 до около 100 мкМ, от около 0,01 до около 50 мкМ, от около 1 до около 50 мкМ, от около 0,02 до около 25 мкМ, от около 0,05 до около 20 мкМ, от около 0,1 до около 20 мкМ, от около 0,5 до около 20 мкМ или от около 1 до около 20 мкМ.

В некоторых вариантах реализации изобретения количество введенного соединения является достаточным для обеспечения минимальной концентрации соединения в плазме (минимальная концентрация препарата), находящаяся в диапазоне от около 0,001 до около 500 мкМ, от около 0,002 до около 200 мкМ, от около 0,005 до около 100 мкМ, от около 0,01 до около 50 мкМ, от около 1 до около 50 мкМ, от около 0,01 до около 25 мкМ, от около 0,01 до около 20 мкМ, от около 0,02 до около 20 мкМ, от около 0,02 до около 20 мкМ или от около 0,01 до около 20 мкМ.

В некоторых вариантах реализации изобретения количество введенного соединения является достаточным для обеспечения площади под фармакокинетической кривой (AUC) соединения, находящейся в диапазоне от около 100 до около 100000 нг·ч/мл, от около 1000 до около 50000 нг·ч/мл, от около 5000 до около 25000 нг·ч/мл или от около 5000 до около 10000 нг·ч/мл.

В некоторых вариантах реализации изобретения пациенту, которого будут лечить одним из предложенных в настоящем документе способов, не проводили противоопухолевую терапию до введения соединения формулы I, или его энантиомера, или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации изобретения пациенту, которого будут лечить одним из предложенных в настоящем документе способов, не проводили противоопухолевую терапию до введения соединения формулы I, или его энантиомера, или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфной формы. В некоторых вариантах реализации изобретения у пациента, которого будут лечить одним из предложенных в настоящем документе способов, развилась резистентность к противоопухолевой терапии.

Предложенные в настоящем документе способы охватывают лечение пациента независимо от его возраста, хотя некоторые заболевания или нарушения более часто встречаются в определенных возрастных группах.

В зависимости от заболевания, которое будут лечить, и состояния субъекта, соединение формулы I, или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, кристалл или полиморфная форма, могут быть введены перорально, парентерально (например, внутримышечно, интраперитонеально, внутривенно, путем непрерывной внутривенной инфузии, путем интерстициальной инъекции или инфузии, с помощью подкожной инъекции или импланта), ингаляции, назально, вагинально, ректально, сублингвально или наружными (например, трансдермальным или местным) путями введения. Соединение формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров; или фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморфная форма, могут быть применены для приготовления препарата индивидуально или вместе, в подходящей готовой лекарственной форме с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, носителями, адъювантами и несущими средами, пригодными для каждого пути введения.

В одном варианте реализации изобретения соединение формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или по-

лиморфную форму вводят перорально. В другом варианте реализации изобретения соединение формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму вводят парентерально. В еще одном варианте реализации изобретения соединение формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму вводят внутривенно.

Соединение формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров; или фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморфная форма, может быть доставлена в виде однократной дозы, такой как, например, однократная болюсная инъекция или таблетки для перорального приема или драже; или во времени, такой как, например, непрерывное вливание во времени или разделенные болюсные дозы во времени. Соединение могут вводить повторно, если необходимо, например, до тех пор, пока пациент испытывает стабильное заболевание или ослабление симптомов, или до тех пор, пока пациент испытывает прогрессирование заболевания или неприемлемую токсичность. Например, стабильные заболевания для солидных опухолей обычно означают, что перпендикулярный диаметр подающихся измерению образований не превысил 25% или более с момента последнего измерения; Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines, Journal of the National Cancer Institute 92(3): 205-216 (2000). Стабильное заболевание или его недостаток определяется с помощью известных в данной области техники методов, таких как оценка симптомов пациента, медицинский осмотр, визуализация опухоли, изображение которой получено с помощью рентгена, КАТ, ПЭТ или МРТ-сканирования и других обычно принятых методов визуализации.

Соединение формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров; или фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморфную форму, могут вводить однократно ежедневно (QD), или в виде суточной дозы, разделенной на несколько приемов, такой как два раза в сутки (BID), три раза в сутки (TID) и четыре раза в сутки (QID). Дополнительно, введение может представлять собой непрерывное (т.е. ежедневное в течение последовательных дней или каждый день), дробным, например, в циклах (т.е. включая дни, недели или месяцы покоя без лекарства). В контексте данного документа термин "ежедневно" подразумевает, что терапевтическое соединение, такое как соединение формулы I, вводят однократно или более чем один раз в сутки, например, в течение периода времени. Термин "непрерывный" подразумевает, что терапевтическое соединение, такое как соединение формулы I, вводят ежедневно в течение непрерывного промежутка времени из по меньшей мере от 10 дней до 52 недель. Термин "дробный" или "дробно" в контексте данного документа подразумевает остановка и начало как через регулярные, так и нерегулярные интервалы. Например, дробное введение соединения формулы I представляет собой введение в течение от одного до шести дней в неделю, введение в циклах (например, ежедневное введение от двух до восьми последовательных недель, затем период покоя без введения в течение до одной недели) или введение через день. Термин "циклическое" в контексте данного документа подразумевает, что терапевтическое соединение, такое как соединение формулы I, вводят ежедневно или непрерывно, но с периодом покоя. В некоторых таких вариантах реализации изобретения введение производят один раз в день в течение от двух до шести дней, затем период покоя без введения в течение от пяти до семи дней.

В некоторых вариантах реализации изобретения кратность введения находится в диапазоне от около суточной дозы до около месячной дозы. В некоторых вариантах реализации изобретения введение производят один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки, четыре раза в сутки, однократно каждый другой день, два раза в неделю, один раз каждую неделю, один раз каждые две недели, один раз каждые три недели или один раз каждые четыре недели. В одном варианте реализации изобретения соединение формулы I, или его энантиомер, или смесь его энантиомеров; или фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморфную форму вводят однократно в сутки. В другом варианте реализации изобретения соединение формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморфную форму вводят два раза в сутки. В еще одном варианте реализации изобретения соединение формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморфную форму вводят три раза в сутки. В еще одном варианте реализации изобретения соединение формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморфную форму вводят четыре раза в сутки.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров; или фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморфную форму вводят однократно в сутки от одного дня до шести месяцев, от одной недели до трех месяцев, от одной недели до четырех недель, от одной недели до трех недель или от одной недели до двух недель. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват вводят однократно в сутки в течение одной недели, двух недель, трех недель или четырех недель. В одном варианте реализации изобретения соединение формулы I, или его энантиомер, или смесь его энантиомеров; или фармацевтически приемлемую соль,

сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморфную форму вводят однократно в сутки в течение 4 дней. В одном варианте реализации изобретения, соединение формулы I, или его энантиомер, или смесь его энантиомеров; или фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморфную форму вводят однократно в сутки в течение 5 дней. В одном варианте реализации изобретения соединение формулы I, или его энантиомер, или смесь его энантиомеров; или фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморфную форму вводят однократно в сутки в течение 6 дней. В одном варианте реализации изобретения соединение формулы I, или его энантиомер, или смесь его энантиомеров; или фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморфную форму вводят однократно в сутки в течение одной недели. В другом варианте реализации изобретения соединение формулы I, или его энантиомер, или смесь его энантиомеров; или фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморфную форму вводят однократно в сутки в течение двух недель. В еще одном варианте реализации изобретения соединение формулы I, или его энантиомер, или смесь его энантиомеров; или фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморфную форму вводят однократно в сутки в течение трех недель. В еще одном варианте реализации изобретения соединение формулы I, или его энантиомер, или смесь его энантиомеров; или фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморфную форму вводят однократно в сутки в течение четырех недель.

С-1. Комбинированная терапия со вторым активным агентом.

Соединение формулы I, или энантиомер, или смесь его энантиомеров; или фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или его полиморфную форму также могут смешивать или применять в комбинации с другими терапевтическими средствами, пригодными для лечения и/или предотвращения рака, описанного в настоящем документе.

В одном варианте реализации изобретения в настоящем документе предлагается способ лечения, предотвращения или оказания помощи при раке, включающий введение пациенту соединения формулы I, или энантиомера, или смеси его энантиомеров; или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или его полиморфной формы; в комбинации с одним или более вторыми лекарственными средствами, и необязательно в комбинации с радиационной терапией, переливаниями крови или операцией. Примеры вторых лекарственных средств описаны в настоящем документе (см., например, раздел 5.4).

В контексте данного документа термин "в комбинации" включает применение более чем одной терапии (например, одной или более профилактических и/или терапевтических средств). Тем не менее, применения термина "в комбинации" не ограничивает порядок, в котором терапии (например, профилактические и/или терапевтические средства) вводят пациенту с заболеванием или нарушением. Первую терапию (например, профилактическое терапевтическое средство, такое как предложенное в настоящем документе соединение, предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I или энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфная форма) могут вводить до начала за, например, 5, 15, 30, 45 мин, 1, 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96 ч, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 или 12 недель, параллельно с или последовательно через, например, 5, 15, 30, 45 мин, 1, 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96 ч, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 или 12 недель после введения пациенту второй терапии (например, профилактического или терапевтического средства).

Трехкомпонентная терапия также предусмотрена данным описанием.

Введение пациенту соединения формулы I и одного или более вторых лекарственных средств может происходить одновременно или последовательно тем же или другим путями введения. Пригодность конкретного пути введения, применяемого для конкретного активного агента, будет зависеть от самого активного агента (например, могут ли его вводить перорально без разложения до попадания в кровоток) и рака, который лечат.

Путь введения соединения формулы I не зависит от пути введения второй терапии. В одном варианте реализации изобретения соединение формулы I вводят перорально. В другом варианте реализации изобретения соединение формулы I вводят внутривенно. Поэтому в соответствии с указанными вариантами реализации изобретения соединение формулы I вводят перорально или внутривенно и вторую терапию также могут вводить перорально, парентерально, внутривенно, внутриаартериально, трансдермально, подязычно, внутримышечно, ректально, трансбуккально, интраназально, липосомально, путем ингаляции, вагинально, интраокулярно, путем местной доставки с помощью катетера или стента, подкожно, введение в жировую ткань, внутрисуставно, интратекально или в лекарственной форме с замедленным высвобождением. В одном варианте реализации изобретения соединение формулы I и вторую терапию вводят одним способом введения, перорально или в/в. В другом варианте реализации изобретения соединение формулы I вводят одним способом введения, например в/в, тогда как второе средство (противоопухолевое средство) вводят другим способом введения, например перорально.

В одном варианте реализации изобретения второй активный агент вводят внутривенно или подкожно и один или два раза в день в количестве от около 1 до около 1000 мг, от около 5 до около 500 мг, от около 10 до около 350 мг или от около 50 до около 200 мг. Конкретное количество второго активного

агента будет зависеть от конкретно использованного агента, типа заболевания, которое лечат, или при котором оказывают помощь, тяжести или стадии заболевания и количества соединения формулы I, предложенного в настоящем документе, и любого из необязательных дополнительных активных агентов, параллельно вводимых пациенту.

В способах и композициях, предложенных в настоящем документе, один или более вторых активных компонентов или средств может быть применен совместно с соединением формулы I. Вторые активные агенты могут представлять собой макромолекулы (например, белки) или низкомолекулярные продукты (например, синтетические неорганические, металлоорганические или органические молекулы).

Примеры макромолекулярных активных агентов включают, но не ограничиваются ими, гематопэтические факторы роста, цитокины и моноклональные и поликлональные антитела, конкретно, лекарственные средства на основе моноклональных антител к раковым антигенам. Типичные макромолекулярные активные агенты представляют собой биомолекулы, такие как встречающиеся в природе или синтетические белки, или белки слияния. Белки, конкретно пригодные в способах и композициях, предложенных в настоящем документе, включают белки, которые стимулируют выживание и/или пролиферацию гематопэтических клеток-предшественников и иммунологически активные поэтические клетки *in vitro* или *in vivo*. Другие пригодные протеины стимулируют деление и дифференциацию коммитированных эритроидных предшественников в клетках *in vitro* или *in vivo*. Конкретные белки включают, но не ограничиваются ими: интерлейкины, такие как IL-2 (включающий рекомбинантный IL-2 ("rIL2") и канарипокс IL-2), IL-10, IL-12 и IL-18; интерфероны, такие как интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b, интерферон альфа-n1, интерферон альфа-n3, интерферон бета-1а и интерферон гамма-1b; GM-CSF и ГМ-КСФ и ЭПО.

31. В некоторых вариантах реализации изобретения ГМ-КСФ, Г-КСФ, SCF или ЭПО вводят подкожно на протяжении около пяти дней в цикле из от четырех или шести недель в количестве, находящемся в пределах от около 1 до около 750 мг/м²/сутки, от около 25 до около 500 мг/м²/сутки, от около 50 до около 250 мг/м²/сутки или от около 50 до около 200 мг/м²/сутки. В некоторых вариантах реализации изобретения ГМ-КСФ могут вводить в количестве от около 60 до около 500 мкг/м² внутривенно в течение 2 ч или от около 5 до около 12 мкг/м²/сутки подкожно. В некоторых вариантах реализации изобретения Г-КСФ могут вводить подкожно изначально в количестве около 1 мкг/кг/сутки и количество могут регулировать в зависимости от роста суммарного числа гранулоцитов. Поддерживающую дозу Г-КСФ могут вводить подкожно в количестве около 300 (для маленьких пациентов) или 480 мкг. В некоторых вариантах реализации изобретения ЭПО могут вводить подкожно в количестве 10000 единиц 3 раза в неделю.

Конкретные белки, которые могут быть применены в способах и композициях, включают, но не ограничиваются ими: филграстим, который продают в США под торговой маркой Neupogen® (Amgen, Таузанд-Окс, Калифорния); sargramostim, который продают в США под торговой маркой Leukine® (Immunex, Сиэтл, Вашингтон); и рекомбинантный ЭПО, который продают в США под торговой маркой Eprex® (Amgen, Таузанд-Окс, Калифорния).

Рекомбинантные и мутантные формы ГМ-КСФ могут быть получены в соответствии с описанием патентов США №№ 5391485; 5393870 и 5229496; каждый из которых включен в данный документ в полном объеме посредством ссылки. Рекомбинантные и мутантные формы Г-КСФ могут быть получены в соответствии с описанием патентов США №№ 4810643; 4999291; 5528823 и 5580755; включенных в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

Для применения в комбинации с предложенным в настоящем документе соединением или энантиомером или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом или полиморфной формой также предлагаются нативные, встречающиеся в природе и рекомбинантные белки. Дополнительно охватываются мутанты и производные (например, модифицированные формы) или встречающиеся в природе белки, которые проявляют, *in vivo*, по меньшей мере, некоторую из фармакологической активности белков, на основе которых они были получены. Примеры мутантов включают, но не ограничиваются ими, белки, имеющие один или более аминокислотных остатков, которые отличаются от соответствующих остатков в встречающихся в природе формах белков. Термином "мутанты" также охватываются белки, лишенные сахарных фрагментов, обычно присутствующих в их встречающихся в природе формах (например, негликозилированных формах). Примеры производных включают, но не ограничиваются ими, пегилированные производные и белки слияния, такие как белки, образованные путем слияния IgG1 или IgG3 с белком или интересующей активной части белка; см., например, Penichet, M.L. и Morrison, S.L., J. Immunol. Methods 248:91-101 (2001).

Антитела, которые могут применять в комбинации с предложенным в настоящем документе соединением или его энантиомером, или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом или полиморфной формой, включают моноклональные и поликлональные антитела. Примеры антител включают, но не ограничиваются ими, трастузумаб (Herceptin®), ритуксимаб (Rituxan®), бевацизумаб (Avastin™), пертузумаб (Omnitarg™), тозитумаб (Vexxar®), эдреколомаб (Panorex®) и G250. Предложенные в настоящем документе соединения или энантиомеры, или смесь их энантиомеров, или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат,

сокристалл, клатрат или полиморфная форма, также могут смешать с, или применить в комбинации с анти-ФНО- α антителами и/или анти-ЭФР-Р антителами, такими как, например, Erbitux® или панитумумаб.

Макромолекулярные активные агенты могут вводить в форме антиканцероматозных вакцин. Например, вакцины, которые секретируют или обуславливают секретирование цитокинов, таких как IL-2, Г-КСФ и ГМ-КСФ, могут применять в предложенных способах и фармацевтических композициях; см., например, Emens, L.A., et al., *Curr. Opin. Mol. Ther.* 3(1):77-84 (2001).

Вторые активные агенты, которые представляют собой низкомолекулярные продукты, также могут применять для частичного снятия побочных эффектов, связанных с введением предложенного в настоящем документе соединения или его энантиомера, или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфной формы. Тем не менее, как и некоторые макромолекулы, считается, что большинство из них способно обеспечить синергетических эффект при введении с (например, до, после или одновременно) предложенным в настоящем документе соединением или энантиомером, или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом или полиморфной формой. Примеры низкомолекулярных продуктов вторых активных агентов включают, но не ограничиваются ими, противоопухолевые средства, антибиотики, иммунодепрессивные средства и стероиды.

В некоторых вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой ингибитор HSP, протеасомный ингибитор, ингибитор FLT3 или ингибитор киназ TOR.

Примеры противоопухолевых средств, используемых в способах или композициях, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими: активин; акларубин; акидизол гидрохлорид; акронин; адозелезин; альдеслейкин; альтретамин; амбомицин; аметантрон ацетат; амсакрин; анастрозол; антрамицин; аспарагиназа; асперлин; азацитидин; азетеп; азотомидин; батимастат; бензодепа; бикалутамид; бисантрон гидрохлорид; биснафид димезилат; бизелесин; блеомицин сульфат; брекинар натрий; бропиримин; бисульфат; кактиномицин; калюстерон; карацемид; карбетимер; карбоплатин; кармустин; карубин гидрохлорид; карзелесин; цедефингол; цеlexоксид (ингибитор COX-2); хлорамбуцил; циролемицин; цисплатин; кладрибин; клофарабин; кризантол мезилат; циклофосфамид; Ага-С; дакарбазин; дактиномицин; даунорубин гидрохлорид; децитабин; дексормеплатин; дезагуанин; дезагуанин мезилат; диазикуон; доцетаксел; доксорубин; доксорубин гидрохлорид; дролоксифен; дролоксифен цитрат; дромостанолон пропионат; дузомицин; эдатрексат; эфлорнитин гидрохлорид; эльсамитруцин; энлоплатин; энпромаг; эпипропидин; эпирубин гидрохлорид; эрбулозол; эзрубин гидрохлорид; эстрамустин; эстрамустин фосфат натрий; этанидазол; этопозид; этопозид фосфат; этоприн; фадрозол гидрохлорид; фазарабин; фенретирид; флоксуридин; флударабин фосфат; фторурацил; флуорцитабин; фоскидон; фостриecin натрий; гемцитабин; гемцитабин гидрохлорид; гидроксимочевину; идарубин гидрохлорид; ифосфамид; илмофоси; ипроплатин; иринотекан; иринотекан гидрохлорид; лантеотид ацетат; летрозол; лейпролид ацетат; лиарозол гидрохлорид; лометрексол натрий; ломустин; лозоксантрон гидрохлорид; мазопрокол; майтансин; меклоретамин гидрохлорид; мегестрол ацетат; меленгестрол ацетат; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрий; метоприн; метуредеп; митиндомид; митокарцин; митокромин; митогиллин; митомалин; митомидин; митоспер; митотан; митоксантрон гидрохлорид; микофеноловую кислоту; нокадазол; ногаламицин; омацетаксин; ормаплатин; оксисуран; паклитаксел; пегаспаргазу; пелиомицин; пентамустин; пепломицин сульфат; перфосфамид; пипоброман; пипосульфат; пироксантрон гидрохлорид; пликамицин; племестан; порфирин натрий; порфирамицин; преднимустин; прокарбазин гидрохлорид; пуромидин; пуромидин гидрохлорид; пуразофуридин; рибоприн; сафингол; сафингол гидрохлорид; семустин; симтазин; сорафениб; спарфосат натрий; спарсомицин; спирогерманий гидрохлорид; спиромустин; спироплатин; стрептоницин; стрептозоцин; сулофенур; тализомицин; текогалан натрий; таксотер; тегафур; телоксантрон гидрохлорид; темпорфин; тенипозид; тероксирон; тестолактон; тиамиприн; тиогуанин; тиотепа; тиазофуридин; тирапазамин; торемифен цитрат; трестолон ацетат; трицирибин фосфат; триметрексат; триметрексат глюкуроонат; трипторелин; тубулозол гидрохлорид; производные урацила на основе азотного иприта; уредепу; вапреотид; вертепорфин; винбластин сульфат; винкристин сульфат; виндесин; виндесин сульфат; винепидин сульфат; винглицинат сульфат; винлейросин сульфат; винорелбин тартрат; винросидин сульфат; винзолидин сульфат; ворозол; зениплатин; зиностагин и зорубин гидрохлорид.

Другие противоопухолевые средства, включенные в способы и композиции, включают, но не ограничиваются ими: 20-эпи-1,25-дигидроксивитамин D3; 5-этилурацил; абиратерон; акларубин; ацилфульвен; адесифенол; адозелесин; альдеслейкин; антагонисты ОЛЛ-ТК; альтретамин; амбамустин; амидокс; амифостин; аминоклевулиновую кислоту; амрубин; амсакрин; анагрелид; анастрозол; андрографолит; ингибиторы ангиогенеза; антагонист D; антагонист G; антареликс; анти-дорсализирующий морфогенетический протеин-1; антиандроген карциномы простаты; антиэстроген; антинеопластон; антисмысловые олигонуклеотиды; афидиколин глюцинат; генные модуляторы апоптоза; регуляторы апоптоза; апуриновую кислоту; ага-CDP-DL-PTBA; аргининдеаминазу; асулаклин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон; азатоксин; азатирозин; производные баккатина III; баланол; батимастат; антагонисты BCR/ABL; бензохлорины; бензоилстауроспорин; производные бета

лактама; бета алетин; бетакламицин В; бетулиновую кислоту; ингибитор bFGF; бикалутамид; бисантрен; бисазиридинилспермин; биснафид; бистратен А; бизелесин; брефлат; бропиримин; бидотитан; бутионин сульфоксимин; кальципотриол;; калфостин С; производные камптотецина; капецитабин; карбоксаимид-амино-триазол; карбоксаимидотриазол; CaRest M3; CARN 700; ингибитор, выделенный из хряща; карзелесин; ингибиторы казеинкиназы (ICOS); кастаноспермин; цекропин В; цетрореликс; хлорины; хлорхиноксалин сульфонамид; цикапрост; цис-порфирин; кладрибин; аналоги кломифена; клотримазол; коллисмидин А; коллисмидин В; комбретастантин А4; аналог комбрестатина; конагенин; крамбесцидин 816; криснатол; криптофицин 8; производные криптофицина А; курацин А; циклопентантрахиноны; циклопатам; ципемидин; Ага-С осфосфат; цитолитический фактор; цитостатин; дакликсимаб; децитабин; дегидродидемнин В; деслорелин; дексаметазон; дексифосфамид; дексразоксан; дексверапамил; диазикон; дидемнин В; дидокс; диэтилнорспермин; дигидро-5-азацитидин; дигидротаксол, 9-; диоксамицин; дифенилспиромустин; доцетаксел; докосанол; доласетрон; доксифлуридин; доксорубин; дролоксифен; дро-набинол; дуокармицин SA; эбселен; экомустин; эдельфосин; эдрекломаб; эфлорнитин; элемин; эмите-фур; эпирубин; эпистерид; аналог эстрамустина; агонисты эстрогена; антагонисты эстрогена; этанидазол; этопозид фосфат; экземестан; фадрозол; фазарабин; фенретирид; филграстим; финастерид; флаво-пиридол; флезеластин; флуастерон; флударабин; фтордауноруницин гидрохлорид; форфенимекс; форместан; фострецин; фотемустин; гадолиний тексафирин; нитрат галлия; галоцитабин; ганиреликс; ингиби-торы желатиназы; гемцитабин; ингибиторы глутатиона; гепсульфам; герегулин; гексаметилен бисацета-мид; гиперин; ибандроновую кислоту; идарубин; идоксифен; идрамантон; ильмофосин; иломастат; иматиниб (например, Gleevec®); имихимод; пептидные иммуностимуляторы; ингибитор рецептора ин-сулиноподобного фактора роста-1; агонисты интерферона; интерфероны; интерлейкины; иобенгуан; иоддоксорубин; 4-ипомеанол; ироплакт; ирсогладин; изобенгазол; изогомогаликондрин В; итасетрон; джасплакинолид; кагалалид F; ламелларин-N трицетат; ланреотид; лейнамицин; ленограстим; лентинан сульфат; лептолстатин; летрозол; фактор ингибирования лейкемии; лейкоцитарный альфа интерферон; лейпролид+эстроген+прогестерон; лейпрорелин; левамизол; лиарозол; линейный аналог полиамина; ли-пофильный дисахарид пептид; липофильные соединения платины; лиссоклинамид 7; лобаплатин; лом-брицин; лометрексол; лонидамин; лозоксантрон; локсорибин; луртотекан; лутеций тексафирин; лизо-филлин; литические пептиды; майтансин; манностатин А; маримастат; масопротекс; маспин; ингибиторы матрилизина; ингибиторы матричной металлопротеиназы; меногарил; мербарон; метерелин; метионина-за; метоклопрамид; ингибитор MIF; мифепристон; милтефосин; миримостим; митогуазон; митолактол; аналоги митомицина; митонафид; сапорин - фактор роста фибробластного митотоксина; митоксантрон; мофаротен; молграмостим; эрбитукс, человеческий хорионический гонадотропин; монофосфорильный липид А+ стенки миобактериальной клетки sk; мопидамол; противоопухолевый препарат горчицы; ми-капероксид В; экстракт стенки микобактериальной клетки; мирапорон; N-ацетилдиналин; N-замещенные бензамиды; нафарелин; нагрестип; наксолон+пентазоцин; напавин; нафтерпин; нартогра-стим; недаплатин; неморубин; неридроновая кислота; нилутамид; низамицин; модуляторы - оксиды азота; нитрооксидный антиоксидант; нитруллин; облимерсен (Genasense®); O⁶-бензилгуанин; октреотид; окиценон; олигонуклеотиды; онапристон; ондансетрон; ондансетрон орацин; оральный цитокиновый индуктор; ормаплатин; осатерон; оксалиплатин; оксауномицин; паклитаксел; аналоги паклитаксела; про-изводные паклитаксела; палауамин; пальмитоилризоксин; памидроновая кислота; панакситриол; пано-мифен; парабактин; пазеллипин; пегаспаргаза; пельдезин; пентосан полисульфат натрия; пентостатин; пентозол; перфлуброн; перфосфамид; перилилиловый спирт; феназиномицин; фенилацетат; ингибиторы фосфатазы; писибанил; пилокарпин гидрохлорид; пирарубин; пиритрексим; плацетин А; плацетин В; ингибитор активатора плазминогена; комплекс платины; соединения платины; комплекс платины триа-минного типа; порфимер натрия; порфирамицин; преднизолом; пропил-бис-акридон; простагландин J2; ингибиторы протеасома; иммуномодулятор на основе белка А; ингибитор протеинкиназы С; ингибиторы протеинкиназы С, микроалгал; ингибиторы протеинтирозинфосфатазы; ингибиторы пуриноклеозид-фосфорилазы; пурпурины; пиразолоакридин; конъюгат полиоксипропилен-пиридоксильированный гемогло-бин; гаf антагонисты; ральтитрексед; рамосетрон; ингибиторы Ras фарнесилпротеинтрансферазы; инги-биторы Ras; ингибитор Ras-GAP; деметилированный ретеллипин; этидронат рения Re 186; ризоксин; рибозимы; RII ретинамид; рогитукин; ромуртид; рокинимекс; рубигинон B1; рубоксил; сафингол; саин-топин; SarCNU; сакрофитол А; сарграмостим; миметики Sdi 1; семустин; ингибитор физиологического старения 1; смысловые олигонуклеотиды; ингибиторы сигнальной трансдукции; сизофран; собузоксан; борокапнат натрия; фенилацетат натрия; солверол; белок связывания соматомедина; сонермин; спарфо-совую кислоту; спикамицин D; спиромустин; спленопентин; спонжистатин 1; скваламин; стипиамид; ингибиторы стромелицина; сульфиносин; антагонист сверхактивного вазоактивного кишечного белка; сурадист; сурамин; сваинсонин; аллимустин; тамоксифен метиодид; тауромустин; тазаротен; текогалан натрия; тегафур; теллурапириллий; ингибиторы теломеразы; темопорфин; тенипозид; тетрахлордекаок-сид; тетразомин; талибластин; тиокоралин; тромбопоэтин; тромбопоэтиновый миметик; тималфасин; агонист рецептора тимопоэтина; тимотринан; стимулирующий тиреоид гормон; этилэтиопурпурин олова; тирапазамин; титаноцен дихлорид; топсентин; торемифен; ингибитор трансляции; третиноин; триацети-

луридин; трицирибин; триметрексат; трипторелин; трописетрон; туростерид; ингибиторы тирозинкиназы; тирфостины; ингибиторы UBC; убенимекс; фактор ингибирования роста в урогенитальной полости; антагонисты рецептора урокиназы; вапреотид; вариолин В; веларесол; верамин; вердинс; вертепорфин; винорелбин; винксалтин; витаксин; ворозол; занотерон; зениплатин; зиласкорб и зиностатин стималамер.

Специфические вторые лекарственные агенты конкретно, пригодные в способах и композициях, включают, но не ограничиваются ими, ритуксимаб, облимерсен (Genasense®), ремикейд, доцетаксел, целекоксиб, мелфалан, дексаметазон (Decadron®), стероиды, гемцитабин, цисплатин, темозоломид, этопозид, циклофосфамид, темодар, карбоплатин, прокарбазин, глиадел, тамоксифен, топотекан, метотрексат, Arisa®, таксол, таксотер, фторурацил, лейковорин, иринотекан, кселода, СРТ-11, интерферон альфа, пегилированный интерферон альфа (например, ПЭГ ИНТРОН-А), капецитабин, цисплатин, тиотепа, флударабин, карбоплатин, липосомальный даунорубин, Ага-С, доцетаксел, паклитакселем, винбластин, IL-2, ГМ-КСФ, дакарбазин, винорелбин, золедроновую кислоту, палмитронат, биаксином, бусульфаном, преднизолоном, бифосфонатом, триоксид мышьяка, винкристин, доксорубин (Doxil®), паклитаксел, ганцикловир, адриамицин, эстрамустин натрий фосфат (Emscyt®), сулиндак и этопозид.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенных в настоящем документе способов применение второго активного агента в комбинации с предложенным в настоящем документе соединением или его энантиомером, или смесью его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, сокристаллом, клатратом или полиморфной формой может быть модифицировано или задержано во время или сразу после введения предложенного в настоящем документе соединения или энантиомера, или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или полиморфной формы, как посчитает целесообразным практикующий врач в данной области техники. В некоторых вариантах реализации изобретения субъекты, которым вводят предложенное в настоящем документе соединение или энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или полиморфную форму, индивидуально или в комбинации с другими терапиями, может получить симптоматическую терапию, включающую противорвотные средства, миелоидные факторы роста и переливание тромбоцитов, когда это целесообразно. В некоторых вариантах реализации изобретения субъекты, которым вводят предложенное в настоящем документе соединение или энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму, на усмотрение практикующего врача в данной области техники могут вводить фактор роста в качестве второго активного агента. В некоторых вариантах реализации изобретения обеспечивают введение предложенного в настоящем документе соединения или энантиомера, или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфной формы в комбинации с эритропоэтином или дарбэпоэтином (Аранесп).

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму пациентам с метастатическим или метастатическим переходным-клеточным раком мочевого пузыря вводят с гемцитабином и цисплатином.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму вводят в комбинации со вторым активным компонентом, указанным ниже: темозоломид больным детям с рецидивирующей или прогрессирующей опухолью головного мозга или рецидивирующей нейробластомой; целекоксиб, этопозид и циклофосфамид для рецидивирующей или прогрессирующей рака ЦНС; темодар пациентам с рецидивирующей или прогрессирующей менингиомой, злокачественной менингиомой, гемангиоперицитомой, множественными метастазами головного мозга, рецидивирующими опухолями головного мозга или ново диагностированными мультиформными глиобластомами; иринотекан пациентам с рецидивирующей глиобластомой; карбоплатин больным детям с глиомой ствола головного мозга; прокарбазин больным детям с прогрессирующими злокачественными глиомами; циклофосфамид пациентам с неблагоприятным прогнозом злокачественных опухолей головного мозга, ново диагностированными или рецидивирующими мультиформными глиобластомами; Gliadel® для высокой степени рецидивирующих злокачественных глиом; темозоломид и тамоксифен для атипической астроцитомы или топотекан для глиом, глиобластомы, атипической астроцитомы или анапластической олигодендроглиомы.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму вводят с метотрексатом, циклофосфамидом, таксаном, абраксаном, лапатинибом, герцептином, ингибиторами ароматазы, селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов, антагонистами эстрогеновых рецепторов и/или PLX3397 (Plexxikon) для пациентов с метастатическим раком молочной железы.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение,

например соединение формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму пациентам с нейроэндокринной опухолью вводят с темозоломидом.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму пациентам с рецидивирующим или метастатическим раком головы и шеи вводят с гемцитабином.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму пациентам с раком поджелудочной железы вводят с гемцитабином.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I или энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму вводят пациентам с colon cancer в комбинации с ARISA®, авастатином, таксолом и/или таксотером.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму вводят с капецитабином и/или PLX4032 (Plexxikon) пациентам с не поддающимся лечению раком ободочной и прямой кишки или пациентам, для которых терапия первой линии оказалась неэффективной, или пациентам с плохими результатами при аденокарциноме толстой или прямой кишки.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I или энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму вводят в комбинации с фторурацилом, лейковорином и иринотеканом для пациентов с раком ободочной и прямой кишки стадии C и D по Дьюксу или пациентам, которых ранее лечили от метастатического рака ободочной и прямой кишки.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I или энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму вводят в комбинации с капецитабином, кселода и/или CPT-11 пациентам с не поддающимся лечению раком ободочной и прямой кишки.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I, или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму вводят с капецитабином и иринотеканом пациентам с не поддающимся лечению раком ободочной и прямой кишки или пациентам с неоперабельной или метастатической карциномой толстой и прямой кишки.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I, или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму вводят индивидуально или в комбинации с интерфероном альфа или капецитабином пациентам с неоперабельной или метастатической злокачественной гепатомой; или в комбинации с цисплатином и тиотепа вводят пациентам с первичным или метастатическим раком печени.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I, или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму пациентам с саркомой Капоши вводят в комбинации с пегилированным интерфероном альфа.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I, или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму пациентам с не поддающимся лечению или рецидивирующим или острым миелоидным лейкозом высокой степени риска вводят в комбинации с флударабином, карбоплатином и/или топотеканом.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму вводят в комбинации с липосомальным даунорубицином, топотеканом и/или цитарабином пациентам с неблагоприятным каротипным острым миелоидным лейкозом.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I или энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму пациентам с немелкоклеточным раком легкого вводят в комбинации с гемцитабином, абраксаном, эрлотинибом, gefitinibом и/или иринотеканом.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I или энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму пациентам с немелкоклеточным раком легкого вводят в комбинации с карбоплатином и иринотеканом.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I, или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму вводят с доцетакселом пациентам с немелкоклеточным раком легкого, которых ранее лечили *carbo/VP 16* и радиационной терапией.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I или энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму пациентам с немелкоклеточным раком легкого вводят в комбинации с карбоплатином и/или таксотером или в комбинации с карбоплатином, паклитакселом и/или радиационной терапией грудной клетки.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I или энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму вводят в комбинации с таксотером пациентам со стадией IIIB или IV немелкоклеточного рака легкого.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I или энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму вводят в комбинации с облимерженом (Genasense®) пациентам с мелкоклеточным раком легкого.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму вводят в комбинации с ABT-737 (Abbott Laboratories) и/или обатоклаксом (GX15-070) пациентам с лимфомой или другими видами рака крови.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму вводят индивидуально или в комбинации со вторым активным компонентом, таким как винбластин или флударабин пациентам с разнообразными типами лимфомы, включающими, но не ограничивающимися ими, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, В-клеточную лимфому кожи, диффузную В-крупноклеточную лимфому или рецидивирующую, или не поддающуюся лечению фолликулярную лимфому незначительной степени.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I или энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму пациентам с различными типами и стадиями множественной миеломы в комбинации с таксотером, IL-2, IFN, ГМ-КСФ, PLX4032 (Plexxikon) и/или дакарбазином.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму вводят индивидуально или в комбинации с винорелбином пациентам со злокачественной мезотелиомой или немелкоклеточным раком легкого с плевральными имплантатами IIIA стадии или синдроме злокачественного плеврального выпота при мезотелиоме.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I или энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму вводят пациентам с различными типами и стадиями множественной миеломы в комбинации с дексаметазоном, золедроновой кислотой, палмитронатом, ГМ-КСФ, биаксином, винбластином, мелфаланом, бусульфамом, циклофосфамидом, IFN, памидронатом, преднизолом, бифосфонатом, целекоксибом, триоксидом мышьяка, PEG INTRON-A, винкристином или их комбинацией.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму вводят пациентам с рецидивирующей или неподдающейся лечению множественной миеломе в комбинации с доксорубицином (Doxil®), винкристином и/или дексаметазоном (Decadron®).

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму вводят пациен-

там с различными типами или стадиями рака яичников, таких как перитонеальная карцинома, папиллярная серозная карцинома, неподдающийся лечению рак яичников или рецидивирующий рак яичников, в комбинации с таксолом, карбоплатином, доксорубицином, гемцитабином, цисплатином, кселода, паклитакселом, дексаметазоном или их комбинацией.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I или энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму вводят пациентам с различными типами и стадиями рака предстательной железы, в комбинации с кселода, 5 FU/LV, гемцитабином, иринотеканом плюс гемцитабин, циклофосфамидом, винкристином, дексаметазоном, ГМ-КСФ, цеlexоксиком, таксотером, ганцикловиром, паклитакселом, адриамицином, доцетакселом, эстрамустином, Еmcsut, дендероном или их комбинацией.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I или энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму вводят пациентам с различными типами и стадиями почечно-клеточного рака в комбинации с капецитабином, IFN, тамоксифеном, IL-2, ГМ-КСФ, Celebrex® или их комбинацией.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму вводят пациентам с различными типами и стадиями гинекологического рака, саркомы матки или мягких тканей в комбинации с IFN, ингибитором COX-2, таким как Celebrex® и/или сулиндак.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму вводят пациентам с различными типами и стадиями солидных опухолей в комбинации с целебрексом, этопозидом, циклофосфамидом, доцетакселом, капецитабином, IFN, тамоксифеном, IL-2, ГМ-КСФ или их комбинацией.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму вводят пациентам со склеродермией или кожным васкулитом в комбинации с целебрексом, этопозидом, циклофосфамидом, доцетакселом, капецитабином, IFN, тамоксифеном, IL-2, ГМ-КСФ или их комбинацией.

Данным описанием также охватываются способы повышения дозировки противоопухолевого лекарства или средства, которые могут быть безопасно и эффективно введены пациенту, который включает введение пациенту (например, человеку) или энантиомера, или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или полиморфной формы. Пациенты, которые могут получить благоприятный эффект с помощью этого способа, представляют собой могут страдать от побочного эффекта, вызванного противоопухолевыми лекарствами для лечения конкретных видов рака кожи, подкожной фасции, лимфоузлов, мозга, легкого, печени, кости, кишечника, толстой кишки, сердца, поджелудочной железы, надпочечной железы, почек, предстательной железы, груди, ободочной и прямой кишки или их комбинаций. Введение предложенного в настоящем документе соединения, например соединения формулы I или энантиомера, или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или полиморфной формы, частично снимает или уменьшает побочные эффекты, которые настолько серьезны, что это бы ограничило количество противоопухолевого лекарства в ином случае.

В одном варианте реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или полиморфную форму вводят перорально и каждый день в количестве, варьирующемся в пределах от около 0,1 до около 150 мг, от около 1 до около 50 мг, или от около 2 до около 25 мг, до начала, во время или после появления побочного эффекта, связанного с введением противоопухолевого лекарства пациенту. В некоторых вариантах реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или полиморфную форму вводят в комбинации со специфическими агентами, таким как гепарин, аспирин, кумадин или Г-КСФ для избежания побочных эффектов, связанных с противоопухолевыми лекарствами, таких как, но не ограничивающихся ими, нейтропения или тромбоцитопения.

В одном варианте реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I или энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или полиморфную форму вводят пациентам с заболеваниями и нарушениями, связанными с или характеризующимися нежелательным ангиогенезом в комбинации с дополнительными активными компонентами, включающими, но не ограничивающимися

ими, противоопухолевые лекарства, противовоспалительные средства, антигистаминные лекарства, антибиотики или стероиды.

В другом варианте реализации изобретения данное описание охватывает способ лечения, предотвращения и/или оказания помощи при раке, включающий введение соединения формулы I или его энантиомера, или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфной формы совместно с (например, до, во время или после) традиционной терапией, включающей, но не ограничивающейся ими, операцию, иммунотерапию, биологическую терапию, радиационную терапию или другую, без лишних исследований конкретные вторичные лекарственные средства, разновидности операций и типы стандартной немедикаментозной терапии, которые могут быть эффективно использованы для лечения индивидуального субъекта, больного раком, энтозную терапию, используемую в настоящее время для лечения, предотвращения или оказания помощи при раке. Комбинированное применение предложенного в настоящем документе соединения и традиционной терапии может обеспечить уникальную схему лечения, которая является неожиданно эффективной для некоторых пациентов. Без ограничения теорией, считается, что соединение формулы I может обеспечить дополнительные или синергетические эффекты, когда даются параллельно с традиционной терапией.

Как обсуждалось в других частях данного описания, данным описанием охватывается способ уменьшения, лечения и/или предотвращения побочных или нежелательных эффектов, связанных традиционной терапией, включающих, но не ограничивающихся ими, операцию, химиотерапию, радиационную терапию, гормональную терапию, биологическую терапию и иммунотерапию. Предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфная форма, и другой активный компонент может быть введен пациенту до начала, во время или после появления побочного эффекта, связанного с традиционной терапией.

В одном варианте реализации изобретения соединение формулы I могут вводить в количестве, находящемся в пределах от около 0,1 до около 150 мг, от около 1 до около 25 мг или от около 2 до около 10 мг перорально и индивидуально каждый день или в комбинации со вторым активным агентом, описанным в настоящем документе (см., например, раздел 5.4), до начала, во время или после применения традиционной терапии.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфная форма, и доцетаксел вводят пациентам больным немелкоклеточным раком легкого, которых ранее лечили с помощью *carboplatin*/VP-16 и радиационной терапии.

C-2. Применения с трансплантационной терапией.

Соединение формулы I или энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфная форма, предложенные в настоящем документе, могут быть применены для снижения риска реакции "трансплантант против хозяина" (РТПХ). Поэтому данным описанием охватывается способ лечения, предотвращения и/или оказания помощи при раке, который включает введение соединения формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфной формы совместно с трансплантационной терапией.

Насколько это известно средним специалистам в данной области техники, лечение рака часто основывается на стадиях и механизме заболевания. Например, поскольку неизбежные лейкоэмические трансформации развиваются на некоторых стадиях рака, может быть необходима трансплантация стволовых клеток периферической крови, препарата гемопоэтических стволовых клеток или костного мозга. Комбинированное применение соединения формулы I или энантиомера, или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или полиморфной формы, предложенных в настоящем документе, и трансплантационной терапии обеспечивает уникальный и неожиданный синергизм. В частности, соединение формулы I или энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфная форма проявляют иммуномодулирующую активность, которая может обеспечить дополнительные или синергетические эффекты, когда дается больным раком параллельно с трансплантационной терапией.

Соединение формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфная форма, могут работать в комбинации с трансплантационной терапией, снижая осложнения, связанные с инвазивной процедурой трансплантации и риском РТПХ. Данным описанием охватывается способ лечения, предотвращения и/или оказания помощи при раке, включающий введение пациенту (например, человеку) соединения формулы I или его энантиомера, или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата, или полиморфной формы, до начала, во время или после трансплантации пуповинной крови, плацентарной крови, стволовых клеток периферической крови, препарата гемопоэтических стволовых клеток или костного мозга. Некоторые примеры стволовых клеток,

пригодных для применения в способах, описанных в настоящем документе, описаны в патенте США № 7498171, описание которого включено в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки.

В одном варианте реализации изобретения соединение формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или полиморфную форму вводят пациентам с множественной миеломой до начала, во время или после трансплантации аутологических клеток-предшественников периферической крови.

В одном варианте реализации изобретения соединение формулы I или энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат или полиморфную форму вводят пациентам с НХЛ (например, ДВКЛ) до начала, во время или после трансплантации аутологических клеток-предшественников периферической крови.

C-3. Циклическая терапия.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенные в настоящем документе профилактические или терапевтические средства вводят пациенту циклически. Циклическая терапия включает введение активного агента в течение периода времени, с последующим покоем в течение периода времени и повторение указанной последовательности введения. Циклическая терапия может снижать развитие устойчивости к одной или более терапиям, помочь избежать или снизить побочные эффекты одной из терапий и/или улучшить эффективность лечения.

Последовательно, в некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или полиморфную форму, предложенные в настоящем документе, вводят каждый день однократной или разделенной общей дозой на протяжении цикла от четырех до шести недель с периодом покоя около недели или двух недель. Циклический способ дополнительно позволяет повысить частоту, число и продолжительность дозированных циклов. Поэтому в некоторых вариантах реализации изобретения данным описанием охватывается введение предложенного в настоящем документе соединения, например соединения формулы I, или энантиомер или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла клатрата или полиморфной формы, для больших циклов, чем типично применяется, когда их вводят индивидуально. В некоторых вариантах реализации изобретения предложенное в настоящем документе соединение, например соединение формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или полиморфную форму вводят для большего числа циклов, что могло бы обычно обусловить дозопонижающую токсичность для пациента, которому также не вводят второй активный компонент.

В одном варианте реализации изобретения соединение формулы I, или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или полиморфную форму вводят каждый день и на протяжении трех или четырех недель в дозе от около 0,1 до около 150 мг/сутки с последующим перерывом на одну или две недели.

В другом варианте реализации изобретения соединение формулы I или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, сокристалл, клатрат, или полиморфную форму и второй активный компонент вводят перорально с введением соединения формулы I, за от 30 до 60 мин до начала введения второго активного компонента на протяжении цикла из от четырех до шести недель. В некоторых вариантах реализации изобретения комбинация соединения формулы I, или энантиомера, или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфной формы, и второго активного компонента вводят путем внутривенного вливания на протяжении около 90 мин каждый цикл. В некоторых вариантах реализации изобретения один цикл включает введение от около 0,1 до около 150 мг/сутки соединения формулы I, или его энантиомера, или смеси его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, сокристалла, клатрата или полиморфной формы, и от около 50 до около 200 мг/м²/сутки второго активного компонента каждый день в течение от трех до четырех недель и затем одну или две недели покоя. В некоторых вариантах реализации изобретения число циклов, в течение которых пациенту вводят комбинаторное лечение, находится в пределах от около 1 до около 24 циклов, от около 2 до около 16 циклов или от около 4 до около 3 циклов.

D. Популяция пациентов.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенных в настоящем документе способов, субъект представляет собой животное, предпочтительно млекопитающее, более предпочтительно нечеловекообразный примат. В конкретных вариантах реализации изобретения субъект представляет собой человека. Субъект может представлять собой субъект мужского или женского пола.

Субъекты, конкретно пригодные для предложенных в настоящем документе способов, включают больных раком людей, например тех, у которых диагностировали лейкемию, включая острый миелоидный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, хронический миелолейкоз и хронический миелолейкоз. В некоторых вариантах реализации изобретения у пациента не диагностировали острый промиелоцитарный лейкоз.

В некоторых вариантах реализации изобретения значение популяции бластных клеток у пациента

выше нормальной величины. В некоторых вариантах реализации изобретения популяция бластных клеток у пациента равна по меньшей мере 10%. В некоторых вариантах реализации изобретения значение популяции бластных клеток у пациента находится между 10 и 15%. В некоторых вариантах реализации изобретения популяция бластных клеток у пациента равна по меньшей мере 15%. В некоторых вариантах реализации изобретения значение популяции бластных клеток у пациента находится между 15 и 20%. В некоторых вариантах реализации изобретения популяция бластных клеток у пациента равна по меньшей мере 20%. В некоторых вариантах реализации изобретения популяция бластных клеток у пациента равна около 10-15%, около 15-20% или около 20-25%. В других вариантах реализации изобретения популяция бластных клеток у пациента равна менее чем 10%. В контексте описанных в настоящем документе способов пригодные субъекты, имеющие популяцию бластных клеток менее чем 10%, включают субъектов, которые по любой причине согласно решению квалифицированного практика в данной области техники нуждаются в лечении с помощью предложенного в настоящем документе соединения, индивидуально или в комбинации со вторым активным агентом.

В некоторых вариантах реализации изобретения субъекта лечат на основании балла оценки функционального статуса больного лейкоемией Восточной Кооперативной Онкологической Группы (ECOG). Функциональный статус ECOG может быть оценен по шкале от 0 до 5, где 0 обозначает пациента, обнаруживающего симптомов заболевания; 1 обозначает наличие симптомов, не требующее постельного режима; 2 обозначает наличие симптомов и <50% постельного режима в течение дня; 3 обозначает наличие симптомов и >50% постельного режима, но когда пациент не является лежачим; 4 обозначает лежачего больного и 5 обозначает смерть. В некоторых вариантах реализации изобретения пациент имеет показатель функционального статуса ECOG равный 0 или 1. В некоторых вариантах реализации изобретения пациент имеет показатель функционального статуса ECOG равный 0. В некоторых вариантах реализации изобретения пациент имеет показатель функционального статуса ECOG равный 1. В других вариантах реализации изобретения пациент имеет показатель функционального статуса ECOG равный 2.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложены в данном документе способы охватывают лечение субъектов, которых ранее не лечили от лейкоемии. В некоторых вариантах реализации изобретения пациента не подвергают трансплантации аллогенного костного мозга. В некоторых вариантах реализации изобретения пациента не подвергают трансплантации стволовых клеток. В некоторых вариантах реализации изобретения пациент не получал лечение гидроксимочевинной. В некоторых вариантах реализации изобретения пациента не лечили никаким одним исследуемым препаратом от лейкоемии. В некоторых вариантах реализации изобретения пациента не лечили системными глюкокортикоидами.

В других вариантах реализации изобретения способы по настоящему изобретению охватывают лечение субъектов, которых ранее лечили или лечат в настоящий момент от лейкоемии. Например, пациента могли ранее лечить или лечат в настоящий момент по стандартному режиму лечения от лейкоемии. Субъекта могут лечить по стандартному режиму лечения лейкоемии, известному практикующему врачу в данной области техники. В некоторых вариантах реализации изобретения субъекта ранее лечили по меньшей мере по одному индукционного/реиндукционного или консолидационному режиму ОМЛ. В некоторых вариантах реализации изобретения субъекта подвергают аутогенной трансплантации костного мозга или трансплантации стволовых клеток как часть консолидационного режима. В некоторых вариантах реализации изобретения трансплантация костного мозга или стволовых клеток случилась по меньшей мере за 3 месяца до начала лечения в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения субъекта подвергли лечению гидроксимочевинной. В некоторых вариантах реализации изобретения лечение гидроксимочевинной случилось не позже чем за 24 ч до начала лечения в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения субъекта заблаговременно подвергли индукционной или консолидационной терапии цитарабином (Ara-C). В некоторых вариантах реализации изобретения субъекта подвергли лечению системными глюкокортикостероидами. В некоторых вариантах реализации изобретения лечение глюкокортикостероидами произошло не позже чем за 24 ч до начала лечения в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе. В других вариантах реализации изобретения, способы по настоящему документу охватывают лечение субъектов, которых ранее лечили от рака, но которые не дали ответа на стандартные терапии.

Способы лечения субъектов, имеющих рецидивирующую или не поддающуюся лечению лейкомию, также охватываются данным описанием. В некоторых вариантах реализации изобретения у пациента диагностировали рецидивирующий или не поддающийся лечению подтип ОМЛ в соответствии с определением Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Рецидивирующее или не поддающееся лечению заболевание может быть впервые обнаруженным ОМЛ или вторичным ОМЛ, например связанным с терапией ОМЛ (t-ОМЛ).

В некоторых вариантах реализации изобретения предложенные в настоящем документе способы применяют для лечения резистентных к лекарственным средствам лейкоемий, таких как хронический миелолейкоз (ХМЛ). Поэтому лечение предложенным в настоящем документе соединением может обеспечить альтернативу для пациентов, которые не отвечают на другие способы лечения. В некоторых вариан-

тах реализации изобретения такие другие способы лечения охватывают лечение с помощью Gleevec® (иматиниб мезилат). В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предложены способы лечения хронического миелолейкоза с филадельфийской хромосомой (Ph+ХМЛ). В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем документе предложены способы лечения хронического миелолейкоза с Gleevec® (иматиниб мезилат) устойчивой филадельфийской хромосомой (Ph+ХМЛ).

Данным описанием также охватываются способы лечения субъекта, несмотря на возраст субъекта, хотя некоторые заболевания или нарушения более часто встречаются в определенных возрастных группах. В некоторых вариантах реализации изобретения возраст субъекта равен по меньшей мере 18 лет. В некоторых вариантах реализации изобретения возраст субъекта равен более чем 18, 25, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 или 70 лет. В других вариантах реализации изобретения возраст субъекта равен менее чем 65 лет. В некоторых вариантах реализации изобретения возраст субъекта равен менее чем 18 лет. В некоторых вариантах реализации изобретения возраст субъекта равен менее чем 18, 15, 12, 10, 9, 8 или 7 лет.

В некоторых вариантах реализации изобретения способы могут найти применения для субъектов с возрастом по меньшей мере 50 лет, хотя более молодые субъекты могут получить благоприятный эффект также. В других вариантах реализации изобретения, возраст субъектов равен по меньшей мере 55, по меньшей мере 60, по меньшей мере 65 и по меньшей мере 70 лет. В другом варианте реализации изобретения субъекты имеют злокачественную цитогенетику. "Злокачественная цитогенетика" определяется как любой недиплоидный кариотип или больший чем или равный 3 хромосомным аберрациям. В другом варианте реализации изобретения возраст субъектов равен по меньшей мере 60 лет и субъекты имеют злокачественную цитогенетику. В другом варианте реализации изобретения возраст субъектов равен 60-65 лет и субъекты имеют злокачественную цитогенетику. В другом варианте реализации изобретения возраст субъектов равен 65-70 лет и субъекты имеют злокачественную цитогенетику.

В некоторых вариантах реализации изобретения в истории болезни больного нет инфаркта миокарда в течение трех месяцев лечения в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения в истории болезни субъекта отсутствует инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение трех месяцев лечения в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект не страдал от тромбоэмболических осложнений, включающих тромбоз глубоких вен или эмболию легких, в течение 28 дней лечения в соответствии со способами, предложенными в настоящем документе. В других вариантах реализации изобретения субъект не испытывал или не испытывает неконтролируемого генерализованного тромбогеморрагического синдрома.

Поскольку больные раком имеют гетерогенные клинические признаки и различающиеся клинические результаты, даваемое пациенту лечение может различаться в зависимости от его/ее прогноза. Квалифицированный врач сможет легко определить без лишних исследований специальных вторичных агентов разновидности операций и типы стандартных конкретных вторичных лекарственных средств, разновидности операций и типы стандартной немедикаментозной терапии, которые могут быть эффективно использованы для лечения индивидуального субъекта больного раком.

Должно быть ясно, что данным описанием предусмотрена каждая пригодная комбинация предложенных в настоящем документе соединений с одним или более упомянутых выше соединений и необязательно одним или более дополнительных фармакологически активных веществ.

Е. Состав фармацевтических композиций.

Предложенные в настоящем документе фармацевтические композиции содержат терапевтически эффективное количество одного или более предложенных в настоящем документе соединений и фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и вспомогательных веществ.

Соединения могут входить в состав подходящих фармацевтических препаратов, таких как растворы, суспензии, таблетки, диспергируемые таблетки, драже, капсулы, порошки, составы с замедленным высвобождением или эликсиры, для перорального введения в стерильных растворах или суспензии для офтальмологического или парентерального введения, так же, как препарат трансдермального пластыря и ингаляторы сухого порошка. Типично вышеописанные соединения входят в состав фармацевтических композиций, используя техники и способы, хорошо известные в данной области техники (см., например, Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Seventh Edition 1999).

В композициях эффективные концентрации одного или более соединений или фармацевтически приемлемых солей смешивают с подходящим фармацевтическим носителем или несущей средой. В некоторых вариантах реализации изобретения концентрации соединений в композициях представляют собой эффективное для доставки количество, при введении, которое излечивает, предотвращает или облегчает один или более симптомов и/или прогрессирование рака, включая солидные опухоли и опухоли кровеносной ткани.

Типично, композиции входят в состав доз для однократного приема. Для приготовления рецептуры композиции массовую долю соединения растворяют, суспендируют, диспергируют или по-другому смешивают в выбранной несущей среде для достижения эффективной концентрации, такой при которой из-

лечиваемое патологическое состояние облегчается или улучшается. Фармацевтические носители или несущие среды, пригодные для введения предложенных в настоящем документе соединений, включают все такие носители, известные в качестве пригодных для конкретного способа введения специалистам в данной области техники.

Вдобавок, соединения могут входить в состав в виде индивидуального фармацевтически активного компонента в композиции или могут быть смешаны с другими активными компонентами. Суспензии липосом, включающие нацеленные на ткани липосомы, такие как нацеленные на опухоль липосомы, также могут быть пригодны в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Данные препараты могут быть получены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области техники. Например, липосомальные препараты могут быть приготовлены известными в данной области техники способами. Вкратце, липосомы, такие как многослойные везикулы (MLV), могут быть получены путем сушки яичного фосфатидилхолина и мозгового фосфатидилсерина (молярное соотношение 7:3) на внутренней поверхности колбы. Прибавляют раствор предложенного в настоящем документе соединения в фосфатно-солевом буферном растворе (ФСБ), лишенном двухвалентных катионов, и встряхивают колбу до тех пор, пока липидная пленка не диспергируется. Полученные везикулы промывают для удаления неинкапсулированного соединения, осаждают центрифугированием и затем снова ресуспендируют в ФСБ.

Действующее вещество содержится в фармацевтически приемлемом носителе в количестве, достаточном для проявления терапевтически полезного эффекта при отсутствии нежелательных побочных эффектов у больного. Терапевтически эффективная концентрация может быть определена эмпирически путем тестирования соединений в системах *in vitro* и *in vivo*, описанных в настоящем документе, и затем их экстраполяцией до уровня человеческих доз.

Концентрация действующего вещества в фармацевтической композиции будет зависеть от абсорбции, распределения в тканях, скоростей дезактивации и экскреции действующего вещества, физико-химических характеристик соединения, схемы применения и введенного количества так же, как от других факторов, известных специалистам в данной области техники. Например, доставляемое количество является достаточным для облегчения одного или более симптомов рака, включая солидные опухоли и опухоли кроветворной ткани.

В некоторых вариантах реализации изобретения терапевтически эффективная доза должна приводить к концентрации активного компонента в сыворотке крови от около 0,1 нг/мл до около 50-100 мкг/мл. В одном варианте реализации изобретения фармацевтические композиции обеспечивают дозировку от около 0,001 до около 2000 мг соединения на 1 кг массы тела в день. Фармацевтические готовые лекарственные формы приготавливают для обеспечения от около 1 до около 1000 мг и в других вариантах реализации изобретения от около 10 до около 500 мг необходимого действующего компонента или комбинации необходимых компонентов в готовой лекарственной форме.

Действующее вещество может быть введено однократно или может быть разделено на число меньших доз для введения через интервалы времени. Понятно, что точная дозировка и продолжительность лечения зависят от заболевания, которое лечат, и могут быть определены эмпирически, используя известные методы тестирования или с помощью экстраполяции данных исследований, проведенных *in vivo* или *in vitro*. Следует заметить, что концентрации и значение доз могут также изменяться в зависимости от тяжести симптомов патологического состояния, которые планируют облегчить. Дополнительно должны быть понятно, что для любого конкретного субъекта конкретная схема приема лекарственного средства должны регулироваться во времени в соответствии с личной необходимостью и профессиональным суждением лица, вводящего или осуществляющего руководство по введению препаратов, и что изложенные в настоящем документе диапазоны концентраций являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения объема описания данного документа или способа применения заявленных препаратов.

Поэтому эффективные концентрации или количества одного или более соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли смешивают с подходящим фармацевтическим носителем или несущей средой для системного, наружного или местного введения для получения фармацевтических композиций. Соединения включены в количестве, эффективном для облегчения одного или более симптомов или для лечения, задержки прогрессирования или предотвращения. Концентрация действующего вещества в композиции будет зависеть от абсорбции, распределения в тканях, скоростей дезактивации, экскреции действующего вещества, схемы применения, введенного количества, конкретной рецептуры так же, как от других факторов, известных специалистам в данной области техники.

Композиции предназначены для введения подходящим путем, включающим, но не ограничивающимся, пероральный, парентеральный, ректальный, наружный и местный пути. Для перорального введения могут быть приготовлены составы в капсулах и таблетках. Композиции находятся в жидкой, полужидкой или твердой формах и приготовлены подходящим способом для каждого пути введения.

Растворы или суспензии, используемые для парентерального, кожного, подкожного или наружного применения, могут включать любой из следующих компонентов: стерильный разбавитель, такой

как вода для инъекций, физиологический раствор, нелетучее масло, полиэтиленгликоль, глицерин, пропиленгликоль, диметилацетамид или другой синтетический растворитель; противомикробное средство, такое как бензиловый спирт и метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота и бисульфит натрия; хелатирующие агенты, такие как этилендиаминоуксусная кислота (ЭДТА); буферы, такие как ацетатные, цитратные и фосфатные; и средства для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Препараты для парентерального применения могут быть помещены в ампулы, шприцы-ручки, шприцы одноразового применения или пузырьки, содержащие однократные или многократные дозы, сделанные из стекла, пластика или другого подходящего материала.

В случаях, в которых соединения показывают недостаточную растворимость, могут быть использованы способы солюбилизации соединений. Такие способы известны специалистам в данной области техники и включают, но не ограничиваются ими, использование сорастворителей, таких как диметилсульфоксид (ДМСО), использование поверхностно-активных веществ, таких как TWEEN®, или растворение в водном растворе гидрокарбоната натрия.

После смешивания или прибавления соединения(й) полученная смесь может представлять собой раствор, суспензию, эмульсию или тому подобное. Форма полученной смеси зависит от числа факторов, включая предназначение для способа введения и растворимость соединения в выбранном носителе или несущей среде. Эффективная концентрация является достаточной для облегчения симптомов заболевания, нарушения или патологического состояния, которые нуждаются в лечении, и может быть эмпирически определена.

Фармацевтические композиции предложены для введения людям и животным в стандартных лекарственных формах, таких как таблетки, капсулы, драже, порошки, гранулы, стерильных растворов для парентерального введения и растворов или суспензий для перорального применения и масляных эмульсий в воде, содержащих подходящие количества соединений или их фармацевтически приемлемых солей. Фармацевтически терапевтически действующие вещества и их соли находятся в составе и вводятся в лекарственных формах с однократной или многократной дозировками. Лекарственная форма с однократной дозировкой в контексте данного документа относится к физически дискретным дозам, подходящим для людей и животных, и упакованных индивидуально в соответствии с тем, как это известно в данной области техники. Каждая однократная доза содержит заранее определенное количество терапевтически действующего вещества, достаточное для оказания желаемого терапевтического эффекта, в связи с требуемым фармацевтическим носителем, несущей средой или разбавителем. Примеры лекарственных форм с однократной дозировкой включают ампулы и шприцы и индивидуально упакованные таблетки или капсулы. Лекарственные формы с однократной дозировкой могут быть введены по частям или многократно. Лекарственная форма с многократной дозировкой представляет собой множество идентичных лекарственных форм с однократной дозировкой, упакованных в отдельные контейнеры для введения в отдельной форме с однократной дозировкой. Примеры лекарственных форм с многократной дозировкой включают пузырьки, бутылочки с таблетками или капсулами или бутылочки объемом пинты или галлоны. Поэтому лекарственная форма с многократной дозировкой представляет собой множество однократных доз, которые не разделены в упаковке.

Препараты с замедленным высвобождением также могут быть получены. Подходящие примеры препаратов с замедленным высвобождением включают полупроницаемые матрицы твердых гидрофобных полимеров, содержащие предложенное в настоящем документе соединение, матрицы которых находятся в форме профилированных изделий, например, пленок или микрокапсул. Примеры матриц с задержкой высвобождения включают ионтофорезные пластиры, полиэфиры, гидрогели (например, поли(2-гидроксиэтил-метакрилат) или поли(виниловый спирт)), полилактиды, сополимеры L-глутаминовой кислоты и этил-L-глутамат, недеградируемый этилен-винилацетат, деградируемые сополимеры молочной кислоты-гликолевой кислоты, такие как LUPRON D ЭПОТ™ (инъекцируемые микросферы, состоящие из молочной кислоты-гликолевой кислоты и лейпролелин ацетат) и поли-D-(-)-3-гидроксимасляная кислота. Тогда как полимеры, такие как этиленвинилацетат и молочная кислота-гликолевая кислота, способны высвобождать молекулы в течение 100 дней, некоторые гидрогели высвобождают протеины за более короткие периоды времени. Если инкапсулированные соединения содержатся в организме в течение длительного периода, то они могут денатурировать или агрегировать в результате воздействия влаги при 37°C, приводя к потере биологической активности и возможным изменениям в их структуре. Рациональные стратегии могут быть разработаны для стабилизации в зависимости от механизма действия. Например, если механизм агрегации является межмолекулярным с образованием S-S связей путем тиодисульфидного обмена, то стабилизация может быть достигнута путем модификации сульфгидрильных остатков, лиофилизации из кислотных растворов, контролем содержания влаги, используя подходящие добавки и развитие конкретных композиций полимерных матриц.

Могут быть получены лекарственные формы или композиции, содержащие действующее вещество в диапазоне 0,005 до 100% в соотношении с нетоксичным носителем. Для перорального введения фармацевтически приемлемую нетоксическую композицию получают путем введения в любые обычно применяемые вспомогательные вещества, такие как, например фармацевтические категории маннита, лактозы,

крахмала, стеарата магния, талька, производных целлюлозы, кросскармеллозы натрия, глюкозы, сахарозы, карбоната магния или сахарината натрия. Такие композиции включают растворы, суспензии, таблетки, капсулы, порошки и составы с замедленным высвобождением, такие как, но не ограничивающиеся ими, импланты и микроинкапсулированные системы доставки, и биodeградирующие, биосовместимые полимеры, такие как коллаген, этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, полиортоэфиры, полимолочная кислота и другие. Способы получения указанных композиций известны специалистам в данной области техники. Предусмотренные данным описанием композиции могут содержать около 0,001-100% действующего вещества, в некоторых вариантах реализации изобретения около 0,185% или около 75-95%.

Действующие вещества или фармацевтически приемлемые соли могут быть получены с носителями, которые предохраняют соединение от скорой экскреции из организма, такие как составы с замедленным высвобождением или покрытия.

Композиции могут включать другие действующие вещества для получения желаемых комбинаций свойств. Предложенные в настоящем документе соединения или их фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению также для терапевтических или профилактических целей могут быть преимущественно введены совместно с другим фармакологическим средством, в общем известным в данной области техники для лечения одного или более заболеваний или состояний здоровья, относящихся к описанным выше, таких как заболевания, относящиеся к оксидативному стрессу. Понятно, что такая комбинированная терапия представляет собой дополнительный аспект лечения композициями и способами, предложенными в настоящем документе.

Не содержащие лактозу композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать вспомогательные вещества, которые хорошо известны в данной области техники и перечислены, например, в U.S. Pharmacopia (USP) SP (XXI)/NF (XVI). В общем, не содержащие лактозу композиции содержат действующее вещество, связующее вещество/наполнитель и смазывающее вещество в фармацевтически сопоставимых и фармацевтически приемлемых количествах. Иллюстративные примеры не содержащих лактозу лекарственных форм содержат действующее вещество, микрокристаллическую целлюлозу, клейстеризованный крахмал и стеарат магния.

Безводные фармацевтические композиции, лекарственные формы, содержащие предложенное в настоящем документе соединение, дополнительно охватываются объемом описания данного изобретения. Например, прибавление воды (например, 5%) широко принято в фармацевтике как способ стимуляции долгосрочного хранения с целью определения характеристик, таких как срок годности или стабильности составов во времени; см., например, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, p. 379-80. На практике вода и нагревание ускоряют распад некоторых соединений. Поэтому воздействие воды на состав может быть очень существенным ввиду того, что влага в материалах и/или воздухе обычно включается в процессе производства, манипуляциях, упаковки, хранения, транспортировки и использования составов.

Предложенные в настоящем документе безводные фармацевтические композиции, лекарственные формы, могут быть получены, используя безводные компоненты или компоненты с низким содержанием влаги и условия с низким содержанием влаги в материалах и воздухе. Фармацевтические композиции и лекарственные формы, которые содержат лактозу и по меньшей мере одно действующее вещество, содержащее первичный или вторичный амин, являются безводными, если не ожидается существенного контакта с влагой из материалов и/или влагой воздуха в процессе производства, упаковки и/или хранения.

Безводная фармацевтическая композиция должна быть получена и храниться так, чтобы поддерживать ее безводность. Соответственно безводные композиции упаковывают, используя материалы, известные для предотвращения воздействия воды, такие, чтобы они могли быть включены в подходящие рецептурные наборы. Примеры подходящих упаковок включают, но не ограничиваются ими, герметично закрытые фольги, пластики, контейнеры с одноразовой дозой (например, пузырьки), блистерные упаковки и контурные упаковки.

E-1. Лекарственные формы для перорального применения.

Лекарственные формы для перорального применения представляют собой как твердое вещество, гель, так и жидкость. Твердые лекарственные формы представляют собой таблетки, капсулы, гранулы порошкообразное вещество. Типы таблеток для перорального применения включают спрессованные, жевательные пастилки и таблетки, которые могут быть покрыты энтеросолюбильной оболочкой, покрыты сахаром или покрыты пленкой. Капсулы могут быть в виде желатиновых капсул в мягкой или твердой оболочке, в то время как гранулы и порошки могут быть предложены в форме, не выделяющей газ или выделяющей газ с комбинацией других компонентов, и известны специалистам в данной области техники.

В некоторых вариантах реализации изобретения препараты представляют собой твердые лекарственные формы, такие как капсулы или таблетки. Таблетки, драже, капсулы, пастилки и тому подобные могут содержать любое из следующих компонентов или соединений аналогичной природы: связующее вещество; разбавитель; разрыхлитель; смазывающее вещество; скользящее вещество; подсластитель и

ароматизатор.

Примеры связующих веществ включают микрокристаллическую целлюлозу, трагакантовую камедь, раствор глюкозы, акациевую камедь, раствор желатина, сахарозу и крахмальный клейстер. Смазывающие вещества включают тальк, крахмал, стеарат магния или кальция, ликоподий и стеариновую кислоту. Разбавители включают, например, лактозу, сахарозу, крахмал, каолин, соль, маннит и гидрофосфат кальция. Скользящие вещества включают, но не ограничиваются ими, коллоидный диоксид кремния. Разрыхлители включают кросскармеллозу натрия, карбоксиметилкрахмал натрия, альгиновую кислоту, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, бентонит, метилцеллюлозу, агар-агар и карбоксиметилцеллюлозу. Окрашивающие добавки включают, например, любой из одобренных сертифицированных водорастворимых FD и C красителей, их смеси и нерастворимые в воде FD и C красители, суспендированные на гидроксиде алюминия.

Подсластители включают сахарозу, лактозу, маннит, искусственные подсластители, такие как сахарин, и любое число высушенных распылением ароматизаторов. Ароматизаторы включают природные ароматизаторы, экстрагированные из растений, таких как фрукты и синтетические смеси соединений, которые производят приятное ощущение, такие как, но не ограничивающиеся ими, мятное масло и метилсалицилат. Увлажняющие средства включают пропиленгликоль моностеарат, сорбитан моноолеат, диэтиленгликоль монолаурат и полиоксиэтилен лауровый эфир. Покрытия рвотных средств включают жирные кислоты, жиры, воски, шеллак, аммонизированный шеллак и ацетатфталат целлюлозы. Пленочные покрытия включают гидроксиметилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль 4000 и ацетатфталат целлюлозы.

Если желательно пероральное введение, соединение может быть предложено в композиции, которая защищает его от кислой среды желудка. Например, композиция может быть приготовлена в энтеросолюбильном покрытии, которое сохраняет ее целостность в желудке и высвобождает действующее вещество в кишечнике. Также композиция может быть приготовлена в комбинации с антацидным средством или другим таким компонентом.

Когда капсула представляет собой готовую лекарственную форму, она может содержать в дополнение к материалу вышеуказанного типа жидкий носитель, такой как жирное масло. В дополнение, готовые лекарственные формы могут содержать различные другие материалы, которые изменяют физическую форму лекарственной формы, например покрытия из сахара и других энтеросолюбильных средств. Также соединения могут быть введены в виде компонента эликсира, суспензии, сиропа, капсулы-имплантата, опрыскивателя, жевательной резинки или тому подобного. Сироп может содержать в дополнение к действующим веществам сахарозу в качестве подсластителя и некоторые консерванты, красители и пигменты и вкусовые добавки.

Действующие вещества также могут быть смешаны с другими действующими веществами, которые не уменьшают желаемое действие, или с материалами, которые дополняют желаемое действие, такими как антацидные добавки, H₂ блокаторы и диуретики. Действующее вещество представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему описанию. Могут включаться более высокие концентрации действующего вещества до около 98 мас. %.

Фармацевтически приемлемые носители, включенные в таблетках, представляют собой связующие вещества, смазывающие вещества, разбавители, разрыхлители, окрашивающие добавки, вкусовые добавки и увлажнители. Покрытые энтеросолюбильным покрытием, таблетки устойчивы к действию желудочной кислоты благодаря энтеросолюбильному покрытию и растворяются или распадаются в нейтральной или щелочной среде кишечника.

Таблетки, покрытые сахаром, представляют собой прессованные таблетки, в которых применяются различные слои фармацевтически приемлемых веществ. Покрытые пленкой таблетки представляют собой прессованные таблетки, которые покрыты полимером или другим подходящим покрытием. Многократно прессованные таблетки представляют собой прессованные таблетки, полученные путем более чем одного цикла сжатия, используя ранее упомянутые фармацевтически приемлемые вещества. Окрашивающие добавки также могут применяться в вышеупомянутых лекарственных формах. Вкусовые добавки и подсластители используют в прессованных таблетках, покрытых сахаром, многократно прессованных и жевательных таблетках. Вкусовые добавки и подсластители особенно пригодны для производства жевательных таблеток и пастилок.

Жидкие лекарственные формы для перорального применения включают водные растворы, эмульсии, суспензии, растворы и/или суспензии, полученные при повторном растворении из гранул, не выделяющих газ и выделяющих газ препаратов, полученных при повторном растворении из выделяющих газ гранул. Водные растворы включают, например, эликсиры и сиропы. Эмульсии представляют собой как эмульсии типа "масло в воде", так и эмульсии типа "вода в масле".

Эликсиры представляют собой прозрачные, подслащенные, водно-спиртовые препараты. Фармацевтически приемлемые носители, используемые в эликсирах, включают растворители. Сиропы представляют собой концентрированные водные растворы сахара, например сахарозы, и могут содержать консервант. Эмульсия представляет собой двухфазную систему, в которой одна жидкость диспергирована в форме мелких капель по всему объему другой жидкости. Фармацевтически приемлемые носители,

используемые в эмульсиях, представляют собой неводные жидкости, эмульсифицирующие агенты и консерванты. В суспензиях используют фармацевтически приемлемые суспендирующие средства и консерванты. Фармацевтически приемлемые вещества, используемые в невыделяющих газ гранулах, для повторного растворения и получения жидкой лекарственной формы для перорального применения включают разбавители, подсластители и увлажняющие средства. Фармацевтически приемлемые вещества, используемые в выделяющих газ гранулах, для повторного растворения и получения жидкой лекарственной формы для перорального применения включают органические кислоты и источник диоксида углерода. Окрашивающие и вкусовые добавки используют во всех вышеупомянутых готовых лекарственных формах.

Растворители включают глицерин, сорбит, этиловый спирт и сироп. Примеры консервантов включают глицерин, метил и пропилпарабен, бензойную кислоту, бензоат натрия и спирт. Примеры неводных жидкостей, используемых в эмульсиях, включают минеральное масло и хлопковое масло. Примеры эмульсифицирующих средств включают желатин, акацию, трагакант, бентонит и поверхностно-активные вещества, такие как полиоксиэтилен сорбитан моноолеат. Суспендирующие агенты включают натрий карбоксиметилцеллюлозу, пектин, трагакант, вигум и акацию. Разбавители включают лактозу и сахарозу. Подсластители включают сахарозу, сиропы, глицерин искусственные подсластители, такие как сахарин. Увлажняющие средства включают пропиленгликоль моностеарат, сорбитан моноолеат, диэтиленгликоль монолаурат и полиоксиэтилен лауриловый эфир. Органические кислоты включают лимонную и винную кислоту. Источники диоксида углерода включают гидрокарбонат натрия и карбонат натрия. Окрашивающие добавки включают любые одобренные и сертифицированные водорастворимые FD и C красители и их смеси. Вкусовые добавки включают природные ароматизаторы, экстрагированные из растений, таких как фрукты, и синтетические смеси соединений, которые производят приятное ощущение.

Для твердой лекарственной формы, раствор или суспензию, например, в полипропиленкарбонате, растительных маслах или триглицеридах инкапсулируют в желатиновую капсулу. Такие растворы и их препараты и инкапсуляции описаны в патентах США №№ 4328245; 4409239 и 4410545. Для жидкой лекарственной формы раствор, например, в полиэтиленгликоле может быть разбавлен достаточным количеством фармацевтически приемлемого жидкого носителя, например воды, для облегчения измерения при введении.

Иначе, жидкие или полутвердые препараты для перорального применения могут быть получены путем растворения или диспергирования действующего вещества или соли в растительных маслах, глицеролах, триглицеридах, сложных эфирах пропиленгликоля (например, пропиленкарбонате) и других таких носителях и инкапсулированием указанных растворов или суспензий в желатиновые капсулы с твердой или мягкой оболочкой. Другие пригодные препараты включают, но не ограничиваются ими, содержащие предложенное в настоящем документе соединение, диалкилированный моно- или полиалкиленгликоль, включающие, но не ограничивающиеся ими, 1,2-диметоксиметан, диглим, триглим, тетраглим, полиэтиленгликоль-350-диметиловый эфир, полиэтиленгликоль-550-диметиловый эфир, полиэтиленгликоль-750-диметиловый эфир, в которых 350, 550 и 750 относится к приблизительной средней молекулярной массе полиэтиленгликоля и одного или более антиоксидантов, таких как бутилгидрокситолуол (БНТ), бутилгидроксианизол (БНА), пропилгаллат, витамин Е, гидрохинон, гидроксикумарины, этаноламин, лецитин, цефалин, аскорбиновая кислота, яблочная кислота, сорбит, фосфорная кислота, тиодипропионовая кислота и ее эфиры и дитиокарбаматы.

Другие препараты включают, но не ограничиваются ими, водные спиртовые растворы, включающие фармацевтически приемлемый ацеталь. Спирты, используемые в указанных препаратах, представляют собой любые смешивающиеся с водой растворители, имеющие одну или более гидроксильных групп, включающие, но не ограничивающиеся ими, пропиленгликоль и этанол. Ацетали включают, но не ограничиваются ими, ди(низший алкил) ацетали низших алкилкальдегидов, таких как ацетальдегид диэтилацеталь.

Во всех вариантах реализации изобретения таблетки и капсулы препаратов могут быть покрыты известными способами специалистом в данной области техники с целью изменения или задержки растворения действующего вещества. Поэтому, например, они могут быть покрыты традиционно принятым энтеросолюбильным перевариваемым покрытием, таким как фенилсалицилат, воски и ацетатфталат целлюлозы.

Е-2. Инъекционные лекарственные средства, растворы и эмульсии.

Парентеральное введение, обычно характеризуемое инъекцией, как подкожно, внутримышечно, так и внутривенно, также предусмотрено данным описанием. Инъекционные лекарственные средства могут быть приготовлены в традиционно принятых формах как в виде жидких растворов или суспензий, твердых формах пригодных для приготовления раствора или суспензии в жидкости перед началом инъекции, так и в виде эмульсий. Подходящие вспомогательные вещества представляют собой, например, воду, физиологический раствор, декстрозу, глицерин или этанол. При этом, при желании, фармацевтические композиции для введения также могут содержать незначительные количества нетоксических веществ, таких как увлажняющие или эмульсифицирующие средства, рН буферные средства, стабилизаторы, повышающие растворимость добавки и другие такие средства, такие, как например, ацетат натрия, сорби-

тан монолаурат, триэтаноламин олеат и циклодекстрины. Имплантация системы замедленного высвобождения или с задержкой высвобождения, такой при которой поддерживается постоянный уровень дозы, также предусмотрена данным описанием. Вкратце, предложенное в настоящем документе соединение диспергировано в твердой внутренней матрице, например, полиметилметакрилата, полибутилметакрилата, пластифицированного или непластифицированного поливинилхлорида, пластифицированного нейлона, пластифицированного полиэтилентерефталата, природного каучука, полиизопрена, полиизобутилена, полибутадиена, полиэтилена, этилен-винилацетатных сополимеров, силиконовых каучуков, полидиметилсилоксанов, силикон-карбонатных сополимеров, гидрофильных полимеров, таких как гидрогели сложных эфиров акриловой и метакриловой кислоты, коллаген, поперечно сшитый поливиниловый спирт и поперечно сшитый частично гидролизированный поливинилацетат, которая окружена внешней полимерной мембраной, например полиэтилена, полипропилена, сополимеров этилена/пропилена, сополимеров этилена/этилакрилата, сополимеров этилена/винилацетата, силиконовых каучуков, полидиметилсилоксанов, неопренового каучука, хлорированного полиэтилена, поливинилхлорида, сополимеров винилхлорида с винилацетатом, винилиденхлорида, этилена и пропилена, полиэтилентерефталатного иономера, бутилкаучука эпихлоргидриновых каучуков, сополимера этилена/винилового спирта, терполимера этилена/винилацетата/винилового спирта и сополимера этилена/винилоксиэтанола, которая неразстворима в биологических жидкостях. Соединение диффундирует через внешнюю полимерную мембрану на этапе, на котором обеспечивается контроль скорости высвобождения. Процентное содержание действующего вещества, содержащегося в такой парентеральной композиции, в высокой степени зависит от ее конкретной природы так же, как от активности соединения и необходимости субъекта.

Парентеральное введение композиций включает внутривенный, подкожный и внутримышечный способы введения. Препараты для парентерального введения включают готовые для инъекции стерильные растворы, стерильные сухие растворимые продукты, такие как лиофилизированные порошки, готовые для того, чтобы быть смешанными с растворителем непосредственно перед началом применения, включающие лекарственные средства для подкожных инъекций, готовые для инъекций стерильные суспензии, стерильные сухие нерастворимые продукты, готовые для того, чтобы быть смешанными с несущей средой непосредственно перед началом применения, и стерильные эмульсии. Растворы могут представлять собой как водные, так и неводные.

В случае внутривенного введения подходящие носители включают физиологический раствор или фосфатно-солевой буферный раствор (ФСБ) и растворы, содержащие загустители и солюбилизующие средства, такие как глюкоза, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль и их смеси.

Фармацевтически приемлемые носители, используемые в препаратах для парентерального введения, включают водные несущие среды, неводные несущие среды, противомикробные средства, изотонические средства, буферы, антиоксиданты, местные анестетики, суспендирующие и диспергирующие средства, эмульсифицирующие средства, связывающие или хелатирующие средства и другие фармацевтически приемлемые вещества.

Примеры водных несущих сред включают физиологический раствор для инъекций, раствор Рингера для инъекций, изотонический раствор декстрозы для инъекций, стерильную воду для инъекций, раствор для инъекций декстрозы и лактатный раствор Рингера для инъекций. Неводные парентеральные несущие среды включают нелетучие масла растительного происхождения, хлопковое масло, кукурузное масло, сезамовое масло и арахисовое масло. Противомикробные средства в бактериостатической или фунгистатической концентрациях должны быть прибавлены к препаратам для парентерального введения, упакованных в упаковки лекарственных средств для многократного приема, которые включают фенолы или крезолы, содержащие ртуть соединения, бензиловый спирт, хлорбутанол, метиловый и пропиловый эфиры п-гидроксibenзойной кислоты, тимеросал, бензалкония хлорид и бензетония хлорид. Изотонические средства включают хлорид натрия и декстрозу. Буферы включают фосфат и цитрат. Антиоксиданты включают гидросульфат натрия. Местные анестетики включают прокаина гидрохлорид. Суспендирующие и диспергирующие средства включают натрий карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон.

Эмульсифицирующие средства включают Полисорбат 80 (TWEEN® 80). Связывающее или хелатирующее ион металла средство включает ЭДТА. Фармацевтические носители также включают этиловый спирт, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль для смешивающихся с водой несущих средств и гидроксид натрия, соляную кислоту, лимонную кислоту или молочную кислоту для регулирования pH.

Концентрация фармацевтически активного соединения регулируется для того, чтобы инъекция обеспечивала эффективное количество для получения желаемого фармакологического эффекта. Точная доза зависит от возраста, массы и состояния пациента или животного в соответствии с тем, что известно в данной области техники.

Однократную дозу препаратов для парентерального введения упаковывают в ампулу, пузырек или шприц с иглой. Все препараты для парентерального введения должны быть стерильными в соответствии с тем, что известно и практикуется в данной области техники.

В качестве иллюстративного примера внутривенное или внутриартериальное вливание стерильного водного раствора, содержащего действующее вещество, представляет собой эффективный способ. В дру-

гом варианте реализации изобретения стерильный водный или масляный раствор или суспензию, содержащую действующее вещество, впрыскивают, как это требуется для получения желаемого фармакологического эффекта.

Инъекционные лекарственные средства создают для местного или системного введения. Типично приготавливаемая терапевтически эффективная доза содержит концентрацию по меньшей мере около 0,1 до около 90 мас.% или более, такой как более чем 1 мас.%, действующего вещества к ткани(ям), которую лечат. Действующее вещество может быть введено однократно или может быть разделено на число меньших доз для введения через интервалы времени. Понятно, что точная доза и продолжительность лечения определяются у ткани, которую лечат, и может быть определена эмпирически, используя известные методы тестирования или путем экстраполяции данных теста *in vivo* или *in vitro*. Следует заметить, что концентрации и дозировка могут отличаться в зависимости от возраста лица, которое лечат. Дополнительно должно быть понятно, что для любого конкретного субъекта конкретные дозировки должны регулироваться во времени в соответствии с личной необходимостью и профессиональным суждением лица, вводящего или осуществляющего руководство по введению препаратов, и что изложенные в настоящем документе диапазоны концентраций являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения объема описания данного документа или способа применения заявленных препаратов.

Соединение может быть суспендировано в микронизированной или другой подходящей форме или может быть дериватизировано для получения более растворимой формы действующего вещества или для получения пролекарства. Форма полученной смеси зависит от числа факторов, включая предназначение для способа введения и растворимость соединения в выбранном носителе или несущей среде. Эффективная концентрация является достаточной для облегчения симптомов патологического состояния и может быть определена эмпирически.

Е-3. Лиофилизированные порошки.

Также представляющие интерес для настоящего описания лиофилизированные порошки могут быть повторно растворены для введения в виде растворов, эмульсий и других смесей. Также они могут быть повторно растворены и приготовлены в виде твердых веществ или гелей.

Стерильный лиофилизированный порошок получают путем растворения предложенного в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли в подходящем растворителе. Растворитель может содержать повышающее стабильность вспомогательное вещество или другой фармакологический компонент порошка или повторно растворенного раствора, полученного из порошка. Вспомогательные вещества, которые могут быть использованы, включают, но не ограничиваются ими, декстрозу, сорбит, фруктозу, кукурузный сироп, ксилит, глицерин, глюкозу, сахарозу или другое пригодное средство. Растворитель также может содержать буфер, такой как цитратный, натрий- или калий-фосфатный или другой такой буфер, известный специалистам в данной области техники, при том, что в одном варианте реализации изобретения у него нейтральный pH. Последующее стерилизующее фильтрование раствора с последующей лиофилизацией в стандартных условиях, известное специалистам в данной области техники, позволяет получить желаемый препарат. В общем, полученный раствор будет распределен в пузырьках для лиофилизации. Каждый пузырек будет содержать однократную дозу (включающую, но не ограниченную 10-1000 или 100-500 мг) или многократные дозы соединения. Лиофилизированный порошок могут хранить в подходящих условиях, таких как при около 4°C до комнатной температуры.

Повторное растворение данного лиофилизированного порошка в воде для инъекций позволяет получить препарат для применения при парентеральном введении. Для повторного растворения около 1-50, около 5-35 или около 9-30 мг лиофилизированного порошка прибавляют на 1 мл стерильной воды или другого подходящего носителя. Точное количество зависит от выбранного соединения. Такое количество может быть определено эмпирически.

Е-4. Наружное применение.

Смеси для наружного применения получают в соответствии с описанием для местного и системного введения. Полученная смесь может представлять собой раствор, суспензию, эмульсию или тому подобное и содержатся в рецептуре кремов, гелей, мазей, эмульсий, растворов, эликсиров, лосьонов, суспензий, настоек, паст, пен, аэрозолей, инфузий, спреев, суппозиториях, перевязочных материалов, кожных пластырей или любых других рецептов, пригодных для наружного применения.

Соединения или их фармацевтически приемлемые соли могут содержаться в составе аэрозолей для наружного применения, таком как лекарственная форма для ингаляции (см., например, патенты США №№ 4044126, 4414209 и 4364923, которые описывают аэрозоли для доставки стероида пригодного для лечения воспалительных заболеваний, в частности астмы). Указанные рецептуры для введения в дыхательный путь могут находиться в форме аэрозоля или раствора для небулайзера или в виде тонкодисперсного порошка для инсуффляции как индивидуально, так и в комбинации с инертным носителем, таким как лактоза. В таком случае, частицы рецептуры будут иметь диаметры менее чем 50 или менее чем 10 мкм.

Соединения могут находиться в форме рецептуры для местного или наружного применения, такой

как для наружного применения на коже или слизистой оболочке, такой как в глазу, в форме гелей, кремов и лосьонов и для применения для глаз или для интраокулярного применения или применения для введения в спинномозговой канал. Наружное введение рассматривают для трансдермальной доставки и также для введения в глаза или слизистую оболочку или для ингаляционных терапий. Также могут вводить назальные растворы действующего вещества индивидуально или в комбинации с другими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

Указанные растворы, в частности, предназначенные для применения в офтальмологии, могут быть приготовлены в виде 0,01-10% изотонических растворов, с pH около 5-7, с подходящими солями.

Е-5. Композиции для других путей введения.

Другие пути введения, такие как наружное введение, трансдермальные пластыри и ректальное введение, также предусмотрены настоящим описанием.

Например, готовые лекарственные формы для ректального введения или ректальные суппозитории, капсулы или таблетки для системного эффекта. Применяемые в настоящем документе ректальные суппозитории относятся к твердым телам для введения в прямую кишку, которые плавятся или размягчаются при температуре тела, высвобождая один или более фармакологических или терапевтических действующих веществ. Фармацевтически приемлемые вещества, используемые для ректальных суппозиторий, представляют собой основы или несущие среды и средства для повышения точки плавления. Примеры основ включают масло какао (какао-масло), глицерин, желатин, карбовакс (полиоксиэтиленгликоль) и подходящие смеси моно-, ди- и триглицеридов жирных кислот. Могут использовать комбинации различных основ. Средства, повышающие точку плавления, включают спермацет и воск. Ректальные суппозитории могут быть получены как способом сжатия, так и формовки. Иллюстративная масса ректального суппозитория равна около от 2 до 3 г.

Таблетки и капсулы для ректального введения производят, используя фармацевтически приемлемые введения и способы, как и для приготовления рецептур для перорального применения.

Е-6. Композиции с замедленным высвобождением.

Действующие вещества, предложенные в настоящем документе, могут быть введены с помощью контролируемого высвобождения или средств доставки, которые хорошо известны средним специалистам в данной области техники. Примеры включают, но не ограничиваются ими, соединения, описанные в патентах США №№ 3845770; 3916899; 3536809; 3598123; и 4008719, 5674533, 5059595, 5591767, 5120548, 5073543, 5639476, 5354556, 5639480, 5733566, 5739108, 5891474, 5922356, 5972891, 5980945, 5993855, 6045830, 6087324, 6113943, 6197350, 6248363, 6264970, 6267981, 6376461, 6419961, 6589548, 6613358, 6699500 и 6740634, каждый из которых включен в данное описание посредством ссылки. Такие готовые лекарственные формы могут быть применены для медленного или контролируемого высвобождения одного или нескольких действующих веществ, используя, например, гидроксипропилметилцеллюлозу, другие полимерные матрицы, гели, проницаемые мембраны, осмотические системы, многослойные покрытия, микрочастицы, липосомы, микросферы или их комбинацию для обеспечения желаемой кривой высвобождения в широком диапазоне пропорций. Пригодные препараты с контролируемым высвобождением, известные средним специалистам в данной области техники, включающие описанные в настоящем документе, могут быть легко выбраны для применения с предложенными в настоящем документе действующими веществами.

Все продукты с контролируемым высвобождением имеют общую цель улучшения лекарственной терапии по сравнению с результатом, достигнутым с использованием их неконтролируемых частиц. В одном варианте реализации изобретения применение подходящим образом созданного препарата с контролируемым высвобождением при терапевтическом лечении характеризуется минимальным количеством лекарственного средства, применяемым для лечения или взятия под контроль патологического состояния за минимальное количество времени. В некоторых вариантах реализации изобретения преимущества препаратов с контролируемым высвобождением включают пролонгированное действие лекарственного средства, сниженную кратность доз, повышенное соблюдение больным режима и схемы лечения. В дополнение, препараты с контролируемым высвобождением могут быть применены для оказания влияния на время начала действия или другие характеристики, такие как уровни лекарственных средств в крови и, таким образом, могут оказывать влияние на частоту побочных (например, нежелательных побочных) эффектов.

Большинство препаратов с контролируемым высвобождением созданы для мгновенного высвобождения количества лекарственного средства (действующего вещества), которое в короткие сроки вызывает желаемый терапевтический эффект, и постепенного и продолжительного высвобождения других количеств лекарственного средства для поддержания указанного уровня терапевтического или профилактического эффекта в течение продолжительного периода времени. С целью поддержания указанного постоянного уровня лекарственного средства в теле лекарственное средство должно высвобождаться из готовой лекарственной формы со скоростью, которая будет заменять количество вещества, метаболизируемое и выведенное из тела. Контролируемое высвобождение действующего вещества может быть вызвано широким рядом условий, включающим, но не ограничивающимся им, pH, температуру, ферменты, воду или другие физиологические условия или соединения.

В некоторых вариантах реализации изобретения действующее вещество может быть введено с помощью внутривенного вливания, имплантируемого осмотического насоса, трансдермального пластыря, липосом или других способов введения. В одном варианте реализации изобретения может применяться насос (см. Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)). В другом варианте реализации изобретения могут применяться полимерные материалы. В еще одном варианте реализации изобретения система с контролируемым высвобождением может быть помещена вблизи мишени для терапевтического воздействия, т.е. нуждаясь, таким образом, только в части системной дозы (см., например, Goodson, Medical Applications of Controlled Release, т. 2, с. 115-138 (1984)).

В некоторых вариантах реализации изобретения устройство с контролируемым высвобождением вводят субъекту вблизи места с нарушением иммунной активации или опухоли. Другие системы с контролируемым высвобождением рассматриваются в обзоре Langer (Science 249:1527-1533 (1990)). Действующее вещество может быть диспергировано в твердой внутренней матрице, например, полиметилметакрилата, полибутилметакрилата, пластифицированного или непластифицированного поливинилхлорида, пластифицированного нейлона, пластифицированного полиэтилентерефталата, природного каучука, полиизопрена, полиизобутилена, полибутадиена, полиэтилена, этилен-винилацетатных сополимеров, силиконовых каучуков, полидиметилсилоксанов, силикон-карбонатных сополимеров, гидрофильных полимеров, таких как гидрогели сложных эфиров акриловой и метакриловой кислоты, коллаген, поперечно-сшитый поливиниловый спирт и поперечно сшитый частично гидролизированный поливинилацетат, который окружен внешней полимерной мембраной, например, полиэтилена, полипропилена, сополимеров этилена/пропилена, сополимеров этилена/этилакрилата, сополимеров этилена/винилацетата, силиконовых каучуков, полидиметилсилоксанов, неопренового каучука, хлорированного полиэтилена, поливинилхлорида, сополимеров винилхлорида с винилацетатом, винилиденхлорида, этилена и пропилена, полиэтилентерефталатного иономера, бутилкаучука эпихлоргидриновых каучуков, сополимера этилена/винилового спирта, терполимера этилена/винилацетата/винилового спирта и сополимера этилена/винилоксиэтанола, который нерастворим в биологических жидкостях. Действующее вещество затем диффундирует через внешнюю полимерную мембрану способом, представляющим собой этап, на котором обеспечивается контроль скорости высвобождения. Процентное содержание действующего вещества, содержащегося в таких парентеральных композициях, зависит в высокой мере от конкретной природы так же, как и от потребностей субъекта.

Е-7. Нацеленные препараты.

Предложенные в настоящем документе соединения или их фармацевтически приемлемые соли также могут быть включены в состав препаратов для нацеливания на конкретную ткань, рецептор или другой участок тела субъекта, которого необходимо вылечить. Большинство из таких нацеливающих способов хорошо известно специалистам в данной области техники. Все такие нацеливающие способы рассмотрены в настоящем описании для применения в композициях мгновенного высвобождения. Неограничивающие примеры нацеливающих способов см., например, патенты США № 6316652, 6274552, 6271359, 6253872, 6139865, 6131570, 6120751, 6071495, 6060082, 6048736, 6039975, 6004534, 5985307, 5972366, 5900252, 5840674, 5759542 и 5709874.

В одном варианте реализации изобретения суспензии липосом, включающие нацеленные на ткань липосомы, такие как нацеленные на опухоль липосомы, также могут быть пригодны в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Данные препараты могут быть получены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области техники. Например, липосомальные препараты могут быть получены согласно описанию в патенте США № 4522811. Вкратце, липосомы, такие как многослойные везикулы (MLV), могут быть получены путем сушки яичного фосфатидилхолина и мозгового фосфатидилсерина (молярное соотношение 7:3) на внутренней поверхности колбы. Прибавляют раствор предложенного в настоящем документе соединения в фосфатно-солевом буферном растворе (ФСБ), лишенном двухвалентных катионов, и встряхивают колбу до тех пор, пока липидная пленка не диспергируется. Полученные везикулы промывают для удаления неинкапсулированного соединения, осаждают центрифугированием и затем снова ресуспенсируют в ФСБ.

Е-8. Изделия.

Соединения или фармацевтически приемлемые соли могут быть упакованы в виде изделий, содержащих упаковочный материал, соединение или предложенная в настоящем документе его фармацевтически приемлемая соль, которое применяют для лечения, предотвращения или облегчения одного или более симптомов или прогрессирования рака, включающего солидные опухоли и опухоли кроветворной ткани, и информацию о лекарственном препарате, в которой указано, что соединение или его фармацевтически приемлемая соль применяется для лечения, предотвращения или облегчения одного или более симптомов или прогрессирования рака, включающего солидные опухоли и опухоли кроветворной ткани.

Предложенные в настоящем документе изделия содержат упаковочные материалы. Применяемые для упаковок фармацевтических продуктов упаковочные материалы хорошо известны специалистам в данной области техники; см., например, патенты США № 5323907, 5052558 и 5033252. Примеры фармацевтических упаковочных материалов включают, но не ограничиваются ими, блистерные упаковки,

флаконы, тубы, ингаляторы, дозаторы, пакеты, ампулы, контейнеры, шприцы, шприцы-ручки, флаконы и любой упаковочный материал, пригодный для выбранного препарата и рассчитанный на способ введения и лечения. Широкий ряд препаратов соединений и композиций, предложенных в настоящем документе, предусмотрен в настоящем описании.

Ф. Исследование активности соединений.

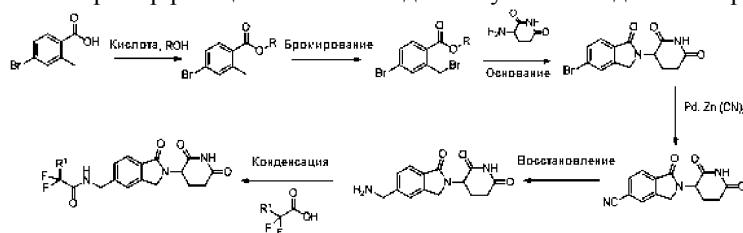
Стандартные физиологические, фармакологические и биохимические методы, доступные для тестирования соединений, для определения соединений, обладающих желаемой антипролиферативной активностью.

Такие методы исследования включают, например, биохимические исследования, такие как анализ связывания, радионуклидные методы исследования, так же, как разнообразие исследований на клетках.

Г. Получение соединений.

32. Предложенные в настоящем документе соединения могут быть получены с помощью методов, известных специалисту в данной области техники и следующих методиках, аналогичных описанным в разделе "Примеры" в настоящем документе и их рутинных модификаций.

33. Иллюстративный пример реакционной схемы для получения соединений приведен ниже.

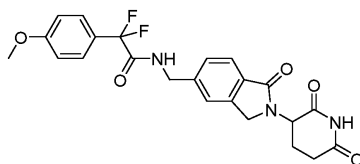


Понятно, что изложенное выше детальное описание и прилагаемые примеры являются только иллюстративными и не должны пониматься в качестве ограничений объема объекта данного изобретения. Различные изменения и модификации для описанных вариантов реализации изобретения будут понятны специалистам в данной области техники. Такие изменения и модификации, без ограничения включающие такие, которые относятся к химическим структурам, заместителям, производным, промежуточным соединениям, синтезам, составам и/или способам применения, предложенным в настоящем документе, могут быть сделаны без отхождения от духа и объема данного описания. Упомянутые патенты США и публикации включены в данный документ посредством ссылки.

6. Примеры.

Некоторые варианты реализации данного изобретения проиллюстрированы с помощью следующего неограничивающего примера.

Пример 1. Синтез N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-метоксифенил)ацетамид



А. Метил-4-бром-2-метилбензоат.

4-Бром-2-метилбензойную кислоту (100 г, 465,02 ммоль), концентрированную серную кислоту (52 мл) в метаноле (1 л) перемешивали и нагревали до 65°C в течение 18 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток разбавляли этилацетатом (500 мл), промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (150 мл), водой (200 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (250 мл) и сушили над сульфатом натрия. Органическую фазу упаривали при пониженном давлении и дополнительно сушили в высоком вакууме для получения метил-4-бром-2-метилбензоата (102 г, 445,27 ммоль, выход 95%) в виде красной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d₃) δ 7,78 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,45-7,30 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,57 (с, 3H).

В. Метил-4-бром-2-(бромметил)бензоат.

Метил-4-бром-2-метилбензоат (102 г, 445,27 ммоль), NBS (79,2 г, 445,27 ммоль), азиоизобутиронитрил (2,58 г, 16 ммоль) в ацетонитриле (600 мл) перемешивали и кипятили с обратным холодильником при 85°C в течение 18 ч. Смесь упаривали и к остатку добавляли дихлорметан (150 мл). Полученное твердое вещество удаляли фильтрованием. Фильтрат упаривали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-4% EtOAc в гексане). Фракции, содержащие продукт, упаривали при пониженном давлении и дополнительно сушили в высоком вакууме для получения метил-4-бром-2-(бромметил)бензоата (100 г, 324,70 ммоль, выход 72,9%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ¹H ЯМР (300 МГц, диметилсульфоксид-d₆) δ 7,88 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,72-7,64 (м, 1H), 5,00 (с, 2H), 3,88 (с, 3H).

С. 3-(5-Бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион.

Метил-4-бром-2-(бромметил)бензоат (100 г, 324,70 ммоль), 3-аминопиперидин-2,6-дион гидрохло-

рид (53,2 г, 324,70 ммоль), триэтиламин (113,29 мл, 811,75 ммоль) и сухой диметилформамид (400 мл) перемешивали при комнатной температуре в инертной атмосфере в течение 18 ч. Реакционную смесь охладили до 5°C и разбавляли водой (400 мл), уксусной кислотой (115 мл), диэтиловым эфиром (300 мл) с продолжением перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали эфиром (100 мл) и дополнительно сушили в высоком вакууме для получения 3-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (46 г, 142,35 ммоль, выход 43,8%) в виде светло-синего твердого вещества. ЭС-МС m/z 325,0 $[M+1]^+$.

D. 2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбонитрил.

3-(5-Бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (46 г, 142,35 ммоль), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен (788 мг, 1,423 ммоль), цианид цинка (25 г, 213,52 ммоль), ацетат цинка (7,83 г, 42,7 ммоль) и сухой диметилформамид (360 мл) перемешивали и дегазировали перед прибавлением трис-(дибензилиденацетон)диплатина(0) (0,364 г, 0,398 ммоль). Откачали воздух из сосуда с реакционной смесью и трижды заполнили его аргоном, затем перемешивали при 120°C в течение 20 ч. Смесь охладили до комнатной температуры, отфильтровывали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-5% метанол в дихлорметане). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении и затем дополнительно сушили в высоком вакууме для получения 2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбонитрила (22 г, 81,78 ммоль, выход 57,2%) в виде коричневого твердого вещества. ЭС-МС m/z 268,0 $[M-H]^+$.

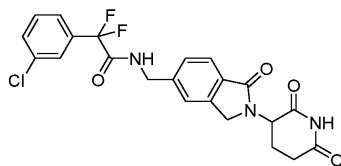
E. 3-(5-(Аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион.

2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбонитрил (10 г, 37,13 ммоль), метансульфоновую кислоту (2,6 мл, 40,85 ммоль), 10% сухой палладий-на-угле (4 г) и диметилацетамид (320 мл) перемешивали и встряхивали в аппарате для гидрирования, и выдержали под 50 фунт/кв.дюйм (345 кПа) при 40°C в течение 20 ч. Атмосферу водорода откачивали и смесь отфильтровывали через слой целита, промывали водой (100 мл) и упаривали. К полученному остатку добавляли 1% метанол-дихлорметан, который после сушки в высоком вакууме дал 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (5,6 г, 15,17 ммоль, выход 40%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 272,0 $[M-1]$.

F. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-метоксифенил)ацетамид.

К 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион метансульфонату (0,200 г, 0,541 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли НАТУ (0,226 г, 0,596 ммоль), 2,2-дифтор-2-(4-метоксифенил)уксусную кислоту (0,109 г, 0,541 ммоль) с последующим прибавлением N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,262 мл, 1,624 ммоль). Оставляли перемешиваться при 25°C в течение 16 ч. Добавляли 30 мл воды и отфильтровывали. Промывали EtOAc, сушили под вакуумом с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-метоксифенил)ацетамида (0,080 г, 0,175 ммоль, выход 32,3%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 10,98 (с, 1H), 9,57 (т, J=6,15 Гц, 1H), 7,69 (д, J=7,88 Гц, 1H), 7,48-7,57 (м, 2H), 7,34-7,45 (м, 2H), 7,07 (м, J=8,83 Гц, 2H), 5,11 (дд, J=13,24, 5,36 Гц, 1H), 4,38-4,50 (м, 3H), 4,23-4,36 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,85-2,98 (м, 1H), 2,56-2,68 (м, 1H), 2,39 (дд, J=12,93, 4,73 Гц, 1H), 1,95-2,07 (м, 1H). ЭС-МС m/z 458,2 $[M+1]^+$.

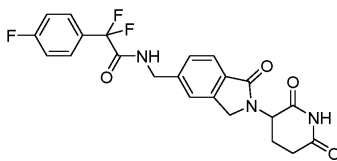
Пример 2. Синтез 2-(3-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида



A. 2-(3-Хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид.

К 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион метансульфонату (0,200 г, 0,541 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли НАТУ (0,226 г, 0,596 ммоль), 2-(3-хлорфенил)-2,2-дифторуксусную кислоту (0,112 г, 0,541 ммоль) с последующим прибавлением N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,262 мл, 1,624 ммоль). Оставляли перемешиваться при 25°C в течение 16 ч. Добавляли 30 мл воды и отфильтровывали. Промывали EtOAc, сушили под вакуумом с получением 2-(3-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (0,090 г, 0,195 ммоль, выход 36,0%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 10,98 (с, 1H), 9,70 (т, J=5,99 Гц, 1H), 7,53-7,71 (м, 5H), 7,32-7,45 (м, 2H), 5,11 (дд, J=13,40, 5,20 Гц, 1H), 4,39-4,51 (м, 3H), 4,25-4,38 (м, 1H), 2,85-2,99 (м, 1H), 2,55-2,68 (м, 1H), 2,40 (дд, J=13,08, 4,57 Гц, 1H), 1,95-2,05 (м, 1H). ЭС-МС m/z 462,2 $[M+1]^+$.

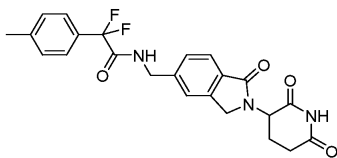
Пример 3. Синтез N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)ацетамида.



А. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)ацетамид.

К 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион метансульфонату (0,200 г, 0,541 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли НАТУ (0,226 г, 0,596 ммоль), 2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)уксусную кислоту (0,103 г, 0,541 ммоль) с последующим прибавлением N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,262 мл, 1,624 ммоль). Оставляли перемешиваться при 25°C в течение 16 ч. Добавляли 30 мл воды и отфильтровывали. Промывали EtOAc, сушили под вакуумом с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)ацетамида (0,100 г, 0,225 ммоль, выход 41,5%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,98 (уш.с., 1H), 9,66 (т, J=5,99 Гц, 1H), 7,58-7,73 (м, 3H), 7,29-7,47 (м, 4H), 5,11 (дд, J=13,40, 5,20 Гц, 1H), 4,38-4,53 (м, 3H), 4,24-4,36 (м, 1H), 2,81-3,00 (м, 1H), 2,56-2,67 (м, 1H), 2,40 (кв, J=13,19, 4,57 Гц, 1H), 1,91-2,07 (м, 1H).

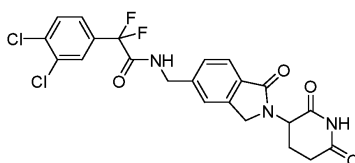
Пример 4. Синтез N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(п-толил)ацетамида



А. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(п-толил)ацетамид.

К 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион метансульфонату (0,200 г, 0,541 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли НАТУ (0,226 г, 0,596 ммоль), 2,2-дифтор-2-(п-толил)уксусную кислоту (0,101 г, 0,541 ммоль) с последующим прибавлением N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,262 мл, 1,624 ммоль). Оставляли перемешиваться при 25°C в течение 16 ч. Добавляли 30 мл воды и отфильтровывали. Промывали EtOAc, сушили под вакуумом с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(п-толил)ацетамида (0,110 г, 0,249 ммоль, выход 46,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,98 (с, 1H), 9,59 (т, J=6,15 Гц, 1H), 7,68 (д, J=7,88 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,20 Гц, 2H), 7,26-7,43 (м, 4H), 5,11 (дд, J=13,24, 5,04 Гц, 1H), 4,37-4,50 (м, 3H), 4,22-4,34 (м, 1H), 2,84-2,99 (м, 1H), 2,56-2,67 (м, 1H), 2,31-2,45 (м, 4H), 1,93-2,07 (м, 1H). ЭС-МС m/z 442,2 $[\text{M}+1]^+$.

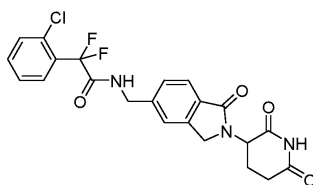
Пример 5. Синтез 2-(3,4-дихлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида



А. 2-(3,4-Дихлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид.

К 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион метансульфонату (0,200 г, 0,541 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли НАТУ (0,226 г, 0,596 ммоль), 2-(3,4-дихлорфенил)-2,2-дифторуксусную кислоту (0,130 г, 0,541 ммоль) с последующим прибавлением N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,262 мл, 1,624 ммоль). Оставляли перемешиваться при 25°C в течение 16 ч. Добавляли 30 мл воды и отфильтровывали. Промывали EtOAc, сушили под вакуумом с получением 2-(3,4-дихлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (0,110 г, 0,222 ммоль, выход 40,9%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,98 (с, 1H), 9,71 (т, J=5,99 Гц, 1H), 7,79-7,88 (м, 2H), 7,69 (д, J=7,88 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=8,51, 2,21 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,38 (д, J=7,88 Гц, 1H), 5,11 (дд, J=13,08, 5,20 Гц, 1H), 4,39-4,51 (м, 3H), 4,26-4,37 (м, 1H), 2,86-2,98 (м, 1H), 2,61 (д, J=18,92 Гц, 1H), 2,39 (дд, J=13,40, 4,89 Гц, 1H), 1,95-2,06 (м, 1H). ЭС-МС m/z 498,0 $[\text{M}+1]^+$.

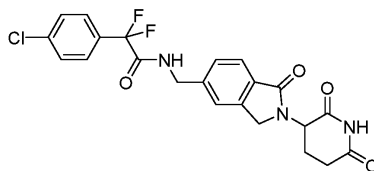
Пример 6. Синтез 2-(2-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида



А. 2-(2-Хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид.

К 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион метансульфонату (0,200 г, 0,541 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли НАТУ (0,226 г, 0,596 ммоль), 2-(2-хлорфенил)-2,2-дифторуксусную кислоту (0,112 г, 0,541 ммоль) с последующим прибавлением N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,262 мл, 1,624 ммоль). Оставляли перемешиваться при 25°C в течение 16 ч. Добавляли 30 мл воды и отфильтровывали. Промывали EtOAc, сушили под вакуумом с получением 2-(2-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (0,090 г, 0,195 ммоль, выход 36,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 10,98 (с, 1H), 9,68 (т, $J=6,31$ Гц, 1H), 7,68-7,79 (м, 2H), 7,56-7,63 (м, 2H), 7,49-7,56 (м, 2H), 7,46 (д, $J=7,88$ Гц, 1H), 5,12 (дд, $J=13,24, 5,36$ Гц, 1H), 4,40-4,56 (м, 3H), 4,27-4,38 (м, 1H), 2,92 (ддд, $J=17,50, 13,71, 5,36$ Гц, 1H), 2,61 (д, $J=16,71$ Гц, 1H), 2,32-2,46 (м, 1H), 1,94-2,10 (м, 1H). ЭС-МС m/z 462,0 $[\text{M}+1]^+$.

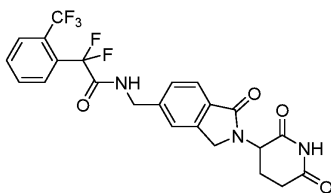
Пример 7. Синтез 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида



А. 2-(4-Хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид.

К 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион метансульфонату (0,200 г, 0,541 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли НАТУ (0,226 г, 0,596 ммоль), 2-(4-хлорфенил)-2,2-дифторуксусную кислоту (0,112 г, 0,541 ммоль) с последующим прибавлением N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,262 мл, 1,624 ммоль). Оставляли перемешиваться при 25°C в течение 16 ч. Добавляли 30 мл воды и отфильтровывали. Промывали EtOAc, сушили под вакуумом с получением 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (0,080 г, 0,173 ммоль, выход 32,0%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 10,98 (с, 1H), 9,68 (т, $J=6,15$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J=7,88$ Гц, 1H), 7,58-7,66 (м, 4H), 7,33-7,44 (м, 2H), 5,11 (дд, $J=13,24, 5,04$ Гц, 1H), 4,39-4,50 (м, 3H), 4,24-4,35 (м, 1H), 2,85-2,98 (м, 1H), 2,61 (дд, $J=15,29, 2,05$ Гц, 1H), 2,39 (дд, $J=12,93, 4,73$ Гц, 1H), 1,95-2,07 (м, 1H). ЭС-МС m/z 462,0 $[\text{M}+1]^+$.

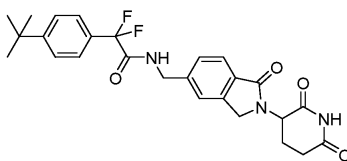
Пример 8. Синтез N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-(трифторметил)фенил)ацетамида



А. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-(трифторметил)фенил)ацетамид.

К 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион метансульфонату (0,200 г, 0,541 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли НАТУ (0,226 г, 0,596 ммоль), 2,2-дифтор-2-(2-(трифторметил)фенил)уксусную кислоту (0,130 г, 0,541 ммоль) с последующим прибавлением N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,262 мл, 1,624 ммоль). Оставляли перемешиваться при 25°C в течение 16 ч. Добавляли 30 мл воды и отфильтровывали. Промывали EtOAc, сушили под вакуумом с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-(трифторметил)фенил)ацетамида (0,080 г, 0,161 ммоль, выход 29,8%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 10,98 (с, 1H), 9,70 (т, $J=6, 15$ Гц, 1H), 7,66-7,81 (м, 3H), 7,47-7,59 (м, 3H), 7,44 (д, $J=8,51$ Гц, 1H), 5,12 (дд, $J=13,40, 5,20$ Гц, 1H), 4,40-4,54 (м, 3H), 4,27-4,38 (м, 1H), 2,85-3,00 (м, 1H), 2,57-2,67 (м, 1H), 2,35-2,45 (м, 1H), 1,94-2,07 (м, 1H).

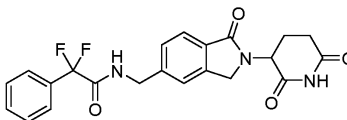
Пример 9. Синтез 2-(4-(трет-бутил)фенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида



А. 2-(4-(трет-Бутил)фенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид.

К 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион метансульфонату (0,200 г, 0,541 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли НАТУ (0,226 г, 0,596 ммоль), 2-(4-(трет-бутил)фенил)-2,2-дифторуксусную кислоту (0,124 г, 0,541 ммоль) с последующим прибавлением N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,262 мл, 1,624 ммоль). Оставляли перемешиваться при 25°C в течение 16 ч. Добавляли 30 мл воды и отфильтровывали. Промывали EtOAc, сушили под вакуумом с получением 2-(4-(трет-бутил)фенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (0,095 г, 0,196 ммоль, выход 36,3%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 10,98 (с, 1H), 9,61 (т, J=5,99 Гц, 1H), 7,68 (д, J=7,88 Гц, 1H), 7,49-7,60 (м, 4H), 7,33-7,44 (м, 2H), 5,11 (дд, J=13,24, 5,04 Гц, 1H), 4,37-4,50 (м, 3H), 4,24-4,35 (м, 1H), 2,86-2,98 (м, 1H), 2,57-2,67 (м, 1H), 2,38 (дд, J=13,40, 4,57 Гц, 1H), 1,92-2,06 (м, 1H), 1,22-1,36 (м, 9H). ЭС-МС m/z 484,0 [M+1]⁺.

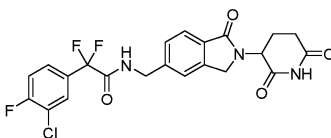
Пример 10. Синтез N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-фенилацетамида



А. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-фенилацетамид.

3-(5-(Аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, метансульфоновую кислоту (0,050 г, 0,135 ммоль) помещали в сосуд с N,N-диметилформамидом (1,0 мл), 2,2-дифтор-2-фенилуксусной кислотой (0,023 г, 0,135 ммоль), диизопропилэтиламино (0,071 мл, 0,406 ммоль) и 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфатом (0,057 г, 0,149 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь переносили в диметилсульфоксид и очищали, используя обращенно-фазную полупрепаративную ВЭЖХ (5-100% ацетонитрила+0,1% муравьиная кислота в воде+0,1% муравьиная кислота, в течение 20 мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и летучие органические фазы удаляли при пониженном давлении с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-фенилацетамида (0,039 г, 0,091 ммоль, выход 67,4%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,00 (с, 1H), 9,67 (т, J=6,25 Гц, 1H), 7,67 (д, J=7,81 Гц, 1H), 7,50-7,62 (м, 5H), 7,34-7,42 (м, 2H), 5,11 (дд, J=5,08, 13,28 Гц, 1H), 4,38-4,47 (м, 3H), 4,24-4,31 (м, 1H), 2,86-2,97 (м, 1H), 2,55-2,64 (м, 1H), 2,32-2,45 (м, 1H), 1,99 (дтд, J=2,34, 5,25, 12,55 Гц, 1H). ЭС-МС m/z 428,2 [M+1]⁺.

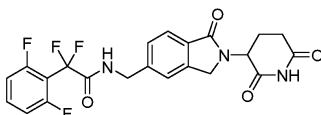
Пример 11. Синтез 2-(3-хлор-4-фторфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида



А. 2-(3-Хлор-4-фторфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид.

3-(5-(Аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, метансульфоновую кислоту (0,050 г, 0,135 ммоль) помещали в сосуд с N,N-диметилформамидом (1,0 мл), 2-(3-хлор-4-фторфенил)-2,2-дифторуксусной кислотой (0,030 г, 0,135 ммоль), диизопропилэтиламино (0,071 мл, 0,406 ммоль) и 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфатом (0,057 г, 0,149 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь переносили в диметилсульфоксид и очищали, используя обращенно-фазную полупрепаративную ВЭЖХ (5-100% ацетонитрила+0,1% муравьиная кислота в воде+0,1% муравьиная кислота, в течение 20 мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и летучие органические фазы удаляли при пониженном давлении с получением 2-(3-хлор-4-фторфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,01 (с, 1H), 9,72 (т, J=6,05 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=1,76, 7,23 Гц, 1H), 7,69 (д, J=7,81 Гц, 1H), 7,58-7,65 (м, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,35-7,39 (м, 1H), 5,11 (дд, J=5,08, 13,28 Гц, 1H), 4,40-4,48 (м, 3H), 4,26-4,34 (м, 1H), 2,92 (дд, J=5,47, 13,77, 17,48 Гц, 1H), 2,56-2,64 (м, 1H), 2,31-2,45 (м, 1H), 1,95-2,04 (м, 1H). ЭС-МС m/z 480,0 [M+1]⁺.

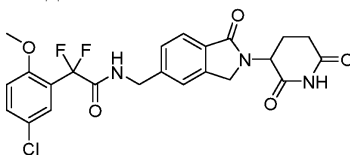
Пример 12. Синтез 2-(2,6-дифторфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида



А. 2-(2,6-Дифторфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид.

3-(5-(Аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, метансульфоновую кислоту (0,050 г, 0,135 ммоль) помещали в сосуд с N,N-диметилформамидом (1,0 мл), 2-(2,6-дифторфенил)-2,2-дифторуксусной кислотой (0,028 г, 0,135 ммоль), диизопропилэтиламино (0,071 мл, 0,406 ммоль) и 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфатом (0,057 г, 0,149 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь переносили в диметилсульфоксид и очищали, используя обращенно-фазную полупрепаративную ВЭЖХ (5-100% ацетонитрила+0,1% муравьиная кислота в воде+0,1% муравьиная кислота, в течение 20 мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и летучие органические фазы удаляли при пониженном давлении с получением 2-(2,6-дифторфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид (0,039 г, 0,084 ммоль, выход 62,2%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,98 (с, 1H), 9,73 (т, J=5,99 Гц, 1H), 7,65-7,73 (м, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,43 (д, J=7,88 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=8,67, 9,62 Гц, 2H), 5,11 (дд, J=5,20, 13,40 Гц, 1H), 4,50 (д, J=5,99 Гц, 2H), 4,46 (д, J=17,34 Гц, 1H), 4,29-4,35 (м, 1H), 2,91 (ддд, J=5,36, 13,71, 17,50 Гц, 1H), 2,57-2,63 (м, 1H), 2,40 (кв, J=4,57, 13,19 Гц, 1H), 2,01 (дтд, J=2,36, 5,26, 12,65 Гц, 1H). ЭС-МС m/z 464,2 [M+1]⁺.

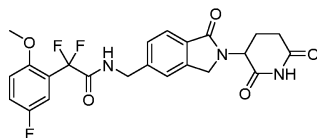
Пример 13. Синтез 2-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида



А. 2-(5-Хлор-2-метоксифенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид.

3-(5-(Аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, метансульфоновую кислоту (0,050 г, 0,135 ммоль) помещали в сосуд с N,N-диметилформамидом (1,0 мл), 2-(5-хлор-2-метоксифенил)-2,2-дифторуксусной кислотой (0,032 г, 0,135 ммоль), диизопропилэтиламино (0,071 мл, 0,406 ммоль) и 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфатом (0,057 г, 0,149 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь переносили в диметилсульфоксид и очищали, используя обращенно-фазную полупрепаративную ВЭЖХ (5-100% ацетонитрил+0,1% муравьиная кислота в воде+0,1% муравьиная кислота, в течение 20 мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и летучие органические фазы удаляли при пониженном давлении с получением 2-(5-хлор-2-метоксифенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (0,044 г, 0,089 ммоль, выход 66,1%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,97 (с, 1H), 9,41 (т, J=5,99 Гц, 1H), 7,73 (д, J=7,88 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=2,84, 8,83 Гц, 1H), 7,53 (д, J=2,52 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,43 (д, J=7,57 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,83 Гц, 1H), 5,11 (дд, J=5,20, 13,40 Гц, 1H), 4,43-4,49 (м, 3H), 4,29-4,35 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 2,91 (ддд, J=5,36, 13,71, 17,50 Гц, 1H), 2,57-2,63 (м, 1H), 2,40 (кв, J=4,26, 13,08 Гц, 1H), 2,00 (дтд, J=2,52, 5,32, 12,69 Гц, 1H). ЭС-МС m/z 492,2 [M+1]⁺.

Пример 14. Синтез N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(5-фтор-2-метоксифенил)ацетамида

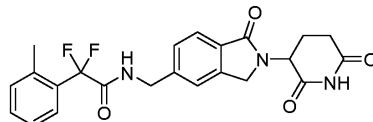


А. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(5-фтор-2-метоксифенил)ацетамид.

3-(5-(Аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, метансульфоновую кислоту (0,050 г, 0,135 ммоль) помещали в сосуд с N,N-диметилформамидом (1,0 мл), 2,2-дифтор-2-(5-фтор-2-метоксифенил)уксусной кислотой (0,030 г, 0,135 ммоль), диизопропилэтиламино (0,071 мл, 0,406 ммоль) и 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфатом (0,057 г, 0,149 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь переносили в диметилсульфоксид и очищали, используя обращенно-фазную полупрепаративную ВЭЖХ (5-100% ацетонитрил+0,1% муравьиная кислота в воде+0,1% муравьиная ки-

слота, в течение 20 мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и летучие органические фазы удаляли при пониженном давлении с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(5-фтор-2-метоксифенил)ацетамид (0,043 г, 0,090 ммоль, выход 66,8%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,97 (с, 1H), 9,40 (т, J=5,99 Гц, 1H), 7,73 (д, J=7,57 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,44 (д, J=7,88 Гц, 1H), 7,36-7,41 (м, 2H), 7,13-7,18 (м, 1H), 5,11 (дд, J=5,20, 13,40 Гц, 1H), 4,43-4,50 (м, 3H), 4,29-4,35 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,92 (ддд, J=5,52, 13,64, 17,42 Гц, 1H), 2,57-2,63 (м, 1H), 2,40 (кв, J=4,10, 13,24 Гц, 1H), 2,01 (дтд, J=2,21, 5,34, 12,65 Гц, 1H). ЭС-МС m/z 476,0 $[\text{M}+1]^+$.

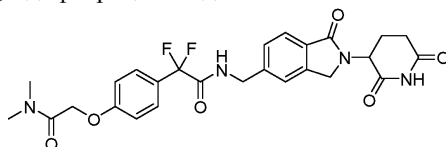
Пример 15. Синтез N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(о-толил)ацетамида



А. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(о-толил)ацетамид.

3-(5-(Аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, метансульфоновую кислоту (0,050 г, 0,135 ммоль) помещали в сосуд с N,N-диметилформамидом (1,0 мл), 2,2-дифтор-2-(о-толил)уксусной кислотой (0,025 г, 0,135 ммоль), диизопропилэтиламином (0,071 мл, 0,406 ммоль) и 1-[бис-(диметиламино)метилден]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфатом (0,057 г, 0,149 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь переносили в диметилсульфоксид и очищали, используя обращенно-фазную полупрепаративную ВЭЖХ (5-100% ацетонитрил+0,1% муравьиная кислота в воде+0,1% муравьиная кислота, в течение 20 мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и летучие органические фазы удаляли при пониженном давлении с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(о-толил)ацетамида (0,038 г, 0,086 ммоль, выход 63,6%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,97 (с, 1H), 9,59 (т, J=5,99 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,20 Гц, 1H), 7,50-7,53 (м, 1H), 7,39-7,46 (м, 3H), 7,28-7,34 (м, 2H), 5,10 (дд, J=5,36, 13,24 Гц, 1H), 4,41-4,49 (м, 3H), 4,27-4,33 (м, 1H), 2,87-2,95 (м, 1H), 2,57-2,63 (м, 1H), 2,39 (кв, J=4,41, 13,24 Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,00 (дтд, J=2,21, 5,32, 12,69 Гц, 1H). ЭС-МС m/z 442,2 $[\text{M}+1]^+$.

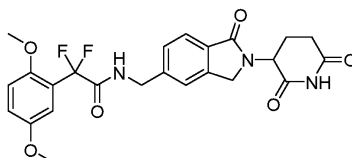
Пример 16. Синтез 2-(4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтокси)фенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида



А. 2-(4-(2-(Диметиламино)-2-оксоэтокси)фенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид.

3-(5-(Аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, метансульфоновую кислоту (0,050 г, 0,135 ммоль) помещали в сосуд с N,N-диметилформамидом (1,0 мл), 2-(4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтокси)фенил)-2,2-дифторуксусной кислотой (0,037 г, 0,135 ммоль), диизопропилэтиламином (0,071 мл, 0,406 ммоль) и 1-[бис-(диметиламино)метилден]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфатом (0,057 г, 0,149 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь переносили в диметилсульфоксид и очищали, используя обращенно-фазную полупрепаративную ВЭЖХ (5-100% ацетонитрила+0,1% муравьиная кислота в воде+0,1% муравьиная кислота, в течение 20 мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и летучие органические фазы удаляли при пониженном давлении с получением 2-(4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтокси)фенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (0,021 г, 0,040 ммоль, выход 29,4%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,97 (с, 1H), 9,56 (т, J=6,15 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=0,63, 7,57 Гц, 1H), 7,46-7,50 (м, 2H), 7,35-7,38 (м, 2H), 7,00-7,04 (м, 2H), 5,10 (дд, J=5,20, 13,40 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,39-4,46 (м, 3H), 4,26-4,31 (м, 1H), 2,99 (с, 3H), 2,87-2,95 (м, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,57-2,62 (м, 1H), 2,33-2,43 (м, 1H), 2,00 (дтд, J=2,36, 5,18, 12,49 Гц, 1H). ЭС-МС m/z 529,2 $[\text{M}+1]^+$.

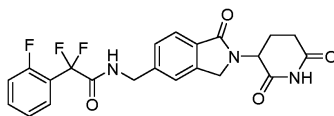
Пример 17. Синтез 2-(2,5-диметоксифенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида



А. 2-(2,5-Диметоксифенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид.

3-(5-(Аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, метансульфоновую кислоту (0,050 г, 0,135 ммоль) помещали в сосуд с N,N-диметилформамидом (1,0 мл), 2-(2,5-диметоксифенил)-2,2-дифторуксусной кислотой (0,031 г, 0,135 ммоль), диизопропилэтиламино (0,071 мл, 0,406 ммоль) и 1-[бис-(диметиламино)метилден]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиний 3-оксид гексафторфосфатом (0,057 г, 0,149 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь переносили в диметилсульфоксид и очищали, используя обращенно-фазную полупрепаративную ВЭЖХ (5-100% ацетонитрил+0,1% муравьиная кислота в воде+0,1% муравьиная кислота, в течение 20 мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и летучие органические фазы удаляли при пониженном давлении с получением 2-(2,5-диметоксифенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (0,043 г, 0,088 ммоль, выход 65,2%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,97 (с, 1H), 9,33 (т, J=5,99 Гц, 1H), 7,72 (д, J=7,88 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,42-7,46 (м, 1H), 7,04-7,10 (м, 3H), 5,11 (дд, J=5,20, 13,40 Гц, 1H), 4,43-4,49 (м, 3H), 4,29-4,35 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,61 (с, 3H), 2,91 (ддд, J=5,52, 13,56, 17,50 Гц, 1H), 2,57-2,64 (м, 1H), 2,40 (кв, J=4,73, 13,24 Гц, 1H), 2,00 (дтд, J=2,36, 5,30, 12,57 Гц, 1H). ЭС-МС m/z 488,2 $[\text{M}+1]^+$.

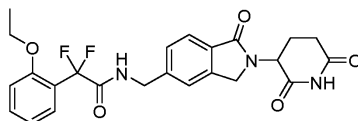
Пример 18. Синтез N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-фторфенил)ацетамида



А. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-фторфенил)ацетамид.

3-(5-(Аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, метансульфоновую кислоту (0,050 г, 0,135 ммоль) помещали в сосуд с N,N-диметилформамидом (1,0 мл), 2,2-дифтор-2-(2-фторфенил)уксусной кислотой (0,026 г, 0,135 ммоль), диизопропилэтиламино (0,071 мл, 0,406 ммоль) и 1-[бис-(диметиламино)метилден]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиний 3-оксид гексафторфосфатом (0,057 г, 0,149 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь переносили в диметилсульфоксид и очищали, используя обращенно-фазную полупрепаративную ВЭЖХ (5-100% ацетонитрил+0,1% муравьиная кислота в воде+0,1% муравьиная кислота, в течение 20 мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и летучие органические фазы удаляли при пониженном давлении с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-фторфенил)ацетамида (0,030 г, 0,067 ммоль, выход 49,8%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,97 (с, 1H), 9,69 (т, J=6,15 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,20 Гц, 1H), 7,61-7,67 (м, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,40-7,44 (м, 1H), 7,34-7,40 (м, 2H), 5,11 (дд, J=5,20, 13,40 Гц, 1H), 4,50 (д, J=6,31 Гц, 2H), 4,45 (д, J=17,34 Гц, 1H), 4,29-4,34 (м, 1H), 2,91 (ддд, J=5,52, 13,64, 17,42 Гц, 1H), 2,57-2,63 (м, 1H), 2,40 (кв, J=4,73, 13,24 Гц, 1H), 2,01 (дтд, J=2,36, 5,26, 12,65 Гц, 1H). ЭС-МС m/z 446,2 $[\text{M}+1]^+$.

Пример 19. Синтез N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2-(2-этоксифенил)-2,2-дифторацетамида

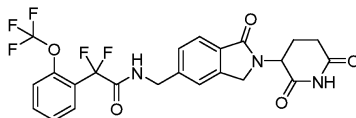


А. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2-(2-этоксифенил)-2,2-дифторацетамид.

3-(5-(Аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, метансульфоновую кислоту (0,050 г, 0,135 ммоль) помещали в сосуд с N,N-диметилформамидом (1,0 мл), 2-(2-этоксифенил)-2,2-дифторуксусной кислотой (0,029 г, 0,135 ммоль), диизопропилэтиламино (0,071 мл, 0,406 ммоль) и 1-[бис-(диметиламино)метилден]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиний 3-оксид гексафторфосфатом (0,057 г, 0,149 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь переносили в диметилсульфоксид и очищали, используя обращенно-фазную полупрепаративную ВЭЖХ (5-100% ацетонитрил+0,1% муравьиная кислота в воде+0,1% муравьиная кислота, в течение 20 мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и летучие органические фазы удаляли при пониженном давлении с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2-(2-этоксифенил)-2,2-дифторацетамида (0,045 г, 0,095 ммоль, выход 70,5%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,97 (с, 1H), 9,31 (т, J=6,15 Гц, 1H), 7,70 (д, J=7,88 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=1,58, 7,57 Гц, 1H), 7,47-7,52 (м, 2H), 7,45 (д, J=8,51 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,20 Гц, 1H), 7,05 (тд, J=0,79, 7,49 Гц, 1H), 5,11 (дд, J=5,20, 13,40 Гц, 1H), 4,42-4,48 (м, 3H), 4,28-4,34 (м, 1H), 3,99 (к, J=6,94 Гц, 2H), 2,87-2,96 (м, 1H), 2,57-2,63 (м, 1H), 2,40 (кв, J=4,41, 13,24 Гц, 1H), 2,00 (дтд, J=2,21, 5,08,

12,53 Гц, 1H), 1,13 (т, J=6,94 Гц, 3H). ЭС-МС m/z 472,2 [M+1]⁺.

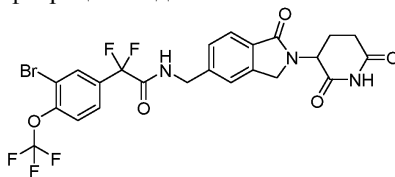
Пример 20. Синтез N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-(трифторметокси)фенил)ацетамида



А. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-(трифторметокси)фенил)ацетамид.

3-(5-(Аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, метансульфоновую кислоту (0,050 г, 0,135 ммоль) помещали в сосуд с N,N-диметилформамидом (1,0 мл), 2,2-дифтор-2-(2-(трифторметокси)фенил)уксусной кислотой (0,035 г, 0,135 ммоль), диизопропилэтиламино (0,071 мл, 0,406 ммоль) и 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфатом (0,057 г, 0,149 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь переносили в диметилсульфоксид и очищали, используя обращенно-фазную полупрепаративную ВЭЖХ (5-100% ацетонитрил+0,1% муравьиная кислота в воде+0,1% муравьиная кислота, в течение 20 мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и летучие органические фазы удаляли при пониженном давлении с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-(трифторметокси)фенил)ацетамида (0,047 г, 0,092 ммоль, выход 67,9%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,97 (с, 1H), 9,69 (т, J=5,83 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=1,58, 7,88 Гц, 1H), 7,68-7,74 (м, 2H), 7,48-7,56 (м, 3H), 7,43 (д, J=7,88 Гц, 1H), 5,11 (дд, J=5,04, 13,24 Гц, 1H), 4,49 (д, J=6,31 Гц, 2H), 4,44 (д, J=17,34 Гц, 1H), 4,28-4,33 (м, 1H), 2,91 (ддд, J=5,36, 13,79, 17,42 Гц, 1H), 2,57-2,63 (м, 1H), 2,40 (кв, J=4,26, 13,19 Гц, 1H), 2,00 (дтд, J=2,36, 5,26, 12,65 Гц, 1H). ЭС-МС m/z 512,2 [M+1]⁺.

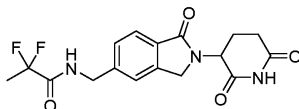
Пример 21. Синтез 2-(3-бром-4-(трифторметокси)фенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида



А. 2-(3-Бром-4-(трифторметокси)фенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид.

3-(5-(Аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, метансульфоновую кислоту (0,050 г, 0,135 ммоль) помещали в сосуд с N,N-диметилформамидом (1,0 мл), 2-(3-бром-4-(трифторметокси)фенил)-2,2-дифторукусной кислотой (0,045 г, 0,135 ммоль), диизопропилэтиламино (0,071 мл, 0,406 ммоль) и 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфатом (0,057 г, 0,149 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь переносили в диметилсульфоксид и очищали, используя обращенно-фазную полупрепаративную ВЭЖХ (5-100% ацетонитрил+0,1% муравьиная кислота в воде+0,1% муравьиная кислота, в течение 20 мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и летучие органические фазы удаляли при пониженном давлении с получением 2-(3-бром-4-(трифторметокси)фенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (0,048 г, 0,081 ммоль, выход 60,1%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,99 (с, 1H), 9,75 (т, J=6,15 Гц, 1H), 8,01 (д, J=1,89 Гц, 1H), 7,73-7,78 (м, 2H), 7,69 (д, J=7,57 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,38 (д, J=7,88 Гц, 1H), 5,11 (дд, J=5,04, 13,24 Гц, 1H), 4,41-4,49 (м, 3H), 4,28-4,34 (м, 1H), 2,92 (ддд, J=5,36, 13,71, 17,50 Гц, 1H), 2,58-2,64 (м, 1H), 2,39 (кв, J=4,41, 13,24 Гц, 1H), 2,01 (дтд, J=2,21, 5,20, 12,61 Гц, 1H). ЭС-МС m/z 592,0 [M+2]⁺.

Пример 22. Синтез N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторпропанамида

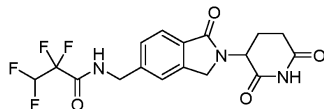


А. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторпропанамида.

3-(5-(Аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, метансульфоновую кислоту (0,050 г, 0,135 ммоль) помещали в сосуд с N,N-диметилформамидом (1,0 мл), 2,2-дифторпропионовой кислотой (0,015 г, 0,135 ммоль), диизопропилэтиламино (0,071 мл, 0,406 ммоль) и 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфатом (0,057 г, 0,149 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь переносили в диметилсульфоксид и очищали, используя обращенно-фазную полупрепаративную

ВЭЖХ (5-100% ацетонитрил+0,1% муравьиная кислота в воде+0,1% муравьиная кислота, в течение 20 мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и летучие органические фазы удаляли при пониженном давлении с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторпропанамида (0,016 г, 0,044 ммоль, выход 32,4%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,98 (с, 1H), 9,36 (т, $J=5,99$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=7,88$ Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,42 (д, $J=7,88$ Гц, 1H), 5,12 (дд, $J=5,20, 13,40$ Гц, 1H), 4,43-4,49 (м, 3H), 4,30-4,35 (м, 1H), 2,92 (ддд, $J=5,52, 13,64, 17,42$ Гц, 1H), 2,58-2,64 (м, 1H), 2,40 (кв, $J=4,57, 13,19$ Гц, 1H), 2,01 (дтд, $J=2,21, 5,16, 12,69$ Гц, 1H), 1,74-1,84 (м, 3H). ЭС-МС m/z 366,2 $[\text{M}+1]^+$.

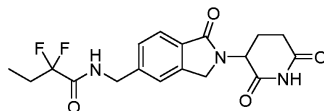
Пример 23. Синтез N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2,3,3-тетрафторпропанамида



А. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2,3,3-тетрафторпропанамида.

3-(5-(Аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, метансульфоновую кислоту (0,050 г, 0,135 ммоль) помещали в сосуд с N,N-диметилформамидом (1,0 мл), 2,2,3,3-тетрафторпропионовой кислотой (0,020 г, 0,135 ммоль), диизопропилэтиламино (0,071 мл, 0,406 ммоль) и 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфатом (0,057 г, 0,149 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь переносили в диметилсульфоксид и очищали, используя обращенно-фазную полупрепаративную ВЭЖХ (5-100% ацетонитрил+0,1% муравьиная кислота в воде+0,1% муравьиная кислота, в течение 20 мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и летучие органические фазы удаляли при пониженном давлении с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2,3,3-тетрафторпропанамида (0,013 г, 0,032 ммоль, выход 23,93%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,97 (с, 1H), 9,92 (т, $J=5,99$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=7,88$ Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,41 (д, $J=7,88$ Гц, 1H), 6,64-6,89 (м, 1H), 5,11 (дд, $J=5,04, 13,24$ Гц, 1H), 4,50 (д, $J=6,31$ Гц, 2H), 4,46 (д, $J=17,34$ Гц, 1H), 4,29-4,34 (м, 1H), 2,87-2,95 (м, 1H), 2,57-2,63 (м, 1H), 2,39 (кв, $J=4,73, 13,24$ Гц, 1H), 2,00 (дтд, $J=2,21, 5,24, 12,53$ Гц, 1H). ЭС-МС m/z 402,0 $[\text{M}+1]^+$.

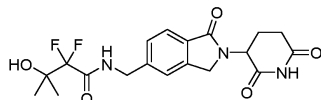
Пример 24. Синтез N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторбутанамида



А. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторбутанамида.

3-(5-(Аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, метансульфоновую кислоту (0,050 г, 0,135 ммоль) помещали в сосуд с N,N-диметилформамидом (1,0 мл), 2,2-дифторбутановой кислотой (0,017 г, 0,135 ммоль), диизопропилэтиламино (0,071 мл, 0,406 ммоль) и 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфатом (0,057 г, 0,149 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь переносили в диметилсульфоксид и очищали, используя обращенно-фазную полупрепаративную ВЭЖХ (5-100% ацетонитрил+0,1% муравьиная кислота в воде+0,1% муравьиная кислота, в течение 20 мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и летучие органические фазы удаляли при пониженном давлении с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторбутанамида (0,027 г, 0,071 ммоль, выход 52,6%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,97 (с, 1H), 9,37 (т, $J=5,99$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=7,88$ Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,41 (д, $J=7,88$ Гц, 1H), 5,10 (дд, $J=5,20, 13,40$ Гц, 1H), 4,42-4,48 (м, 3H), 4,28-4,34 (м, 1H), 2,91 (ддд, $J=5,36, 13,64, 17,58$ Гц, 1H), 2,57-2,63 (м, 1H), 2,39 (кв, $J=4,57, 13,29$ Гц, 1H), 1,97-2,14 (м, 3H), 0,92 (т, $J=7,41$ Гц, 3H). ЭС-МС m/z 380,2 $[\text{M}+1]^+$.

Пример 25. Синтез N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-3-гидрокси-3-метилбутанамида

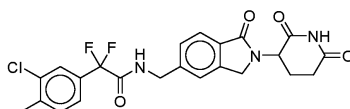


А. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-3-гидрокси-3-метилбутанамида.

3-(5-(Аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, метансульфоновую кислоту (0,050 г, 0,135 ммоль) помещали в сосуд с N,N-диметилформамидом (1,0 мл), 2,2-дифтор-3-гидрокси-3-метилбутановой кислотой (0,021 г, 0,135 ммоль), диизопропилэтиламино (0,071 мл, 0,406 ммоль) и 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфатом (0,057 г, 0,149 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакцион-

ную смесь переносили в диметилсульфоксид и очищали, используя обращенно-фазную полупрепаративную ВЭЖХ (5-100% ацетонитрил+0,1% муравьиная кислота в воде+0,1% муравьиная кислота, в течение 20 мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и летучие органические фазы удаляли при пониженном давлении с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-3-гидрокси-3-метилбутанамида (0,049 г, 0,120 ммоль, выход 88%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,97 (с, 1H), 9,07 (т, $J=5,99$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=8,20$ Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,43 (д, $J=7,25$ Гц, 1H), 5,46 (уш.с., 1H), 5,10 (дд, $J=5,04, 13,24$ Гц, 1H), 4,41-4,46 (м, 3H), 4,27-4,33 (м, 1H), 2,86-2,96 (м, 1H), 2,57-2,63 (м, 1H), 2,39 (кв, $J=4,57, 13,19$ Гц, 1H), 2,00 (дтд, $J=2,36, 5,26, 12,65$ Гц, 1H), 1,24 (с, 6H). ЭС-МС m/z 410,2 $[\text{M}+1]^+$.

Пример 26. 2-(3-Хлор-4-метилфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид



A. 1-(3-Хлор-4-метилфенил)этанон.

К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-метилбензонитрила (3 г, 19,86 ммоль) в бензоле (25 мл) добавляли метилмагниййодид (6,6 мл, 19,86 ммоль, 3 М в диэтиловом эфире) при комнатной температуре и перемешивали при 80°C в течение 8 ч. Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры и добавляли 6 N соляной кислоты (25 мл) и перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 1-(3-хлор-4-метилфенил)этанола (2 г, 11,90 ммоль, выход 60%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,93 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,82 (дд, $J=7,8, 1,8$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J=7,7, 1,0$ Гц, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,40 (с, 3H).

В. Этил-2-(3-хлор-4-метилфенил)-2-оксоацетат.

К перемешиваемому раствору 1-(3-хлор-4-метилфенил)этанола (500 мг, 2,97 ммоль) в пиридине (5 мл) добавляли диоксид селена (660 мг, 5,95 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч при 100°C. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и отфильтровывали через слой целита. К фильтрату добавляли этилхлорформиат (2 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь подкислили 1 N водным раствором соляной кислоты (до pH 4) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×5 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2-(3-хлор-4-метилфенил)-2-оксоацетата (300 мг, 1,32 ммоль, 45%) в виде коричневой жидкости. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,99 (дд, $J=5,5, 1,7$ Гц, 1H), 7,86 (дд, $J=7,9, 1,8$ Гц, 1H), 7,59 (дд, $J=11,6, 7,9$ Гц, 1H), 4,42 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,44 (с, 3H), 1,33 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

С. Этил-2-(3-хлор-4-метилфенил)-2,2-дифторацетат.

К этил-2-(3-хлор-4-метилфенил)-2-оксоацетату (300 мг, 1,32 ммоль) добавляли диэтиламинотрифторид серы (2 мл) и перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×5 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2-(3-хлор-4-метилфенил)-2,2-дифторацетата (200 мг, 0,804 ммоль, 61%) в виде коричневой жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,63-7,52 (м, 2H), 7,47 (дд, $J=7,9, 1,9$ Гц, 1H), 4,32 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,39 (с, 3H), 1,23 (т, $J=7,1$ Гц, 4H).

D. 2-(3-Хлор-4-метилфенил)-2,2-дифторуксусная кислота.

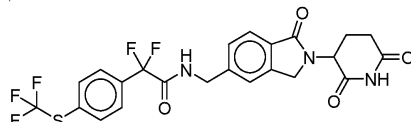
К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору этил-2-(3-хлор-4-метилфенил)-2,2-дифторацетата (200 мг, 0,806 ммоль) в метанол/тетрагидрофуран/вода (10 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (169 мг, 4,03 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором соляной кислоты (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2-(3-хлор-4-метилфенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (150 мг, 0,68 ммоль, выход 84%) в виде коричневого полутвердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,61-7,50 (м, 2H), 7,45 (дд, $J=8,0, 1,8$ Гц, 1H), 2,39 (с, 3H).

Е. 2-(3-Хлор-4-метилфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион метансульфоната (200 мг, 0,619 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли 2-(3-хлор-4-метилфенил)-2,2-дифторуксусную кислоту (150 мг, 0,68 ммоль) с последующим прибавлением N,N-диизопропилэтиламина (240 мг, 1,85 ммоль), 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-

триазоло[4,5-*b*]пиридиний 3-оксид гексафторфосфата (352 мг, 0,92 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл) и объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Продукт очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18, используя 70% раствор ацетонитрила в водной муравьиной кислоте (0,1%), для получения 2-(3-хлор-4-метилфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (40 мг, 0,08 ммоль, выход 14%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 476,18 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,98 (с, 1H), 9,66 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,61-7,50 (м, 2H), 7,49-7,33 (м, 3H), 5,10 (дд, $J=13,3, 5,0$ Гц, 1H), 4,51-4,12 (м, 4H), 2,98-2,83 (м, 1H), 2,65-2,55 (м, 1H), 2,46-2,27 (м, 4H), 2,06-1,93 (м, 1H).

Пример 27. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-(трифторметилтио)фенил)ацетамид



А. 1-(4-(Трифторметилтио)фенил)этанон.

Из круглодонной колбы откачали воздух и при перемешивании переносили фосфат калия (19,38 г, 91,44 ммоль), молекулярные сита (5 г, 4Å), серу-8 (2,92 г, 91,44 ммоль), карбонат серебра (16,80 г, 60,96 ммоль), (4-ацетилфенил)бороновую кислоту (5 г, 30,48 ммоль), тиоцианат меди(I) (370 мг, 3,04 ммоль) и 1,10-фенантролин (1,09 г, 6,09). В круглодонную колбу добавляли триметил(трифторметил)силан (21,67 г, 152,43 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (50 мл) и перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь отфильтровывали через слой целита, добавляли холодную воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель), используя 10% раствор этилацетата в петролейном эфире с получением 1-(4-(трифторметилтио)фенил)этанола (2,8 г, 13,20 ммоль, 45%) в виде светло-желтой жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,03-7,89 (м, 2H), 7,75 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 2,80-2,42 (м, 3H).

В. Этил-2-оксо-2-(4-(трифторметилтио)фенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору 1-(4-(трифторметилтио)фенил)этанола (2,5 г, 11,79 ммоль) в пиридине (50 мл) добавляли диоксид селена (2,61 г, 23,58 ммоль) и перемешивали в течение 4 ч при 100°C. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (50 мл) и отфильтровывали через слой целита. К фильтрату добавляли дихлорметан (30 мл) с последующим прибавлением этилхлорформиата (5 мл) при 0°C и перемешивали в течение 2 ч. pH реакционной смеси приводили к pH 4 с помощью 1 N водного раствора соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель), используя 10% этилацетата в петролейном эфире с получением этил-2-оксо-2-(4-(трифторметилтио)фенил)ацетат (2,0 г, 7,9 ммоль, 62%) в виде жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,12-8,04 (м, 2H), 7,84-7,72 (м, 2H), 4,61-4,33 (м, 2H), 1,49-1,34 (м, 3H).

С. Этил-2,2-дифтор-2-(4-(трифторметилтио)фенил)ацетат.

К этил-2-оксо-2-(4-(трифторметилтио)фенил)ацетату (2,0 г, 7,19 ммоль) добавляли диэтиламинотрифторид серы (1,4 мл, 10,79 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(4-(трифторметилтио)фенил)ацетата (2,0 г, 6,66 ммоль, 95%) в виде жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,75 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 4,32 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,32 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

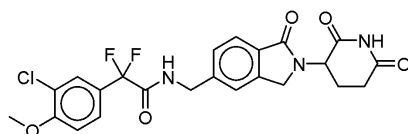
Д. 2,2-Дифтор-2-(4-(трифторметилтио)фенил)уксусная кислота.

К перемешиваемому охлажденному (0°C) раствору этил-2,2-дифтор-2-(4-(трифторметилтио)фенил)ацетата (1,5 г, 5,0 ммоль) в водном метаноле (10 мл, 80%) добавляли гидроксид натрия (0,4 г, 10,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором соляной кислоты (10 мл), экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(4-(трифторметилтио)фенил)уксусной кислоты (1 г, 3,67 ммоль, выход 73%) в виде коричневого твердого вещества. ЭС-МС m/z 271,22 $[M-1]^+$.

Е. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-(трифторметилтио)фенил)ацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион метансульфоната (500 мг, 1,61 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли 2,2-дифтор-2-(4-(трифторметилтио)фенил)уксусную кислоту (520 мг, 1,94 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0,86 мл, 4,8 ммоль) с последующим прибавлением 1-[бис-(диметиламино)метилден]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат (920 мг, 2,4 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и твердый осадок отфильтровывали, сушили в вакууме и очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18, используя 70% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), для получения N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-(трифторметилтио)фенил)ацетамида (60 мг, 0,11 ммоль, выход 7%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 528,07 [M+1]⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,98 (с, 1Н), 9,76 (т, J=6, 1 Гц, 1Н), 7,91 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 7,81-7,61 (м, 3Н), 7,53-7,21 (м, 2Н), 5,10 (дд, J=13,4, 5,1 Гц, 1Н), 4,57-4,10 (м, 4Н), 2,85-2,93 (м, 1Н), 2,72-2,56 (м, 1Н), 2,42-2,26 (м, 1Н), 2,0-1,94 (м, 1Н).

Пример 28. 2-(3-Хлор-4-метоксифенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид



А. Этил-2-(3-хлор-4-метоксифенил)-2-оксоацетат.

К перемешиваемому раствору 1-(3-хлор-4-метоксифенил)этанона (2 г, 10,83 ммоль) в пиридине (15 мл) добавляли диоксид селена (3 г, 27,08 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через слой целита и промывали дихлорметаном (30 мл). Этилхлорформиат (6 мл) добавляли к фильтрату при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали дихлорметаном (3×25 мл). Объединенные органические фазы промывали 1 N раствором соляной кислоты (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением этил-2-(3-хлор-4-метоксифенил)-2-оксоацетата (1,45 г, 5,98 ммоль, выход 55%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 242,1 [M]⁺.

В. Этил-2-(3-хлор-4-метоксифенил)-2,2-дифторацетат.

Этил-2-(3-хлор-4-метоксифенил)-2-оксоацетат (1,45 г, 5,99 ммоль) при 0°C порциями добавляли к диэтиламинотрифториду серы (2,35 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (100-200 силикагель, 10% этилацетат в петролейном эфире) с получением этил-2-(3-хлор-4-метоксифенил)-2,2-дифторацетата (1 г, 3,78 ммоль, выход 63%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 264,1 [M]⁺.

С. 2-(3-Хлор-4-метоксифенил)-2,2-дифторуксусная кислота.

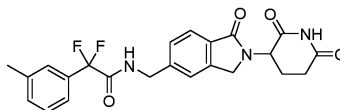
К перемешиваемому раствору этил-2-(3-хлор-4-метоксифенил)-2,2-дифторацетата (1 г, 3,78 ммоль) в тетрагидрофуран:этанол:вода (15 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (480 мг, 11,36 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и полученный остаток растворили в воде (20 мл) и промывали этилацетатом (2×15 мл). Водную фазу подкислили 1 N раствором соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 2-(3-хлор-4-метоксифенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (550 мг, 2,32 ммоль, выход 61%) в виде полутвердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,57-7,52 (м, 2Н), 7,29 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 3,92 (с, 3Н).

Д. 2-(3-Хлор-4-метоксифенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид.

К перемешиваемому раствору 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорида (300 мг, 0,97 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (6 мл) при 0°C добавляли 2-(3-хлор-4-метоксифенил)-2,2-дифторуксусную кислоту (252 мг, 1,07 ммоль) с последующим прибавлением 1-[бис-(диметиламино)метилден]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиний 3-оксид гексафторфосфата (442 мг, 1,16 ммоль) и диизопропилэтиламина (375 мг, 2,91 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и полученный остаток растворили в воде (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтро-

вывали и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18 на колонке Grace (45-55% ацетонитрил в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты) с получением 2-(3-хлор-4-метоксифенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (58 мг, 11,7 ммоль, выход 12%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 492,47 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,98 (с, 1H), 9,62 (т, 1H), 7,68 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,37 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,10 (дд, $J=13,2$, 5,1 Гц, 1H), 4,45 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 4,42 (д, $J=17,9$ Гц, 1H), 4,28 (д, $J=17,9$ Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,96-2,86 (м, 1H), 2,64-2,55 (м, 1H), 2,47-2,25 (м, 1H), 2,08-1,94 (м, 1H).

Пример 29. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(м-толил)ацетамид



А. Этил-2-оксо-2-м-толилацетат.

К перемешиваемому раствору 1-м-толилэтанона (3,0 г, 22,37 ммоль) в пиридине (50 мл) добавляли диоксид селена (4,96 г, 44,74 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при 100°C. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (50 мл) и отфильтровывали через слой целита. К фильтрату добавляли этилхлорформиат (6 мл) при 0°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали 1 N водным раствором соляной кислоты (до pH 4) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл) и сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель), используя 10% раствор этилацетата в петролейном эфире с получением этил-2-оксо-2-м-толилацетата (2,0 г, 10,41 ммоль, 46,6%) в виде жидкости. ГХ-МС (ЭС) m/z 192,2.

В. Этил-2,2-дифтор-2-м-толилацетат.

Перемешиваемый раствор этил-2-оксо-2-м-толилацетата (2,0 г, 10,41 ммоль) ввели в реакцию с диэтиламинотрифторидом серы (3,41 мл, 26,02 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-м-толилацетата (1,2 г, 5,60 ммоль, 52,4%) в виде жидкости. ГХ-МС (ЭС) m/z 214,1.

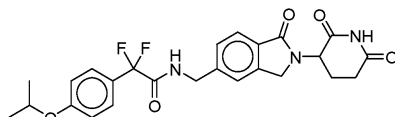
С. 2,2-Дифтор-2-м-толилуксусная кислота.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-м-толилацетата (1,2 г, 7,47 ммоль) в смеси растворителей тетрагидрофуран-метанол-вода (45 мл, 1:1:1) добавляли гидроксид лития (1,85 г, 44,84 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором соляной кислоты (10 мл), экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-м-толилуксусной кислоты (900 мг, 4,83 ммоль, выход 86,5%) в виде коричневого твердого вещества. ЭС-МС m/z 185,21 $[M-1]^-$.

Д. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(м-толил)ацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2,2-дифтор-2-м-толилуксусной кислоты (216,6 мг, 0,970 ммоль) в пиридине (10 мл) добавляли хлорид фосфора(III) (0,3 мл, 2,912 ммоль) и перемешивали при 0°C-5°C в течение 1 ч. (300 мг, 2,40 ммоль) добавляли к реакционной смеси при 0°C и продолжили перемешивание при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Сырой продукт очищали на колонке Grace с помощью системы обращенно-фазной хроматографии Reveleris C-18, используя 45% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(м-толил)ацетамида (63 мг, 0,147 ммоль, выход 14,7%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 442,25 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,98 (с, 1H), 9,61 (т, $J=6$, 1 Гц, 1H), 7,68 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,48-7,32 (м, 6H), 5,10 (дд, $J=13,3$, 5,0 Гц, 1H), 4,49-4,22 (м, 4H), 2,98-2,82 (м, 1H), 2,64-2,53 (м, 1H), 2,45-2,24 (м, 4H), 2,05-1,93 (м, 1H).

Пример 30. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-изопропоксифенил)ацетамид



А. 1-(4-Изопропоксифенил)этанон.

К перемешиваемому раствору 1-(4-гидроксифенил)этанон (2,5 г, 18,38 ммоль) в N,N-диметилформамиде добавляли карбонат калия (6,34 г, 45,95 ммоль) с последующим прибавлением изопрониодида (4,59 г, 27,57 ммоль) при 0°C и затем нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали, упаривали. Полученное сырое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (100-200 силикагель, 20% этилацетат/петролейный эфир) с получением 1-(4-изопропоксифенил)этанола (2 г, 11,23 ммоль, выход 61%) в виде жидкости. ЭС-МС m/z 179,13 [M+H]⁺.

В. Этил-2-(4-изопропоксифенил)-2-оксоацетат.

К перемешиваемому раствору 1-(4-изопропоксифенил)этанон (3 г, 16,85 ммоль) в пиридине (15 мл) добавляли диоксид селена (4,67 г, 42,1 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через слой целита и промывали дихлорметаном (30 мл). Фильтрат охладили до 0°C, обработали этилхлорформиатом (6 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Объединенные органические фазы промывали 1 N раствором соляной кислоты (30 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением этил-2-(4-изопропоксифенил)-2-оксоацетата (3 г, 12,76 ммоль, выход 75%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 236,2 [M]⁺.

С. Этил-2,2-дифтор-2-(4-изопропоксифенил)ацетат.

К этил-2-(4-изопропоксифенил)-2-оксоацетату (3 г, 12,76 ммоль) добавляли диэтиламинотрифторид серы (4,9 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (100-200 силикагель, 10% этилацетат/петролейный эфир) с получением этил-2,2-дифтор-2-(4-изопропоксифенил)ацетата (2 г, 7,75 ммоль, выход 61%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 258,2 [M+H]⁺.

Д. 2,2-Дифтор-2-(4-изопропоксифенил)уксусная кислота.

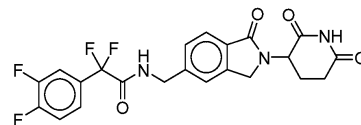
К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(4-изопропоксифенил)ацетата (2 г, 7,75 ммоль) в тетрагидрофуран:этанол:вода (20 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (1,6 г, 38,75 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и полученный остаток растворили в воде (20 мл) и промывали этилацетатом (2×20 мл). Водную фазу подкислили 1 N раствором соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(4-изопропоксифенил)уксусной кислоты (1,2 г, 5,21 ммоль, выход 67%) в виде полутвердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,47 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,03 (д, J=9 Гц, 2H), 4,71-4,63 (м, 1H), 1,28 (д, J=6 Гц, 6H).

Е. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-изопропоксифенил)ацетамид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 2,2-дифтор-2-(4-изопропоксифенил)уксусной кислоты (267 мг, 1,16 ммоль) в пиридине (6 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,27 мл, 2,91 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Затем в реакционную смесь добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (300 мг, 0,97 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (15 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18 (45-55% ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты 0,1%) с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-изопропоксифенил)ацетамида (27 мг, 0,05 ммоль, выход 6%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 486,09 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,98 (с, 1H), 9,56 (т, J=6,3 Гц, 1H), 7,67 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,43-7,33 (м, 2H), 7,03 (д, J=8,4 Гц, 2H), 5,10 (дд, J=13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,74-4,62 (м, 1H), 4,49-4,27 (м, 4H), 3,02-2,83 (м, 1H), 2,69-2,58 (м, 1H),

2,39-2,28 (м, 1H), 2,05-1,95 (м, 1H), 1,27 (д, J=6,0 Гц, 6H).

Пример 31. 2-(3,4-Дифторфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид



А. Этил-2-(3,4-дифторфенил)-2-оксоацетат.

К перемешиваемому раствору 1-(3,4-дифторфенил)этанона (1 г, 6,4 ммоль) в пиридине (15 мл) добавляли диоксид селена (1,7 г, 16,01 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через слой целита и промывали дихлорметаном (30 мл). к фильтрату при 0°C добавляли этилхлорформиат (4 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали дихлорметаном (3×25 мл). Объединенные органические фазы промывали 1 N раствором соляной кислоты (20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением этил-2-(3,4-дифторфенил)-2-оксоацетата (750 мг, 3,50 ммоль, выход 55%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 214,1 [M]⁺.

В. Этил-2-(3,4-дифторфенил)-2,2-дифторацетат.

Этил-2-(3,4-дифторфенил)-2-оксоацетат (750 мг, 3,5 ммоль) добавляли к диэтиламинотрифториду серы (1,37 мл) в атмосфере азота при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (100-200 силикагель, 10% этилацетат в петролейном эфире) с получением этил-2-(3,4-дифторфенил)-2,2-дифторацетата (520 мг, 2,20 ммоль, выход 63%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 236,1 [M]⁺.

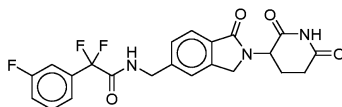
С. 2-(3,4-Дифторфенил)-2,2-дифторуксусная кислота.

К перемешиваемому раствору этил-2-(3,4-дифторфенил)-2,2-дифторацетата (500 мг, 2,11 ммоль) в тетрагидрофуран:этанол:вода (15 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (267 мг, 6,35 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и полученное сырое вещество растворили в воде (15 мл) и промывали этилацетатом (2×10 мл). Водную фазу подкислили 1 N раствором соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл) сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 2-(3,4-дифторфенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (300 мг, 1,44 ммоль, выход 68%) в виде полутвердого вещества. ЭС-МС m/z 208,1 [M]⁺.

Д. 2-(3,4-Дифторфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид.

К перемешиваемому раствору 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорида (300 мг, 0,97 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (6 мл) добавляли 2-(3,4-дифторфенил)-2,2-дифторуксусную кислоту (222 мг, 1,07 ммоль) с последующим прибавлением 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфата (442 мг, 1,16 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,5 мл, 2,91 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и полученное сырое вещество растворили в воде (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Сырое вещество очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18 на колонке Grace (45-55% раствор ацетонитрила в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты) с получением 2-(3,4-дифторфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (75 мг, 0,16 ммоль, выход 17%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 463,99 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,98 (с, 1H), 9,69 (т, J=5,9 Гц, 1H), 7,72-7,62 (м, 2H), 7,61 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,51-7,44 (м, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,37 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,10 (дд, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,46 (д, J=5,4 Гц, 2H), 4,43 (д, J=17,4 Гц, 1H), 4,29 (д, J=17,1 Гц, 1H), 2,98-2,87 (м, 1H), 2,65-2,56 (м, 1H), 2,45-2,29 (м, 1H), 2,08-1,90 (м, 1H).

Пример 32. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-фторфенил)ацетамид



А. Этил-2-(3-фторфенил)-2-оксоацетат.

К перемешиваемому раствору 1-(3-фторфенил)этанола (2 г, 14,48 ммоль) в пиридине (15 мл) добавляли диоксид селена (4,01 г, 36,19 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через слой целита и промывали дихлорметаном (30 мл). Этилхлорформиат (6 мл) добавляли к фильтрату при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали дихлорметаном (3×25 мл). Объединенные органические фазы промывали 1 N раствором соляной кислоты (20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением этил-2-(3-фторфенил)-2-оксоацетата (1,5 г, 7,65 ммоль, выход 53%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 196,1 $[M]^+$.

В. Этил-2,2-дифтор-2-(3-фторфенил)ацетат.

Этил-2-(3-фторфенил)-2-оксоацетат (1,5 г, 7,65 ммоль) при 0°C добавляли к диэтиламинотрифториду серы (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (100-200 силикагель, 10% этилацетат в петролейном эфире) с получением этил-2,2-дифтор-2-(3-фторфенил)ацетата (850 мг, 3,89 ммоль, выход 90%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 218,1 $[M]^+$.

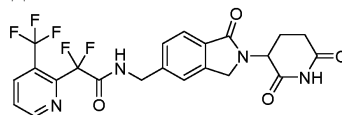
С. 2,2-Дифтор-2-(3-фторфенил)уксусной кислотой.

К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(3-фторфенил)ацетат (850 мг, 3,89 ммоль) в тетрагидрофуран:этанол:вода (15 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (491 мг, 11,69 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и полученное сырое вещество растворили в воде (15 мл) и промывали этилацетатом (2×10 мл). Водную фазу подкислили 1 N раствором соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(3-фторфенил)уксусной кислоты (500 мг, 2,63 ммоль, выход 67%) в виде полутвердого вещества. ЭС-МС m/z 190,1 $[M]^+$.

Д. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-фторфенил)ацетамид.

К перемешиваемому раствору 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорида (203 мг, 1,07 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (6 мл) добавляли 2,2-дифтор-2-(3-фторфенил)уксусную кислоту (300 мг, 0,97 ммоль) с последующим прибавлением 1-[бис-(диметиламино)метил]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний 3-оксид гексафторфосфата (442 мг, 1,16 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (375 мг, 2,91 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и полученное сырое вещество растворили в воде (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученное сырое вещество очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18 (45-55% ацетонитрила в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты) с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-фторфенил)ацетамида (45 мг, 0,1 ммоль, выход 10%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 446,04 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,98 (с, 1H), 9,68 (т, J=5, 9 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=13,5, 7,8 Гц, 1H), 7,47-7,41 (м, 4H), 7,36 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,10 (дд, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,46 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,42 (д, J=15,0 Гц, 1H), 4,28 (д, J=17,4 Гц, 1H), 2,96-2,86 (м, 1H), 2,65-2,54 (м, 1H), 2,46-2,28 (м, 1H), 2,05-1,92 (м, 1H).

Пример 33. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)ацетамид

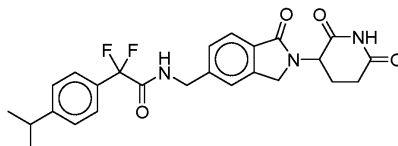


А. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)ацетамид.

3-(5-(Аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, метансульфоновую кислоту (0,050 г, 0,135 ммоль) помещали в сосуд с N,N-диметилформамидом (1,0 мл), 2,2-дифтор-2-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)уксусной кислотой (0,033 г, 0,135 ммоль), диизопропилэтиламином (0,071 мл, 0,406 ммоль) и 1-[бис-(диметиламино)метил]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний 3-оксид гексафторфосфатом (0,057 г, 0,149 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь переносили в диметилсульфоксид и очищали, используя обращенно-

фазную полупрепаративную ВЭЖХ (5-100% ацетонитрила+0,1% муравьиная кислота в воде+0,1% муравьиная кислота, в течение 20 мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и летучие органические фазы удаляли при пониженном давлении с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)ацетамид (0,033 г, 0,066 ммоль, выход 49,1%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,98 (с, 1H), 9,59 (т, J=6, 15 Гц, 1H), 8,99 (д, J=4,73 Гц, 1H), 8,47 (дд, J=1,26, 8,20 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=4,73, 8,20 Гц, 1H), 7,74 (д, J=7,57 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,51 (дд, J=0,63, 7,88 Гц, 1H), 5,12 (дд, J=5,20, 13,40 Гц, 1H), 4,55 (д, J=6,31 Гц, 2H), 4,49 (д, J=17,34 Гц, 1H), 4,32-4,37 (м, 1H), 2,88-2,97 (м, 1H), 2,58-2,64 (м, 1H), 2,36-2,46 (м, 1H), 2,02 (дтд, J=2,21, 5,16, 12,69 Гц, 1H). ЭС-МС m/z 497,4 $[\text{M}+1]^+$.

Пример 34. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-изопропилфенил)ацетамид



А. Этил-2-(4-изопропилфенил)-2-оксоацетат.

К перемешиваемому раствору 1-(4-изопропилфенил)этанона (2,0 г, 12,33 ммоль) в пиридине (25 мл) добавляли диоксид селена (3,42 г, 30,82 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при 100°C. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (50 мл) и отфильтровывали через слой целита. К фильтрату при 0°C добавляли этилхлорформиат (6 мл) и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2-(4-изопропилфенил)-2-оксоацетата (2,0 г, 9,09 ммоль, выход 74%). ЭС-МС m/z 221,29 $[\text{M}+1]^+$.

В. Этил-2,2-дифтор-2-(4-изопропилфенил)ацетат.

К этил-2-(4-изопропилфенил)-2-оксоацетату (1,0 г, 4,27 ммоль) при 0°C добавляли диэтиламинотрифторид серы (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×25 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(4-изопропилфенил)ацетата (1,0 г, 4,13 ммоль, выход 91%). ГХ-МС (m/z) 242,2 $[\text{M}]^+$.

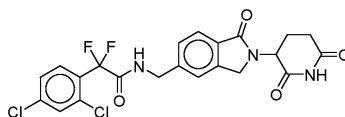
С. 2,2-Дифтор-2-(4-изопропилфенил)уксусная кислота.

К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(4-изопропилфенил)ацетата (1,0 г, 4,13 ммоль) в тетрагидрофуран:метанол:вода (30 мл, 1:1:1) добавляли гидроксид лития (868 мг, 20,66 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали насыщенным раствором гидросульфата калия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(4-изопропилфенил)уксусной кислотой (700 мг, 3,27 ммоль, выход 79%) в виде коричневой жидкости. ЭС-МС m/z 213,33 $[\text{M}-1]^+$.

Д. N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-изопропилфенил)ацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2,2-дифтор-2-(4-изопропилфенил)уксусной кислоты (200 мг, 0,93 ммоль) в пиридине (20 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (429 мг, 2,80 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Затем к данной реакционной смеси добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (290 мг, 0,93 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18, используя 50-55% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-изопропилфенил)ацетамида (85 мг, 0,18 ммоль, выход 19%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЭС-МС m/z 470,21 $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,99 (с, 1H), 9,60 (т, J=6,1 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,57-7,47 (м, 2H), 7,45-7,30 (м, 4H), 5,10 (дд, J=5,1, 13,2 Гц, 1H), 4,48-4,22 (м, 4H), 3,02-2,84 (м, 2H), 2,74-2,54 (м, 1H), 2,46-2,30 (м, 1H), 2,05-1,93 (м, 1H), 1, 3-12 (м, 6H).

Пример 35. 2-(2,4-Дихлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид



А. Этил-2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоацетат.

К перемешиваемому раствору 1-(2,4-дихлорфенил)этанона (3,0 г, 15,87 ммоль) в пиридине (20 мл) добавляли диоксид селена (3,5 г, 31,74 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (30 мл) и отфильтровывали через слой целита. К фильтрату при 0°C добавляли этилхлорформиат (6 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали 1 N водным раствором соляной кислоты (до pH 4) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоацетата (3,0 г, 12,19 ммоль, выход 76%). ¹H ЯМР удовлетворяет формальным требованиям. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,88-7,82 (м, 2H), 7,65 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,37 (к, J=7,0 Гц, 2H), 1,30 (т, J=7,0 Гц, 3H).

В. Этил-2-(2,4-дихлорфенил)-2,2-дифторацетат.

Раствор этил-2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоацетата (1,0 г, 4,58 ммоль) и диэтиламинотрифторида серы (3,7 г, 22,89 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×30 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2-(2,4-дихлорфенил)-2,2-дифторацетата (1,0 г, 3,73 ммоль, выход 92%). ГХ-МС (m/z) 268 [M]⁺.

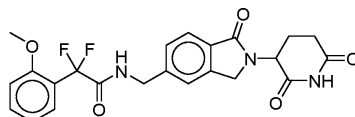
С. 2-(2,4-Дихлорфенил)-2,2-дифторуксусная кислота.

К перемешиваемому раствору этил-2-(2,4-дихлорфенил)-2,2-дифторацетата (1,0 г, 3,73 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:метанол:вода (30 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (940,2 мг, 22,38 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором соляной кислоты (10 мл), и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2-(2,4-дихлорфенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (800 мг, 3,33 ммоль, выход 89%). ЭС-МС m/z 241 [M+2]⁺.

Д. 2-(2,4-Дихлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2-(2,4-дихлорфенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (279,6 мг, 1,165 ммоль) в пиридине (10 мл) добавляли оксихлорид фосфора (0,3 мл, 2,91 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 30 мин. Затем к данной реакционной смеси добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (300 мг, 0,97 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (25 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали на колонке Grace с помощью системы обращенно-фазной хроматографии Reveleris C-18, используя 50-55% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), с получением 2-(2,4-дихлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (60 мг, 0,12 ммоль, выход 12%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 496,03 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,99 (м, 1H), 9,70 (т, J=6,3 Гц, 1H), 7,84-7,65 (м, 3H), 7,66-7,57 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,44 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,11 (дд, J=5,1, 13,2 Гц, 1H), 4,49 (уш.д., J=5,5 Гц, 2H), 4,43 (с, 1H), 4,34 (с, 1H), 4,28 (с, 1H), 2,99-2,84 (м, 1H), 2,60-2,57 (м, 1H), 2,44-2,31 (м, 1H), 2,05-1,94 (м, 1H).

Пример 36. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-метоксифенил)ацетамид



А. Этил-2-(2-метоксифенил)-2-оксоацетат.

К перемешиваемому раствору 1-(2-метоксифенил)этанона (2,0 г, 13,32 ммоль) в пиридине (25 мл) добавляли диоксид селена (3,7 г, 33,29 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при 100°C. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (50 мл) и отфильтровывали через слой целита. К фильтрату добавляли этилхлорформиат (6 мл) при 0°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой

(2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2-(2-метоксифенил)-2-оксоацетата (2,0 г, 9,62 ммоль, выход 72%). ГХ-МС (m/z) 208,2 $[M]^+$.

В. Этил-2,2-дифтор-2-(2-метоксифенил)ацетат.

К этил-2-(2-метоксифенил)-2-оксоацетату (1,0 г, 4,81 ммоль) при 0°C добавляли диэтиламинотрифторид серы (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×25 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(2-метоксифенил)ацетата (1,0 г, 4,35 ммоль, выход 90%). ГХ-МС (m/z) 230,2 $[M]^+$.

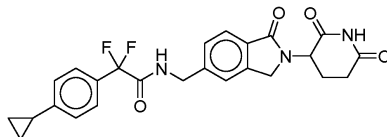
С. 2,2-Дифтор-2-(2-метоксифенил)уксусная кислота.

К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(2-метоксифенил)ацетата (1,0 г, 4,35 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:метанол:вода (30 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (913 мг, 21,74 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали насыщенным раствором гидросульфата калия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(2-метоксифенил)уксусной кислоты (700 мг, 3,46 ммоль, выход 79%). ЭС-МС m/z 201,29 $[M-1]^+$.

Д. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-метоксифенил)ацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2,2-дифтор-2-(2-метоксифенил)уксусной кислоты (200 мг, 0,99 ммоль) в пиридине (20 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (454 мг, 0,99 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч и затем добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (306 мг, 0,99 ммоль), и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18, используя 50-55% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), для получения N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-метоксифенил) ацетамида (80 мг, 0,17 ммоль, выход 17%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 458,15 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 10,99 (с, 1H), 9,37 (т, J=5,9 Гц, 1H), 7,73 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,59-7,41 (м, 4H), 7,17-7,03 (м, 2H), 5,11 (дд, J=5,0, 13,0 Гц, 1H), 4,53-4,26 (м, 4H), 3,66 (с, 3H), 3,01-2,85 (м, 1H), 2,74-2,54 (м, 1H), 2,45-2,29 (м, 1H), 2,09-1,90 (м, 1H).

Пример 37. 2-(4-Циклопропилфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид



А. 1-(4-Циклопропилфенил)этанон.

К перемешиваемому и дегазированному раствору 1-(4-бромфенил)этанона (1 г, 5,02 ммоль) в вода:1,4-диоксан (1:10, 50 мл) добавляли циклопропилбороновая кислота (519 мг, 6,02 ммоль) с последующим прибавлением фосфата калия (3,2 г, 15,07 ммоль), комплекс [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) дихлорметан (205 мг, 0,25 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в течение 10 мин и нагревали при 100°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и отфильтровывали через слой целита. К фильтрату добавляли холодную воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель), используя 20% этилацетат в петролейном эфире, с получением 1-(4-циклопропилфенил)этанона (700 мг, 4,37 ммоль, выход 87%). ГХ-МС (m/z) 160,2 $[M]^+$.

В. Этил-2-(4-циклопропилфенил)-2-оксоацетат.

К перемешиваемому раствору 1-(4-циклопропилфенил)этанона (700 мг, 4,37 ммоль) в пиридине (10 мл) добавляли диоксид селена (1,2 г, 10,93 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и отфильтровывали через слой целита. К фильтрату добавляли этилхлорформиат (2 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали 1 N водным раствором соляной кислоты (до pH 4) и экстрагировали этилацетатом (2×60 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×30 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением

этил-2-(4-циклопропилфенил)-2-оксоацетата (890 мг, 4,08 ммоль, выход 93%). ГХ-МС (m/z) 218,2 $[M]^+$.

С. Этил-2-(4-циклопропилфенил)-2,2-дифторацетат.

Раствор этил-2-(4-циклопропилфенил)-2-оксоацетата (890 мг, 4,08 ммоль) и диэтиламинотрифторида серы (3,7 г, 22,89 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×30 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2-(4-циклопропилфенил)-2,2-дифторацетата (920 мг, 3,83 ммоль, выход 94%). ГХ-МС (m/z) 240,2 $[M]^+$.

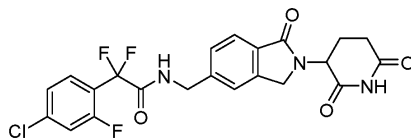
Д. 2-(4-Циклопропилфенил)-2,2-дифторуксусная кислота.

К перемешиваемому раствору этил-2-(4-циклопропилфенил)-2,2-дифторацетата (920 мг, 3,83 ммоль) в тетрагидрофуран:метанол:вода (30 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (483 мг, 11,49 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором соляной кислоты (10 мл), и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2-(4-циклопропилфенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (750 мг, 3,53 ммоль, выход 92%). ГХ-МС (m/z) 212,1 $[M]^+$.

Е. 2-(4-Циклопропилфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2-(4-циклопропилфенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (200 мг, 0,943 ммоль) в пиридине (10 мл) добавляли оксихлорид фосфора (0,4 мл, 2,830 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 30 мин. Затем к данной реакционной смеси добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (359 мг, 1,16 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (25 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18, используя 40-45% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), с получением 2-(4-циклопропилфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (90 мг, 0,192 ммоль, выход 20,0%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 468,13 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,99 (с, 1H), 9,58 (т, $J=5$, 9 Гц, 1H), 7,67 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,39-7,31 (м, 2H), 7,21 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 5,10 (дд, $J=5,1$, 13,2 Гц, 1H), 4,49-4,21 (м, 4H), 3,00-2,81 (м, 1H), 2,67-2,56 (м, 1H), 2,45-2,29 (м, 1H), 2,07-1,92 (м, 2H), 1,04-0,97 (м, 2H), 0,55-0,77 (м, 2H).

Пример 38. 2-(4-Хлор-2-фторфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид



А. Этил-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-оксоацетат.

К перемешиваемому раствору 1-(4-хлор-2-фторфенил)этанона (2,0 г, 11,588 ммоль) в пиридине (30 мл) добавляли диоксид селена (2,57 г, 23,176 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при 100°C. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (30 мл) и отфильтровывали через слой целита. К фильтрату добавляли этилхлорформиат (4 мл) при 0°C и перемешивали в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель), используя 5-10% раствор этилацетата в петролейном эфире, с получением этил-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-оксоацетата (1,71 г, 7,434 ммоль, выход 64%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 230,1.

В. Этил-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2,2-дифторацетат.

Этил-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-оксоацетат (1,71 г, 7,434 ммоль) ввели в реакцию с диэтиламинотрифторидом серы (2,45 мл, 18,585 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2-(4-хлор-2-фторфенил)-2,2-дифторацетата (1,0 г, 4,087 ммоль, выход 55%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 252,1.

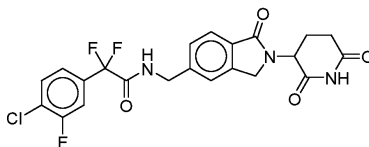
С. 2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2,2-дифторуксусная кислота.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору этил-2-(4-хлор-2-метилфенил)-2,2-дифторацетата (1,0 г, 4,087 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:этанол:вода (30 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (0,85 г, 20,436 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором соляной кислоты (10 мл), и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2-(4-хлор-2-фторфенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (550 мг, 2,455 ммоль, выход 62%) в виде коричневого твердого вещества. ЭС-МС m/z 224,0.

Д. 2-(4-Хлор-2-фторфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2-(4-хлор-2-фторфенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (217 мг, 0,968 ммоль) в пиридине по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,27 мл, 2,906 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. К данной реакционной смеси добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (300 мг, 0,968 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18, используя 40-55% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), для получения 2-(4-хлор-2-фторфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (59 мг, 0,123 ммоль, выход 12%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 480,07 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 10,99 (с, 1H), 9,74 (с, 1H), 7,69 (дд, $J=11,1, 7,8$ Гц, 3H), 7,55-7,29 (м, 3H), 5,16-5,09 (дд, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,52-4,27 (м, 4H), 3,00-2,84 (м, 1H), 2,66-2,55 (м, 1H), 2,41-2,30 (м, 1H), 2,04-1,94 (м, 1H).

Пример 39. 2-(4-Хлор-3-фторфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид



А. Этил-2-(4-хлор-3-фторфенил)-2-оксоацетат.

К перемешиваемому раствору 1-(4-хлор-3-фторфенил)этанона (2,0 г, 11,62 ммоль) в пиридине (20 мл) добавляли диоксид селена (2,5 г, 23,25 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (30 мл) и отфильтровывали через слой целита. К фильтрату при 0°C добавляли этилхлорформиат (6 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали 1 N водным раствором соляной кислоты (до pH 4) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2-(4-хлор-3-фторфенил)-2-оксоацетата (2,0 г, 8,69 ммоль, выход 75%). ГХ-МС (m/z) 230 $[M]^+$.

В. Этил-2-(4-хлор-3-фторфенил)-2,2-дифторацетат.

Раствор этил-2-(4-хлор-3-фторфенил)-2-оксоацетата (1,0 г, 4,34 ммоль) и диэтиламинотрифторида серы (3,7 г, 22,89 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×30 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2-(4-хлор-3-фторфенил)-2,2-дифторацетата (900 мг, 3,57 ммоль, выход 82%). ГХ-МС (m/z) 252,1 $[M]^+$.

С. 2-(4-Хлор-3-фторфенил)-2,2-дифторуксусная кислота.

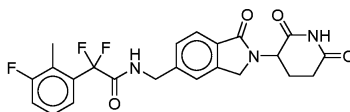
К перемешиваемому раствору этил-2-(4-хлор-3-фторфенил)-2,2-дифторацетата (800 мг, 3,17 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:метанол:вода (20 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (798 мг, 19,04 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором соляной кислоты (10 мл), и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2-(4-хлор-3-фторфенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (600 мг, 2,67 ммоль, выход 84%). ЭС-МС m/z 223,1 $[M-1]^+$.

Д. 2-(4-Хлор-3-фторфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2-(4-хлор-3-фторфенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (261 мг, 1,165 ммоль) в пиридине (10 мл) добавляли оксихлорид фосфора (0,3 мл, 2,91 ммоль) и

перемешивали при 0-5°C в течение 30 мин. Затем к данной реакционной смеси добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (300 мг, 0,97 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (25 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали на колонке Grace с помощью системы обращенно-фазной хроматографии Reveleris C-18, используя 50-55% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), с получением 2-(4-хлор-3-фторфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (50 мг, 0,10 ммоль, выход 11%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 480,05 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10,99 (с, 1H), 9,70 (уш.с., 1H), 7,81 (уш.т., J=7,9 Гц, 1H), 7,71-7,60 (м, 2H), 7,49-7,32 (м, 3H), 5,10 (уш. дд, J=5,1, 13,2 Гц, 1H), 4,49-4,38 (м, 3H), 4,34-4,25 (м, 1H), 2,99-2,83 (м, 1H), 2,63-2,56 (уш.с., 1H), 2,44-2,26 (м, 1H), 2,06-1,94 (м, 1H).

Пример 40. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-фтор-2-метилфенил)ацетамид



А. 1-(3-Фтор-2-метилфенил)этанон.

К перемешиваемому раствору 3-фтор-2-метилбензонитрила (3 г, 22,22 ммоль) в бензоле (20 мл) при 0°C добавляли метилмагниййодид (9,0 мл, 26,64 ммоль, 3 М в диэтиловом эфире) и перемешивали при 80°C в течение 8 ч. Затем реакционную смесь охладил до комнатной температуры, добавляли 6 N соляную кислоту (25 мл) и перемешивали при нагревании до 80°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охладил до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 1-(3-фтор-2-метилфенил)этанона (920 мг, 6,05 ммоль, выход 27%). ГХ-МС (m/z) 152,2 $[M]^+$.

В. Этил-2-(3-фтор-2-метилфенил)-2-оксоацетат.

К перемешиваемому раствору 1-(3-фтор-2-метилфенил)этанона (900 мг, 5,91 ммоль) в пиридине (25 мл) добавляли диоксид селена (1,7 г, 14,79 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч при 100°C. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и отфильтровывали через слой целита. К фильтрату добавляли этилхлорформиат (3 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали 1 N водным раствором соляной кислоты (до pH 4) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2-(3-фтор-2-метилфенил)-2-оксоацетата (1,2 г, 5,71 ммоль, 96%). ГХ-МС (m/z) 210,2 $[M]^+$.

С. Этил-2,2-дифтор-2-(3-фтор-2-метилфенил)ацетат.

Раствор этил-2-(3-фтор-2-метилфенил)-2-оксоацетата (1,2 г, 5,71 ммоль) и диэтиламинотрифторида серы (4,3 г, 26,67 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(3-фтор-2-метилфенил)ацетата (1,0 г, 4,31 ммоль, 76%) в виде коричневой жидкости. ГХ-МС (m/z) 232,2 $[M]^+$.

Д. 2,2-Дифтор-2-(3-фтор-2-метилфенил)уксусная кислота.

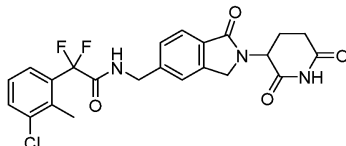
К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(3-фтор-2-метилфенил)ацетата (1,0 г, 4,31 ммоль) в метанол: тетрагидрофуран:вода (1:1:1, 30 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (543 мг, 12,93 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором соляной кислоты (10 мл), и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(3-фтор-2-метилфенил)уксусной кислоты (800 мг, 3,92 ммоль, выход 91%). ГХ-МС (m/z) 204,1 $[M]^+$.

Е. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-фтор-2-метилфенил)ацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2,2-дифтор-2-(3-фтор-2-метилфенил)уксусной кислоты (200 мг, 0,98 ммоль) в пиридине (10 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,3 мл, 2,94 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 30 мин. Затем к данной реакционной смеси добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (303 мг, 0,98 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным

водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (25 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18, используя 40-45% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-фтор-2-метилфенил)ацетамида (80 мг, 0,17 ммоль, выход 18,0%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 460,10 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,98 (с, 1H), 9,68 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,49-7,31 (м, 5H), 5,10 (дд, $J=4,8$, 13,2 Гц, 1H), 4,52-4,22 (м, 4H), 3,00-2,82 (м, 1H), 2,67-2,54 (м, 1H), 2,46-2,30 (м, 1H), 2,21 (уш.с., 3H), 2,09-1,92 (м, 1H).

Пример 41. 2-(3-Хлор-2-метилфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид



А. 1-(3-Хлор-2-метилфенил)этанон.

К перемешиваемому раствору 3-хлор-2-метилбензонитрила (2,0 г, 13,245 ммоль) в бензоле (30 мл) добавляли раствор метилмагнийиодида (3 М) в диэтиловом эфире (5,3 мл, 15,89 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 16 ч при 75°C. Реакционную смесь обработали 6 N водным раствором соляной кислоты (20 мл) при 0°C и перемешивали в течение 4 ч при 75°C. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель), используя 5-8% раствор этилацетата в петролейном эфире с получением 1-(4-хлор-2-метилфенил)этанон (1,4 г, 8,333 ммоль, выход 63%) в виде бесцветной жидкости. ГХ-МС (ЭС) m/z 168,1.

В. Этил-2-(3-хлор-2-метилфенил)-2-оксоацетат.

К перемешиваемому раствору 1-(4-хлор-2-метилфенил)этанола (1,4 г, 8,333 ммоль) в пиридине (30 мл) при 0°C добавляли диоксид селена (1,85 г, 16,666 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при 100°C. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (30 мл) и отфильтровывали через слой целита. К фильтрату добавляли этилхлорформиат (3 мл) при 0°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель), используя 5-10% раствор этилацетата в петролейном эфире для получения этил-2-(3-хлор-2-метилфенил)-2-оксоацетата (1,1 г, 4,867 ммоль, выход 58,5%) в виде бесцветной жидкости. ГХ-МС (ЭС) m/z 226,1.

С. Этил-2-(3-хлор-2-метилфенил)-2,2-дифторацетат.

К этил-2-(3-хлор-2-метилфенил)-2-оксоацетату (1,1 г, 4,867 ммоль) добавляли диэтиламинотрифторид серы (1,6 мл, 12,168 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2-(3-хлор-2-метилфенил)-2,2-дифторацетата (710 мг, 2,862 ммоль, выход 58%) в виде бесцветной жидкости. ГХ-МС (ЭС) m/z 248,1.

Д. 2-(3-Хлор-2-метилфенил)-2,2-дифторуксусная кислота.

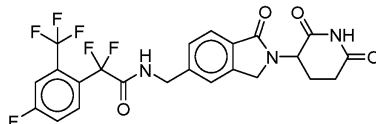
К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору этил-2-(3-хлор-2-метилфенил)-2,2-дифторацетата (710 мг, 2,862 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:этанол:вода (30 мл, 1:1:1) добавляли гидроксид лития (0,6 г, 14,314 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором соляной кислоты (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2-(3-хлор-2-метилфенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (382 г, 1,736 ммоль, выход 60%) в виде твердого вещества. ЭС-МС m/z 219,17 $[M-1]^-$.

Е. 2-(3-Хлор-2-метилфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2-(3-хлор-2-метилфенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (213 мг, 0,968 ммоль) в пиридине по каплям прибавляли оксихлорид фосфора (0,27 мл, 2,906 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч и затем добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (300 мг, 0,968 ммоль) и перемешивали при комнатной температу-

ре в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл) и сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18, используя 40-55% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), с получением 2-(3-хлор-2-метилфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (62 мг, 0,130 ммоль, выход 13%) в виде белого твердого вещества. ЭС-МС m/z 476,07 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,98 (с, 1H), 9,68 (с, 1H), 7,68 (дд, $J=15,3, 7,9$ Гц, 2H), 7,55 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,44-7,34 (м, 2H), 5,11 (дд, $J=13,3, 5,0$ Гц, 1H), 4,52-4,27 (м, 4H), 3,00-2,84 (м, 1H), 2,66-2,55 (м, 1H), 2,43-2,30 (м, 4H), 2,04-1,94 (м, 1H).

Пример 42. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)ацетамид



А. Этил-2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору 4-фтор-1-иод-2-(трифторметил)бензола (500 мг, 1,72 ммоль) в диметилсульфоксиде (5,2 мл) при комнатной температуре добавляли медь (329 мг, 5,17 ммоль) и этил-2-бром-2,2-дифторацетат (418 мг, 2,07 ммоль) и перемешивали при 55°C в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×25 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)ацетата (300 мг, 1,05 ммоль, 61%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,87-7,83 (м, 1H), 7,51-7,48 (м, 1H), 7,39-7,34 (м, 1H), 4,35-4,30 (м, 2H), 1,30 (т, $J=5, 1$ Гц, 3H).

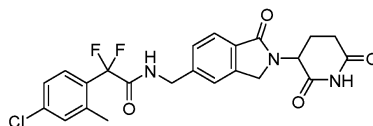
В. 2,2-Дифтор-2-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)уксусная кислота.

К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)ацетата (300 мг, 1,05 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:метанол:вода (15 мл, 1:1:1) добавляли гидроксид лития (132 мг, 3,15 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали насыщенным раствором гидросульфата калия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (220 мг, 0,85 ммоль, выход 81%). ЭС-МС m/z 257,1 $[M-1]^+$.

С. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)ацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (200 мг, 0,78 ммоль) в пиридине (20 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (356 мг, 2,32 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч и затем добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (302 мг, 0,78 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18, используя 55-60% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)ацетамида (75 мг, 0,17 ммоль, выход 21%) в виде белого твердого вещества. ЭС-МС m/z 514,07 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,98 (с, 1H), 9,73-9,62 (м, 1H), 7,96-7,82 (м, 2H), 7,78-7,67 (м, 2H), 7,49-7,37 (м, 2H), 5,11 (дд, $J=4,8, 13,2$ Гц, 1H), 4,53-4,26 (м, 4H), 3,00-2,82 (м, 1H), 2,77-2,54 (м, 1H), 2,44-2,23 (м, 1H), 2,08-1,93 (м, 1H).

Пример 43. 2-(4-Хлор-2-метилфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида



А. 1-(4-Хлор-2-метилфенил)этанон.

К перемешиваемому раствору 4-хлор-2-метилбензонитрила (2,0 г, 13,193 ммоль) в бензоле (30 мл) добавляли раствор метилмагнийиодида в диэтиловом эфире (3 М) (5,27 мл, 15,83 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 16 ч при 75°C. Реакционную смесь охладили до 0°C, гасили 6 N раствором соляной кислоты (20 мл) и продолжили перемешивать при 75°C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили водой и

экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель), используя 5-10% раствор этилацетата в петролейном эфире, с получением 1-(4-хлор-2-метилфенил)этанон (1,5 г, 8,928 ммоль, выход 67%) в виде бесцветной жидкости. ГХ-МС (ЭС) m/z 168,1.

В. Этил-2-(4-хлор-2-метилфенил)-2-оксоацетат.

К перемешиваемому раствору 1-(4-хлор-2-метилфенил)этанона (1,5 г, 8,928 ммоль) в пиридине (30 мл) добавляли диоксид селена (2 г, 17,857 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при 100°C. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавляли дихлорметаном (30 мл) и отфильтровывали через слой целита. К фильтрату добавляли этилхлорформиат (3 мл) при 0°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель), используя 5-10% раствор этилацетата в петролейном эфире с получением этил-2-(4-хлор-2-метилфенил)-2-оксоацетата (1,1 г, 4,867 ммоль, выход 54%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 226,2.

С. Этил-2-(4-хлор-2-метилфенил)-2,2-дифторацетат.

К этил-2-(4-хлор-2-метилфенил)-2-оксоацетату (1,1 г, 4,867 ммоль) добавляли диэтиламинотрифторид серы (1,6 мл, 12,168 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2-(4-хлор-2-метилфенил)-2,2-дифторацетата (692 мг, 2,790 ммоль, выход 57%) в виде бесцветной жидкости. ГХ-МС (ЭС) m/z 248,1.

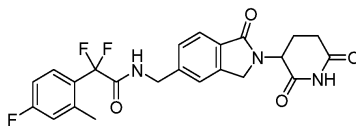
Д. 2-(4-Хлор-2-метилфенил)-2,2-дифторуксусная кислота.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору этил-2-(4-хлор-2-метилфенил)-2,2-дифторацетата (692 мг, 2,790 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:этанол:вода (30 мл, 1:1:1) добавляли гидроксид лития (585 мг, 13,951 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором соляной кислоты (10 мл), и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2-(4-хлор-2-метилфенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (446 г, 2,027 ммоль, выход 72%) в виде коричневой жидкости. ЭС-МС m/z 219,29 [M-1].

Е. 2-(4-Хлор-2-метилфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2-(4-хлор-2-метилфенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (213 мг, 0,968 ммоль) в пиридине по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,27 мл, 2,906 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч и затем добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (300 мг, 0,968 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18, используя 40-60% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), с получением 2-(4-хлор-2-метилфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (90 мг, 0,189 ммоль, выход 19,5%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 476,09 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,99 (с, 1H), 9,65 (т, J=5, 9 Гц, 1H), 7,70 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,54 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,50-7,31 (м, 4H), 5,11 (дд, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,52-4,25 (м, 4H), 3,00-2,85 (м, 1H), 2,65-2,55 (м, 1H), 2,45-2,31 (м, 4H), 2,08-1,94 (м, 1H).

Пример 44. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-метилфенил)ацетамид



А. 1-(4-Фтор-2-метилфенил)этанон.

К перемешиваемому раствору 4-фтор-2-метилбензонитрила (2,0 г, 14,803 ммоль) в бензоле (30 мл) добавляли раствор метилмагнийиодида (3 М) в диэтиловом эфире (5,92 мл, 17,764 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 16 ч при 75°C. Реакционную смесь охладили до 0°C и гасили 6 N раствором соляной кислоты (20 мл) и продолжили перемешивать при 75°C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой

(2×20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель), используя 5-10% раствор этилацетата в петролейном эфире с получением 1-(4-фтор-2-метилфенил)этанона (1,6 г, 10,526 ммоль, выход 71%) в виде бесцветной жидкости. ГХ-МС (ЭС) m/z 152,2.

В. Этил-2-(4-фтор-2-метилфенил)-2-оксоацетат.

К перемешиваемому раствору 1-(4-фтор-2-метилфенил)этанона (1,6 г, 10,526 ммоль) в пиридине (30 мл) добавляли диоксид селена (2,3 г, 21,052 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при 100°C. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавляли дихлорметаном (30 мл) и отфильтровывали через слой целита. К фильтрату добавляли этилхлорформиат (3,2 мл) при 0°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель), используя 5-10% раствора в петролейном эфире, с получением этил-2-(4-фтор-2-метилфенил)-2-оксоацетата (1,37 г, 6,523 ммоль, выход 62%) в виде бесцветной жидкости. ГХ-МС (ЭС) m/z 210,1.

С. Этил-2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-метилфенил)ацетат.

К этил-2-(4-хлор-2-метилфенил)-2-оксоацетату (1,37 г, 6,523 ммоль) добавляли диэтиламинотрифторид серы (2,1 мл, 16,307 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-метилфенил)ацетата (860 мг, 3,706 ммоль, выход 57%) в виде бесцветной жидкости. ГХ-МС (ЭС) m/z 232,2.

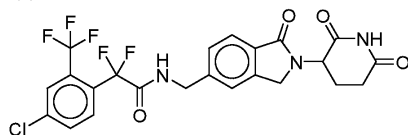
Д. 2,2-Дифтор-2-(4-фтор-2-метилфенил)уксусная кислота.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору этил-2-(4-хлор-2-метилфенил)-2,2-дифторацетата (860 мг, 3,706 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:этанол:вода (30 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (933 мг, 22,241 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором соляной кислоты (10 мл), и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-метилфенил)уксусной кислоты (684 г, 2,948 ммоль, выход 72%) в виде коричневой жидкости. ЖХ-МС (ЭС) m/z 203,37 [M-1]⁻.

Е. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-метилфенил)ацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-метилфенил)уксусная кислота (197 мг, 0,968 ммоль) в пиридине по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,27 мл, 2,906 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Затем к данной реакционной смеси добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (300 мг, 0,968 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18, используя 50-60% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%) с получением N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-метилфенил)ацетамид (79 мг, 0,172 ммоль, выход 18%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 460,10 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,99 (с, 1H), 9,63 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,70 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=8,7, 5,8 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,40 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,25-7,1 (м, 2H), 5,11 (дд, J=13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,50-4,27 (м, 4H), 2,98-2,86 (м, 1H), 2,68-2,55 (м, 1H), 2,46-2,28 (м, 4H), 2,08-1,94 (м, 1H).

Пример 45. 2-(4-Хлор-2-(трифторметил)фенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид



А. Этил-2-(4-хлор-2-(трифторметил)фенил)-2,2-дифторацетат.

К перемешиваемому раствору 4-хлор-1-иод-2-(трифторметил)бензол (1,0 г, 3,26 ммоль) в диметилсульфоксиде (15 мл) добавляли медь (539 мг, 8,48 ммоль) и этил-2-бром-2,2-дифторацетат (994 мг, 4,89 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 55°C в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2×100

мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2-(4-хлор-2-(трифторметил)фенил)-2,2-дифторацетат (900 мг, 2,98 ммоль, 91%). ГХ-МС (m/z) 302,0 $[M]^+$.

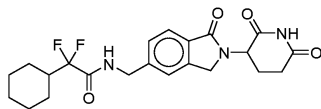
В. 2-(4-Хлор-2-(трифторметил)фенил)-2,2-дифторуксусная кислота.

К перемешиваемому раствору этил-2-(4-хлор-2-(трифторметил)фенил)-2,2-дифторацетат (900 мг, 2,98 ммоль) в тетрагидрофуран:метанол:вода (15 мл, 1:1:1) добавляли гидроксид лития (375 мг, 8,94 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали насыщенным раствором гидросульфата калия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2-(4-хлор-2-(трифторметил)фенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (700 мг, 2,55 ммоль, выход 86%). ГХ-МС (m/z) 274 $[M]^+$.

С. 2-(4-Хлор-2-(трифторметил)фенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2-(4-хлор-2-(трифторметил)фенил)-2,2-дифторуксусная кислота (200 мг, 0,72 ммоль) в пиридине (10 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (336 мг, 2,18 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч, затем добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (226 мг, 0,72 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18, используя 80-90% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%) с получением 2-(4-хлор-2-(трифторметил)фенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид (80 мг, 0,11 ммоль, выход 21%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЖХ-МС (ЭС) m/z 530,05 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 10,98 (с, 1H), 9,70 (уш.т., J=5, 9 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,97 (уш.д., J=8,4 Гц, 1H), 7,85 (д, J=9 Гц, 1H), 7,70 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,41 (уш.д., J=7,7 Гц, 1H), 5,1 (уш. дд, J=4,8, 13,2 Гц, 1H), 4,53-4,25 (м, 4H), 3,01-2,82 (м, 1H), 2,67-2,54 (м, 1H), 2,48-2,30 (м, 1H), 2,08-1,94 (м, 1H).

Пример 46. 2-Циклогексил-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид



А. Этил-2-циклогексил-2,2-дифторацетат.

Этил-2-циклогексил-2-оксоацетат (1 г, 5,43 ммоль) добавляли в диэтиламинотрифторид серы (2,5 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и растворитель выпаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 10% этилацетат в петролейном эфире) с получением этил-2-циклогексил-2,2-дифторацетата (900 мг, 4,36 ммоль, выход 80%) в виде бесцветной жидкости. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 4,32 (к, J=6,9 Гц, 2H), 2,06-2,04 (м, 1H), 1,80-1,60 (м, 6H), 1,37-1,30 (м, 4H), 1,26-1,19 (м, 3H).

В. 2-Циклогексил-2,2-дифторуксусная кислота.

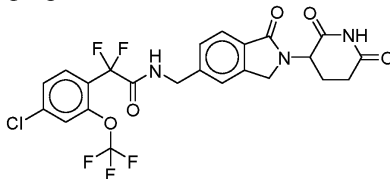
К перемешиваемому раствору этил-2-циклогексил-2,2-дифторацетата (900 мг, 4,36 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:этанол:вода (15 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (550 мг, 13,10 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток растворяли в воде (15 мл) и промывали этилацетатом (2×15 мл). Водную фазу подкислили 1 N водным раствором соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и растворитель выпаривали с получением 2-циклогексил-2,2-дифторуксусной кислоты (550 мг, 3,08 ммоль, выход 70%) в виде полутвердого вещества. ЭС-МС m/z 178 $[M]^+$.

С. 2-Циклогексил-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 2-циклогексил-2,2-дифторуксусной кислоты (207 мг, 1,16 ммоль) в пиридине (6 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,27 мл, 2,9 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь обработали 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлоридом (300 мг, 0,97 ммоль) и перемешивали при

комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь подщелочили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (15 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и растворитель выпарили. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18 (50-55% раствор ацетонитрила в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты) с получением 2-циклогексил-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (53 мг, 0,122 ммоль, выход 12%) в виде белого твердого вещества. ЭС-МС m/z 434,07 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,99 (с, 1H), 9,35 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,70 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,41 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,11 (дд, J=13,2, 5,4 Гц, 1H), 4,45 (д, J=16,8 Гц, 1H), 4,44 (д, J=6,6 Гц, 2H), 4,31 (д, J=17,7 Гц, 1H), 2,93-2,85 (м, 1H), 2,63-2,56 (м, 1H), 2,45-2,36 (м, 1H), 2,10-1,97 (м, 2H), 1,74-1,64 (м, 5H), 1,23-1,08 (м, 5H).

Пример 47. 2-(4-Хлор-2-(трифторметокси)фенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид



А. 4-Хлор-1-иод-2-(трифторметокси)бензол.

К раствору 4-хлор-2-(трифторметокси)анилина (2 г, 10,025 ммоль) в 66% водном растворе серной кислоты (10 мл) добавляли раствор нитрита натрия (760 мг, 11,027 ммоль) в воде (2 мл) при 0°C и перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Затем при 0°C добавляли раствор мочевины (90 мг, 1,5 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивали при той же температуре в течение 10 мин. Затем при 0°C добавляли раствор иодида калия (3,49 г, 21,052 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивали при 50°C в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли этилацетат (300 мл) и промывали водой (2×100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл) и сушили над сульфатом натрия, и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (100-200), используя в качестве элюента пентан, с получением 4-хлор-1-иод-2-(трифторметокси)бензола (2,1 г, 6,52 ммоль, выход 69%) в виде бесцветного сиропа. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.) 7,79 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,32-7,26 (м, 1H), 7,05 (дд, J=2,4, 8,3 Гц, 1H).

В. Этил-2-(4-хлор-2-(трифторметокси)фенил)-2,2-дифторацетат.

К перемешиваемому раствору 4-фтор-1-иод-2-(трифторметил)бензола (2,1 г, 6,525 ммоль) в диметилсульфоксиде (10 мл) при комнатной температуре добавляли порошок меди (1,03 г, 16,31 ммоль) и этил-2-бром-2,2-дифторацетат (1,25 мл, 9,78 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (100-200), используя в качестве элюента 5% раствор диэтилового эфира в пентане, с получением этил-2-(4-хлор-2-(трифторметокси)фенил)-2,2-дифторацетата (1,8 г, 5,66 ммоль, 87%). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.) 7,70 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,44-7,32 (м, 2H), 4,34 (к, J=7,3 Гц, 2H), 1,32 (т, J=7,1 Гц, 3H).

С. 2-(4-Хлор-2-(трифторметокси)фенил)-2,2-дифторуксусная кислота.

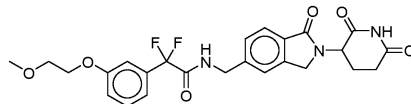
К перемешиваемому раствору 2-(4-хлор-2-(трифторметокси)фенил)-2,2-дифторацетата (1,8 г, 6,14 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:метанол:вода (15 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (774 мг, 18,42 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали насыщенным раствором гидросульфата калия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2-(4-хлор-2-(трифторметокси)фенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (1,2 г, 4,137 ммоль, выход 73%). ЭС-МС m/z 289,14 $[M-1]^+$.

Д. 2-(4-Хлор-2-(трифторметокси)фенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорида (300 мг, 0,97 ммоль) и 2-(4-хлор-2-(трифторметокси)фенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (280 мг, 0,97 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (375 мг, 2,91 ммоль) с последующим прибавлением 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфата (480 мг, 1,26 ммоль) и продолжили перемешивать при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром (20 мл), сушили и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (3% метанола в хлороформе) с получением 2-(4-хлор-2-(трифторметокси)фенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-

оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (70 мг, 0,128 ммоль, выход 13%) в виде белого твердого вещества. ЭС-МС m/z 545,97 ($M+1$)⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.д.) 10,95 (уш.с., 1H), 9,72 (уш.т., J=5,7 Гц, 1H), 7,79 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,71-7,61 (м, 3H), 7,46 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,10 (уш.дд, J=5,1, 13,2 Гц, 1H), 4,50-4,25 (м, 4H), 2,99-2,80 (м, 1H), 2,68-2,53 (м, 1H), 2,47-2,30 (м, 2H), 2,04-1,92 (м, 1H).

Пример 48. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(2-метоксиэтокси)фенил)ацетамид



А. 1-Иод-3-(2-метоксиэтокси)бензол.

К перемешиваемому раствору 3-иодфенола (2 г, 9,09 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли карбонат калия (3,13 г, 22,72 ммоль) с последующим прибавлением 1-бром-2-метоксиэтана (1,51 г, 10,90 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель), используя в качестве элюента 15% раствор этилацетата в петролейном эфире с получением 1-иод-3-(2-метоксиэтокси)бензола (1,3 г, 4,69 ммоль, выход 52%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 279,04 [$M+1$]⁺.

В. Этил-2,2-дифтор-2-(3-(2-метоксиэтокси)фенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору 1-иод-3-(2-метоксиэтокси)бензола (1 г, 3,6 ммоль) в диметилсульфоксиде (15 мл) добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (0,69 мл, 5,41 ммоль) и медь (0,59 г, 9,36 ммоль) при 0°C и перемешивали при 60°C в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и отфильтровывали через слой целита; фильтрат экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (15 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(3-(2-метоксиэтокси)фенил)ацетата (0,60 г, 2,19 ммоль, 61%) в виде коричневой жидкости. ЭС-МС m/z 274,1 [M]⁺.

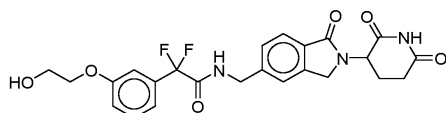
С. 2,2-Дифтор-2-(3-(2-метоксиэтокси)фенил)уксусная кислота.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(3-(2-метоксиэтокси)фенил)ацетата (800 мг, 2,93 ммоль) в смеси метанол: тетрагидрофуран:вода (15 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (370 мг, 8,79 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь упаривали и полученное сырое вещество разбавляли водой (10 мл), промывали этилацетатом (2×10 мл). Водную фазу подкислили 2 N водным раствором соляной кислоты (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали; фильтрат упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(3-(2-метоксиэтокси)фенил)уксусной кислоты (600 мг, 3,47 ммоль, выход 83%) в виде коричневого полутвердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,37-7,33 (м, 1H), 7,22-7,15 (м, 2H), 7,05-7,03 (м, 1H), 4,84 (уш.с., 1H), 4,14 (с, 3H), 3,86-3,77 (м, 4H).

Д. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(2-метоксиэтокси)фенил)ацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2,2-дифтор-2-(3-(2-метоксиэтокси)фенил)уксусной кислоты (285 мг, 1,16 ммоль) в пиридине (3 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,27 мл, 2,91 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч, затем добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (300 мг, 0,97 ммоль), и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь подщелочили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (15 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия и отфильтровывали, упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18, используя 50-55% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%) с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(2-метоксиэтокси)фенил)ацетамида (48 мг, 0,09 ммоль, выход 9%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 501,96 [$M+1$]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,98 (с, 1H), 9,54 (т, J=5,8 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,47-7,35 (м, 3H), 7,16-7,11 (м, 3H), 5,12 (дд, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,45-4,27 (м, 4H), 4,11 (т, J=4,2 Гц, 2H), 3,65 (т, J=4,5 Гц, 2H), 3,30 (с, 3H), 2,91-2,80 (м, 1H), 2,63-2,57 (м, 1H), 2,44-2,36 (м, 1H), 2,08-2,05 (м, 1H).

Пример 49. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(2-гидроксиэтокси)фенил)ацетамид



А. (2-Бромэтокси)(трет-бутил)диметилсилан.

К перемешиваемому раствору 2-бромэтанола (10 г, 80 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли трет-бутилхлордиметилсилан (14,5 г, 96,77 ммоль) и имидазол (10 г, 161,2 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором гидрокарбоната натрия (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (40 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением (2-бромэтокси)(трет-бутил)диметилсилана (8 г, 33,61 ммоль, выход 42%) в виде бесцветной жидкости.

В. трет-Бутил(2-(3-иодфенокси)этокси)диметилсилан.

К перемешиваемому раствору (2-бромэтокси)(трет-бутил)диметилсилана (5,19 г, 21,8 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли карбонат калия (6,27 г, 45,45 ммоль), иодид тетрабутиламмония (1,34 г, 3,63 ммоль) с последующим прибавлением 3-иодфенола (4 г, 18,18 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (40 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 15% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил(2-(3-иодфенокси)этокси)диметилсилана (3,5 г, 9,25 ммоль, выход 43%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,28-7,26 (м, 2H), 6,98 (т, J=8,4 Гц, 1H), 6,89-6,86 (м, 1H), 4,02-3,94 (м, 4H), 0,90 (с, 9H), 0,07 (с, 6H).

С. Метил-2,2-дифтор-2-(3-(2-гидроксиэтокси)фенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору трет-бутил (2-(3-иодфенокси)этокси) диметилсилан (1 г, 2,64 ммоль) в диметилсульфоксиде (20 мл) добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (0,8 г, 3,97 ммоль) и медь (0,43 г, 6,87 ммоль) при 0°C и перемешивали при 60°C в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и отфильтровывали через слой целита. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (3×20 мл) и объединенные органические фазы промывали водой (15 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением метил-2,2-дифтор-2-(3-(2-гидроксиэтокси)фенил)ацетата (0,2 г, 0,77 ммоль, 29%) в виде коричневой жидкости. ЭС-МС m/z 260,2 [M]⁺.

Д. 2,2-Дифтор-2-(3-(2-гидроксиэтокси)фенил)уксусная кислота.

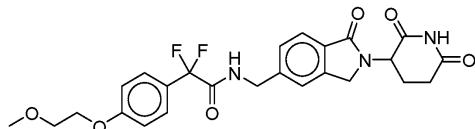
К охлажденному на ледяной бане раствору метил-2,2-дифтор-2-(3-(2-гидроксиэтокси)фенил)ацетата (200 мг, 0,77 ммоль) в смеси метанол:тетрагидрофуран:вода (15 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (97 мг, 2,31 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, полученный остаток разбавляли водой (6 мл) и промывали этилацетатом (2×5 мл). Водную фазу подкислили 2 N водным раствором соляной кислоты (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над сульфатом натрия, упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(3-(2-гидроксиэтокси)фенил)уксусной кислоты (150 мг, 0,65 ммоль, выход 84%) в виде коричневого полутвердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,49-7,43 (м, 1H), 7,19-7,05 (м, 3H), 4,05-3,99 (м, 2H), 3,85 (уш.с., 1H), 3,73-3,70 (м, 2H).

Е. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(2-гидроксиэтокси)фенил)ацетамид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорида (300 мг, 0,97 ммоль) и 2,2-дифтор-2-(3-(2-гидроксиэтокси)фенил)уксусной кислоты (225 мг, 0,97 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,52 мл, 2,91 ммоль) с последующим прибавлением 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфата (479 мг, 1,26 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали, упаривали и полученный сырой продукт очищали на обращенно-фазной колонке Reveleris C-18 (50% раствор ацетонитрила в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты) с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(2-гидроксиэтокси)фенил)ацетамида (61 мг, 0,16 ммоль, выход 16%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 488,08 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,99 (с, 1H), 9,56 (с, 1H), 7,67 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,47-7,35 (м, 3H), 7,15-7,12 (м, 3H), 5,10 (дд, J=12,6, 4,5

Гц, 1Н), 4,88 (т, J=5,7 Гц, 1Н), 4,45-4,27 (м, 4Н), 4,11 (т, J=4,8 Гц, 2Н), 3,71 (к, J=4,8 Гц, 2Н), 2,91-2,87 (м, 1Н), 2,62-2,56 (м, 1Н), 2,41-2,35 (м, 1Н), 2,02-1,97 (м, 1Н).

Пример 50. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)ацетамид



А. 1-Иод-4-(2-метоксиэтокси)бензол.

К перемешиваемому раствору 4-иодфенола (2 г, 9,09 ммоль) в N,N-диметилформамиде (25 мл) добавляли 1-бром-2-метоксиэтан (1,5 г, 10,90 ммоль), иодид тетрабутиламмония (670 мг, 1,818 ммоль) и карбонат калия (3,13 г, 22,72 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 1-иод-4-(2-метоксиэтокси)бензол (600 мг, 2,15 ммоль, выход 24%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 277,9 [M+1]⁺.

В. Этил-2,2-дифтор-2-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору 1-иод-4-(2-метоксиэтокси)бензола (500 мг, 1,798 ммоль) в диметилсульфоксиде (5 мл) ввели в реакцию с этил-2-бром-2,2-дифторацетатом (0,34 мл, 2,69 ммоль), медью (297 мг, 4,67 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч при 50°C. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)ацетата (120 мг, 0,437 ммоль, 24%) в виде коричневой жидкости. ГХ-МС (m/z) 274 [M]⁺.

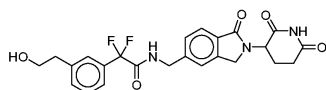
С. 2,2-Дифтор-2-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)уксусная кислота.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)ацетата (1 г, 3,64 ммоль) в смеси этанол/тетрагидрофуран/вода (15 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (460 мг, 10,94 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором соляной кислоты (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)уксусной кислоты (600 мг, 2,43 ммоль, выход 66%) в виде коричневого полутвердого вещества. Для следующей стадии сырое вещество использовали без дополнительной очистки.

Д. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-(2-гидроксиэтокси)фенил)ацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2,2-дифтор-2-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)уксусной кислоты (573 мг, 2,33 ммоль) в пиридине по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,54 мл, 5,82 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч и затем добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (600 мг, 1,94 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (2×20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл) и сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18, используя 40-55% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)ацетамида (40 мг, 0,079 ммоль, выход 4%) в виде белого твердого вещества. ЭС-МС m/z 502,08 [M+1]⁺. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,98 (с, 1Н), 9,57 (уш.т., J=6,1 Гц, 1Н), 7,68 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 7,50 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,42-7,32 (м, 2Н), 7,07 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 5,10 (дд, J=13,2, 5,1 Гц, 1Н), 4,44-4,25 (м, 4Н), 4,20-4,10 (м, 2Н), 3,78-3,60 (м, 2Н), 3,25 (с, 3Н), 3,00-2,83 (м, 1Н), 2,66-2,56 (м, 1Н), 2,45-2,32 (м, 1Н), 2,05-1,94 (м, 1Н).

Пример 51. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(2-гидроксиэтил)фенил)ацетамид



А. 2-(3-Иодфенил)этанол.

К перемешиваемому раствору 2-(3-иодфенил)уксусной кислоты (1 г, 3,81 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли боран диметилсульфидный комплекс (1 мл, 11,45 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили 4 N раствором соляной кислоты

(15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (15 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 2-(3-иодфенил)этанола (0,9 г, 3,63 ммоль, выход 95%) в виде бесцветной жидкости. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,61 (с, 1H), 7,55 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,08 (дд, $J=7,8$, 7,5 Гц, 1H), 3,59 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,67 (т, $J=6,0$ Гц, 2H).

В. 3-Иодфенэтилацетат.

К перемешиваемому раствору 2-(3-иодфенил) этанола (900 мг, 3,62 ммоль) в пиридине (15 мл) добавляли уксусный ангидрид (1,11 г, 10,88 ммоль) при 0°C и перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили 1 N водным раствором соляной кислоты (10 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (15 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 3-иодфенэтилацетата (700 мг, 2,41 ммоль, выход 66%) в виде бесцветной жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,66 (с, 1H), 7,59 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 7,11 (дд, $J=8,0$ Гц, 7,8 Гц, 1H), 4,20 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,85 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,97 (с, 3H).

С. Этил-2-(3-(2-ацетоксиэтил)фенил)-2,2-дифторацетат.

К перемешиваемому раствору 3-иодфенэтилацетата (1 г, 3,46 ммоль) в диметилсульфоксиде (20 мл) добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (1,05 г, 5,19 ммоль) с последующим прибавлением порошка меди (0,57 г, 8,99 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (15 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2-(3-(2-ацетоксиэтил)фенил)-2,2-дифторацетата (550 мг, 1,92 ммоль, 55%) в виде коричневой жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,49-7,46 (м, 2H), 7,41-7,34 (м, 2H), 4,31-4,27 (м, 4H), 2,98 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,03 (с, 3H), 1,31 (т, $J=6,8$ Гц, 3H).

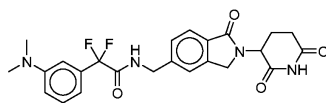
Д. 2,2-Дифтор-2-(3-(2-гидроксиэтил)фенил)уксусная кислота.

К охлажденному на ледяной бане раствору этил-2-(3-(2-ацетоксиэтил)фенил)-2,2-дифторацетата (0,8 г, 2,77 ммоль) в смеси этанол/тетрагидрофуран/ вода (15 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (349 мг, 8,3 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли и остаток разбавляли водой (10 мл), промывали этилацетатом (2×10 мл). Водную фазу подкислили 2 N водным раствором соляной кислоты (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(3-(2-гидроксиэтил)фенил)уксусной кислоты (450 мг, 2,08 ммоль, выход 75%) в виде коричневого полутвердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,56-7,39 (м, 4H), 3,62 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,78 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 1,91 (с, 1H).

Е. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(2-гидроксиэтил)фенил)ацетамид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорида (300 мг, 0,97 ммоль) и 2,2-дифтор-2-(3-(2-гидроксиэтил)фенил)уксусной кислоты (209 мг, 0,97 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,52 мл, 2,91 ммоль) с последующим прибавлением 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксид гексафторфосфата (479 мг, 1,26 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали на обращенно-фазной колонке Reveleris C-18 (50% ацетонитрила в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты) с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(2-гидроксиэтил)фенил)ацетамида (50 мг, 0,10 ммоль, выход 11%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 472,11 $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,98 (с, 1H), 9,61 (т, $J=6,3$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,43-7,41 (м, 5H), 7,36 (д, $J=8$ Гц, 1H), 6,67 (т, $J=5,1$ Гц, 1H), 5,10 (дд, $J=13,8$, 5,1 Гц, 1H), 4,45 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,43 (т, $J=15,3$ Гц, 1H), 4,28 (д, $J=17,7$ Гц, 1H), 3,61 (к, $J=5$ Гц, 2H), 2,96-2,83 (м, 1H), 2,75 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,67-2,54 (м, 1H), 2,46-2,30 (м, 1H), 2,04-1,92 (м, 1H).

Пример 52. 2-(3-(Диметиламино)фенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид



А. 3-Иод-N,N-диметиланилин.

К перемешиваемому раствору 3-иоданилина (300 мг, 1,36 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли формальдегид (82 мг, 2,73 ммоль), молекулярные сита (1 г) и уксусную кислоту (2 мл) при 0°C, перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Реакционную смесь охладили при 0°C и обработали циано-

боргидридом натрия (200 г, 2,73 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через слой целита и фильтрат разбавляли водой (10 мл) и подщелочили водным раствором гидрокарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали при пониженном давлении с получением сырого вещества. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (30% раствор этилацетата в петролейном эфире) с получением 3-иод-N,N-диметиланилина (210 мг, 0,85 ммоль, выход 74%) в виде жидкости. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,03-6,89 (м, 3H), 6,67-6,64 (м, 1H), 2, 92 (с, 6H).

В. Этил-2-(3-(диметиламино)фенил)-2,2-дифторацетат.

К перемешиваемому раствору 3-иод-N,N-диметиланилина (250 мг, 1,01 ммоль) в диметилсульфоксиде (10 мл) добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (0,19 мл, 1,52 ммоль) с последующим прибавлением порошка меди (167 мг, 2,63 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 55°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и отфильтровывали через слой целита. Фильтрат подщелочили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали, упаривали с получением этил-2-(3-(диметиламино)фенил)-2,2-дифторацетата (80 мг, 6,99 ммоль, 33%) в виде коричневой жидкости. ЭС-МС m/z 243,2 $[\text{M}]^+$.

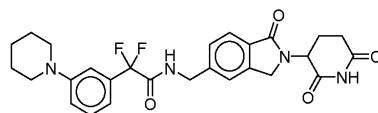
С. 2-(3-(Диметиламино)фенил)-2,2-дифторуксусная кислота.

К охлажденному на ледяной бане раствору этил-2-(3-(диметиламино)фенил)-2,2-дифторацетата (500 мг, 2,06 ммоль) в смеси метанол/тетрагидрофуран/вода (15 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (260 мг, 6,17 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривали и полученный остаток разбавляли водой (10 мл) и промывали этилацетатом (2×10 мл). Водную фазу подкислили водным раствором гидросульфата калия (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 2-(3-(диметиламино)фенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (400 мг, 1,86 ммоль, выход 91%) в виде коричневого полутвердого вещества ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,64-7,55 (м, 3H), 7,38-7,32 (м, 1H), 2,56 (с, 6H).

Д. 2-(3-(Диметиламино)фенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорида (300 мг, 0,97 ммоль) и 2-(3-(диметиламино)фенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (208 мг, 0,97 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,52 мл, 2,91 ммоль) с последующим прибавлением 1-бис-(диметиламино)метиле[1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфата (479 мг, 1,26 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18 (50% раствор ацетонитрила в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты) с получением 2-(3-(диметиламино)фенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (63 мг, 0,13 ммоль, выход 13%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 470,8 $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,98 (с, 1H), 9,21 (т, J=5, 8 Гц, 1H), 7,72 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,62 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,57-7,48 (м, 4H), 7,32 (дд, J=8,4, 6,9 Гц, 1H), 5,11 (дд, J=13,2, 4,8 Гц, 1H), 4,48 (д, J=6,6 Гц, 2H), 4,46 (д, J=16,5 Гц, 1H), 4,32 (д, J=17,4 Гц, 1H), 2,98-2,86 (м, 1H), 2,73-2,57 (м, 1H), 2,51-2,33 (м, 1H), 2,34 (с, 6H), 2,07-1,98 (м, 1H).

Пример 53. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(пиперидин-1-ил)фенил)ацетамид



А. 1-(3-Иодфенил)пиперидин.

К перемешиваемому раствору 3-иоданилина (5 г, 22,83 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (20 мл, 114,1 ммоль) с последующим прибавлением 1,5-дибромпентан (4,06 мл, 29,68 ммоль) при 0°C и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь подщелочили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (40 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали; фильтровали и упаривали. Полученный сырой

продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (25% раствор этилацетата в петролейном эфире) с получением 1-(3-иодфенил)пиперидина (2,8 г, 9,75 ммоль, выход 43%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 287,90 $[M+1]^+$.

В. Этил-2,2-дифтор-2-(3-(пиперидин-1-ил)фенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору 1-(3-иодфенил)пиперидин (500 мг, 1,74 ммоль) в диметилсульфоксиде (5 мл) добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (690 мг, 2,61 ммоль) с последующим прибавлением порошка меди (290 мг, 4,53 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 55°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и отфильтровывали через слой целита. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (3×10 мл) и объединенные органические фазы промывали водой (10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (25% раствор этилацетата в петролейном эфире) с получением этил-2,2-дифтор-2-(3-(пиперидин-1-ил)фенил)ацетата (200 мг, 0,71 ммоль, выход 41%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 283,2 $[M]^+$.

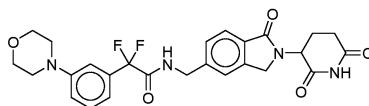
С. 2,2-Дифтор-2-(3-(пиперидин-1-ил)фенил)уксусная кислота.

К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(3-(пиперидин-1-ил)фенил)ацетата (250 мг, 0,88 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:метанол:вода (5 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (110 мг, 2,65 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и полученный остаток растворили в воде (10 мл) и промывали этилацетатом (2×10 мл). Водную фазу подкислили водным раствором гидросульфата калия и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(3-(пиперидин-1-ил)фенил)уксусной кислоты (200 мг, 0,78 ммоль, выход 88%) в виде полутвердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,27 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,70 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,49 (дд, $J=7,8$ Гц, 7,6 Гц, 1H), 4,28 (уш.с., 1H), 3,49-3,39 (м, 4H), 2,12-2,08 (м, 4H), 1,69-1,65 (м, 2H).

Д. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(пиперидин-1-ил)фенил)ацетамид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 2,2-дифтор-2-(3-(пиперидин-1-ил)фенил)уксусной кислоты (206 мг, 0,81 ммоль) в пиридине (6 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (371 мг, 2,43 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Затем в реакционную смесь добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (250 мг, 0,81 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь подщелочили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (15 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18 (50-55% раствора ацетонитрила в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты) с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(пиперидин-1-ил)фенил)ацетамида (62 мг, 0,12 ммоль, выход 15%) в виде белого твердого вещества. ЭС-МС m/z 510,81 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,99 (с, 1H), 9,57 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,35 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,92 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,10 (дд, $J=13,2$, 4,8 Гц, 1H), 4,45 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,41 (д, $J=17,7$ Гц, 1H), 4,27 (д, $J=17,4$ Гц, 1H), 3,31-3,11 (м, 4H), 2,98-2,86 (м, 1H), 2,63-2,57 (м, 1H), 2,40-2,27 (м, 2H), 2,01-1,97 (м, 1H), 1,57-1,54 (м, 5H).

Пример 54. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-морфолинофенил)ацетамид



А. 2,2'-Оксибис-(этан-2,1-диил)диметансульфонат.

К перемешиваемому раствору 2,2'-оксидиэтанол (2,0 г, 18,86 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли метансульфонилхлорид (2,1 г, 47,16 ммоль), триэтиламин (13 мл, 94,33 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2,2'-оксибис-(этан-2,1-диил)диметансульфоната (4,0 г, 15,26 ммоль, выход 81%). ГХ-МС (m/z) 263,1.

В. 4-(3-Иодфенил)морфолин.

К перемешиваемому раствору 3-иоданилина (1,0 г, 4,56 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли 2,2'-оксибис-(этан-2,1-диил)диметансульфонат (2,1 г, 9,13 ммоль), диизопропилэтиламин (4 мл, 22,82 ммоль) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали для получения 4-(3-иодфенил)морфолина (1,2 г, 4,15 ммоль, выход 91%). ЖХ-МС (ЭС) m/z 290,16 $[M+1]^+$.

С. Этил-2,2-дифтор-2-(3-морфолинофенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору 4-(3-иодфенил)морфолина (1,2 г, 4,15 ммоль) в диметилсульфоксиде (50 мл) добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (0,6 мл, 4,98 ммоль), медь (686 мг, 10,79 ммоль) и перемешивали в течение 6 ч при 55°C. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(3-морфолинофенил)ацетата (700 мг, 2,45 ммоль, выход 59%). ГХ-МС (m/z) 285,2.

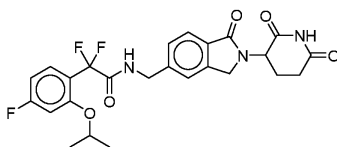
Д. 2,2-Дифтор-2-(3-морфолинофенил)уксусная кислота.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(3-морфолинофенил)ацетата (700 мг, 2,45 ммоль) в тетрагидрофуран:метанол:вода (20 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (309 мг, 7,36 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором гидросульфата калия (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(3-морфолинофенил)уксусной кислоты (550 мг, 2,14 ммоль, выход 87%). ЖХ-МС (ЭС) m/z 258,12 $[M+1]^+$.

Е. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-морфолинофенил)ацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2,2-дифтор-2-(3-морфолинофенил)уксусной кислоты (300 мг, 1,16 ммоль) в пиридине (5 мл) добавляли оксихлорид фосфора (0,4 мл, 3,50 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. К данной реакционной смеси добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (361 мг, 1,16 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (15 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18, используя 40-45% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-морфолинофенил)ацетамида (80 мг, 0,15 ммоль, выход 13%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЖХ-МС (ЭС) m/z 512,95 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,98 (с, 1H), 9,58 (уш.т., $J=6,1$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,52-7,31 (м, 2H), 7,11 (уш.д., $J=8,3$ Гц, 1H), 7,07-6,95 (м, 1H), 5,10 (дд, $J=4,9$, 13,2 Гц, 1H), 4,51-4,26 (м, 4H), 3,77-3,66 (м, 4H), 3,14-3,03 (м, 4H), 2,98-2,84 (м, 1H), 2,66-2,55 (м, 1H), 2,45-2,30 (м, 1H), 2,06-1,94 (м, 1H).

Пример 55. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-изопропоксифенил)ацетамид



А. 1-(4-Фтор-2-изопропоксициклогексил)этанон.

К перемешиваемому раствору 1-(4-фтор-2-гидроксифенил)этанона (3 г, 19,48 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15 мл) добавляли 2-бромпропан (5,94 г, 48,76 ммоль) карбонат калия (8,06 г, 58,44 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при 90°C. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 1-(4-фтор-2-изопропоксифенил)этанона (2,5 г, 12,75 ммоль, выход 65%) в виде коричневой жидкости. ЭС-МС m/z 197,33 $[M]^+$.

В. Этил-2-(4-фтор-2-изопропоксифенил)-2-оксоацетат.

К перемешиваемому раствору 1-(4-фтор-2-изопропоксифенил)этанона (2,0 г, 10,20 ммоль) в пиридине (15 мл) добавляли диоксид селена (2,83 г, 25,51 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при 100°C. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (30 мл) и отфильтровывали через слой целита. Фильтрат обработали этилхлорформиатом (6 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали 1 N водным раствором соляной кислоты (до pH 4) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл) и сушили над сульфатом натрия и упаривали. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, используя силикагель 100-200 меш, элюируя 10% раствором этилацетата в гексане с получением этил-2-(4-фтор-2-изопропоксифенил)-2-оксоацетата (800 г, 3,14 ммоль, выход 32%) в виде коричневой жидкости. ЭС-МС m/z 255,33 $[M]^+$.

С. Этил-2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-изопропоксифенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору этил-2-(4-фтор-2-изопропоксифенил)-2-оксоацетата (450 мг, 1,77 ммоль) добавляли диэтиламинотрифторид серы (714 мг, 4,42 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь подщелочили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия до pH 8 и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×30 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-изопропоксифенил)ацетата (200 мг, 0,724 ммоль, выход 40%) в виде коричневой жидкости. ГХ-МС (ЭС) m/z 276 $[M]^+$.

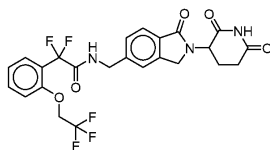
Д. 2,2-Дифтор-2-(4-фтор-2-изопропоксифенил)уксусная кислота.

К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-изопропоксифенил)ацетата (350 мг, 1,26 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:метанол:вода (30 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (160 мг, 3,80 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривали; полученный остаток нейтрализовывали 10% водным раствором соляной кислоты (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-изопропоксифенил)уксусной кислоты (200 мг, 0,806 ммоль, выход 63%) в виде коричневого полутвердого вещества. ГХ-МС (ЭС) m/z 224,0 $[M]^+$; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,62 (дд, $J=8,4$, 2,1 Гц, 1H), 7,19 (уш.с., 1H), 6,72 (ддд, $J=10,8$, 8,4, 2,1 Гц, 1H), 6,65 (уш.д., $J=10,5$ Гц, 1H), 4,58 (сеп, $J=5,7$ Гц, 1H), 1,33 (д, $J=6,3$ Гц, 6H).

Е. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-изопропоксифенил)ацетамид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-изопропоксифенил)уксусной кислоты (289 мг, 1,165 ммоль) в пиридине (10 мл) добавляли $POCl_3$ (446 мг, 2,91 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем обработали 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлоридом (300 мг, 0,970 ммоль) и перемешивали при 0-30°C в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Сырой продукт очищали на обращенно-фазной колонке Reveleris C-18 (45-55% раствор ацетонитрила в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты) с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-изопропоксифенил)ацетамида (35 мг, 0,069 ммоль, выход 7%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 503,95 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 10,98 (с, 1H), 9,32 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=7,70$ Гц, 1H), 7,60-7,50 (м, 2H), 7,46 (уш.д., $J=7,7$ Гц, 1H), 7,08 (уш.д., $J=11,0$ Гц, 1H), 6,85 (дд, $J=8,7$, 6,3 Гц, 1H), 5,11 (дд, $J=13,6$, 4,77 Гц, 1H), 4,68 (сеп, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,53-4,23 (м, 3H), 3,00-2,81 (м, 1H), 2,68-2,49 (м, 1H), 2,44-2,30 (м, 1H), 2,07-1,93 (м, 1H), 1,11 (дд, $J=4,5$ Гц, 0,2 Гц, 6H).

Пример 56. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)ацетамид



А. 1-Иод-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)бензол.

К перемешиваемому раствору 2-иодфенола (2 г, 9,09 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл) добавляли 1,1,1-трифтор-2-иодэтан (1,34 мл, 13,63 ммоль), с последующим прибавлением карбоната калия (3,76 г, 2,72 ммоль) и перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (40 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 1-иод-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)бензола (1,6 г, 5,46 ммоль, выход 58%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 302,0 $[M]^+$.

В. Этил-2,2-дифтор-2-(2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору 1-иод-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)бензола (1,5 г, 5,63 ммоль) в диметилсульфоксиде (20 мл) добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (1,1 мл, 8,44 ммоль) с последующим прибавлением меди (0,92 г, 14,63 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 55°C в течение 6 ч. Реакционную смесь подщелочили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (20% раствор этилацетата в петролейном эфире) с получением этил-2,2-дифтор-2-(2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)ацетата (410 мг, 1,37 ммоль, 24%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 298,1

[M]⁺.

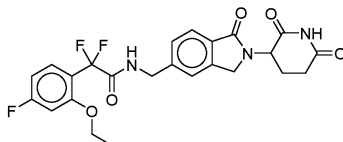
С. 2,2-Дифтор-2-(2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)уксусная кислота.

К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)ацетата (400 мг, 1,34 ммоль) в тетрагидрофуран:метанол:вода (15 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (169 мг, 4,02 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и полученное сырое вещество растворили в воде (15 мл) и промывали этилацетатом (2×10 мл). Водную фазу подкислили 1 N водным раствором соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и растворитель выпарили с получением 2,2-дифтор-2-(2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)уксусной кислоты (270 мг, 1 ммоль, выход 59%) в виде полутвердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,72 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,51 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,68 (уш.с., 1H), 4,38 (к, J=8,1 Гц, 1H).

Д. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)ацетамид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 2, 2'-дифтор-2-(2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)уксусной кислоты (262 мг, 1,16 ммоль) в пиридине (6 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,27 мл, 2,9 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч и затем добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (300 мг, 0,97 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь подщелочили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (15 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18 (50-55% раствор ацетонитрила в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты) с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)ацетамида (60 мг, 0,11 ммоль, выход 11%) в виде белого твердого вещества. ЭС-МС m/z 525,89 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,98 (с, 1H), 9,42 (т, J=5,4 Гц, 1H), 7,70 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,63-7,52 (м, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,43 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=7,7, 7,6 Гц, 1H), 5,11 (дд, J=13,2, 4,8 Гц, 1H), 4,75 (к, J=8,7 Гц, 2H), 4,46 (д, J=17,1 Гц, 1H), 4,45 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,31 (д, J=17,4 Гц, 1H), 2,92-2,86 (м, 1H), 2,63-2,57 (м, 1H), 2,42-2,37 (м, 1H), 2,02-1,98 (м, 1H).

Пример 57. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2-(2-этокси-4-фторфенил)-2,2-дифторацетамид



А. 1-(2-Этокси-4-фторфенил)этанон.

К перемешиваемому раствору 1-(4-фтор-2-гидроксифенил)этанона (3 г, 19,48 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15 мл) добавляли бромэтан (5,30 г, 48,76 ммоль) карбонат калия (8,06 г, 58,44 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при 100°C. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 1-(2-этокси-4-фторфенил)этанона (2,6 г, 14,28 ммоль, выход 74%) в виде коричневой жидкости. ЭС-МС m/z 183,17 [M]⁺.

В. Этил-2-(2-этокси-4-фторфенил)-2-оксоацетат.

К перемешиваемому раствору 1-(2-этокси-4-фторфенил)этанона (1,0 г, 5,49 ммоль) в пиридине (15 мл) добавляли диоксид селена (1,52 г, 13,73 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при 100°C. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (30 мл) и отфильтровывали через слой целита. К фильтрату добавляли этилхлорформиат (3 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали 1 N водным раствором соляной кислоты (до pH 4) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, используя силикагель 100-200 меш, элюируя 10% раствором этилацетат-петролейный эфир с получением этил-2-(2-этокси-4-фторфенил)-2-оксоацетата (880 г, 3,66 ммоль, выход 67%) в виде коричневой жидкости. ЭС-МС m/z 241,14 [M]⁺.

С. Этил-2-(2-этокси-4-фторфенил)-2,2-дифторацетат.

К перемешиваемому раствору этил-2-(2-этокси-4-фторфенил)-2-оксоацетата (800 мг, 3,33 ммоль) добавляли диэтиламинотрифторид серы (1,34 г, 8,33 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×30 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом

натрия и упаривали с получением этил-2-(2-этокси-4-фторфенил)-2,2-дифторацетата (450 мг, 1,71 ммоль, выход 51%) в виде коричневой жидкости. ГХ-МС (ЭС) m/z 262 $[M]^+$.

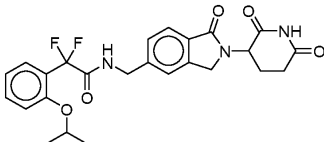
Д. 2-(2-Этокси-4-фторфенил)-2,2-дифторуксусная кислота.

К перемешиваемому раствору этил-2-(2-этокси-4-фторфенил)-2,2-дифторацетата (1 г, 3,81 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:метанол:вода (30 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (480 мг, 11,45 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором соляной кислоты (10 мл), и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2-(2-этокси-4-фторфенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (600 мг, 2,56 ммоль, выход 67%) в виде коричневого полутвердого вещества. Сырое вещество использовали для следующей стадии без дополнительной очистки.

Е. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2-(2-этокси-4-фторфенил)-2,2-дифторацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2-(2-этокси-4-фторфенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (181 мг, 0,776 ммоль) в пиридине (10 мл) добавляли оксихлорид фосфора (294 мг, 1,93 ммоль) и перемешивали при 0°C-5°C в течение 1 ч. Затем к данной реакционной смеси добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (200 мг, 0,647 ммоль) при 0°C и оставили нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Сырой продукт очищали на обращенно-фазной колонке Reveleris C-18, используя 45-55% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%) с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2-(2-этокси-4-фторфенил)-2,2-дифторацетамида (80 мг, 0,163 ммоль, выход 25%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 489,95 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 MHz, $DMCO-d_6$) δ 10,98 (с, 1H), 9,35 (уш.т., $J=5,8$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,59 (дд, $J=8,6, 6,8$ Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,44 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,05 (уш.д., $J=11,0$ Гц, 1H), 6,88 (тд, $J=8,5, 2,4$ Гц, 1H), 5,11 (дд, $J=13,3, 5,3$ Гц, 1H), 4,50-4,26 (м, 4H), 4,00 (к, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,00-2,85 (м, 1H), 2,67-2,55 (м, 1H), 2,44-2,31 (м, 1H), 2,06-1,95 (м, 1H), 1,11 (т, $J=6,9$ Гц, 3H).

Пример 58. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-изопропоксибензил)ацетамид



А. 1-Иод-2-изопропоксибензол.

К перемешиваемому раствору 2-иодфенола (2 г, 9,09 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли 2-бромпропан (3,38 мл, 36,3 ммоль) с последующим прибавлением карбоната калия (3,76 г, 27,27 ммоль) и перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 1-иод-2-изопропоксибензола (2,0 г, 7,63 ммоль, выход 84%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 262,21 $[M]^+$.

В. Этил-2,2-дифтор-2-(2-изопропоксибензил)ацетат.

К перемешиваемому раствору 1-иод-2-изопропоксибензола (2 г, 7,6 ммоль) в диметилсульфоксиде (20 мл) добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (1,5 мл, 11,45 ммоль) с последующим прибавлением меди (1,26 г, 19,84 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 55°C в течение 6 ч. Реакционную смесь подщелочили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (20% этилацетат в петролейном эфире) с получением этил-2,2-дифтор-2-(2-изопропоксибензил)ацетат (1,3 г, 5,03 ммоль, 66%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 259,23 $[M+1]^+$.

С. 2,2-Дифтор-2-(2-изопропоксибензил)уксусная кислота.

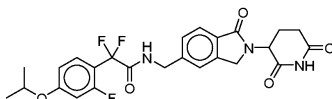
К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(2-изопропоксибензил)ацетата (1 г, 3,87 ммоль) в тетрагидрофуран:метанол:вода (15 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (0,49 г, 11,62 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и полученное сырое вещество растворили в воде (15 мл), промывали этилацетатом (2×10 мл). Водную фазу подкислили 1 N водным раствором соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида

натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(2-изопропоксифенил)уксусной кислоты (600 мг, 2,60 ммоль, выход 67%) в виде полутвердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,75 (уш.с., 1H), 7,65 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,44 (дд, $J=8,0$, 7,6 Гц, 1H), 7,03 (дд, $J=8,0$, 7,2 Гц, 1H), 6,94 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,66 (сеп, $J=6,0$ Гц, 1H), 1,32 (д, $J=6,0$ Гц, 6H).

D. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-изопропоксифенил)ацетамид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 2,2-дифтор-2-(2-изопропоксифенил)уксусной кислоты (267 мг, 16 ммоль) в пиридине (6 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,27 мл, 2,9 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Затем добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (300 мг, 0,97 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь подщелочили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (15 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18 (50-55% раствор ацетонитрила в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты) с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-изопропоксифенил)ацетамида (40 мг, 0,08 ммоль, выход 8%) в виде белого твердого вещества. ЭС-МС m/z 485,98 $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,99 (с, 1H), 9,26 (т, $J=5$, 8 Гц, 1H), 7,70 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,55-7,45 (м, 4H), 7,12 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,02 (дд, $J=7,2$, 7,0 Гц, 1H), 5,11 (дд, $J=13,2$, 5,1 Гц, 1H), 4,46 (сеп, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,45 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 4,44 (д, $J=17,2$, 1H), 4,31 (д, $J=17,4$ Гц, 1H), 2,98-2,86 (м, 1H), 2,57-2,49 (м, 1H), 2,43-2,30 (м, 1H), 2,04-1,94 (м, 1H), 1,13 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,12 (д, $J=6,0$ Гц, 3H).

Пример 59. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-фтор-4-изопропоксифенил)ацетамид



A. 1-(2-Фтор-4-изопропоксифенил)этанон.

К перемешиваемому раствору 1-(2-фтор-4-гидроксифенил)этанона (300 мг, 1,95 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли изопропилиодид (397 мг, 2,33 ммоль) с последующим прибавлением карбоната калия (672 мг, 4,87 ммоль) и перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 1-(2-фтор-4-изопропоксифенил)этанона (300 мг, 1,53 ммоль, выход 79%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 197,2 $[\text{M}+1]^+$.

B. Этил-2-(2-фтор-4-изопропоксифенил)-2-оксоацетат.

К перемешиваемому раствору 1-(2-фтор-4-изопропоксифенил)этанона (300 мг, 1,63 ммоль) в пиридине (3 мл) добавляли диоксид селена (452 мг, 3,38 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через слой целита и основательно промывали дихлорметаном (10 мл). Этилхлорформиат (0,64 мл) добавляли к фильтрату при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали 1 N раствором соляной кислоты (10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением этил-2-(2-фтор-4-изопропоксифенил)-2-оксоацетата (200 мг, 0,787 ммоль, выход 4 8%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 255,28 $[\text{M}+1]^+$.

C. Этил-2,2-дифтор-2-(2-фтор-4-изопропоксифенил)ацетат.

Этил-2-(2-фтор-4-изопропоксифенил)-2-оксоацетат (200 мг, 0,787 ммоль) добавляли к диэтиламинотрифториду серы (0,4 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (100-200 силикагель, 10% ратствор этилацетата в петролейном эфире) с получением этил-2,2-дифтор-2-(2-фтор-4-изопропоксифенил)ацетата (200 мг, 0,72 ммоль, выход 92%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 276,1 $[\text{M}+1]^+$.

D. 2,2-Дифтор-2-(2-фтор-4-изопропоксифенил)уксусная кислота.

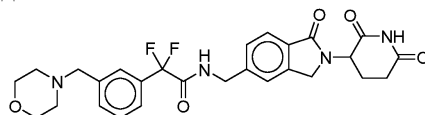
К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(2-фтор-4-изопропоксифенил)ацетата (200 мг, 0,72 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:метанол:вода (10 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (91 мг, 2,17 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и полученный остаток растворили в воде (10 мл) и промывали этилацетатом (2×10 мл). Водную фазу подкислили 1 N водным раствором соляной кислоты и экстрагировали

этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(2-фтор-4-изопропоксифенил)уксусной кислоты (160 мг, 0,65 ммоль, выход 89%) в виде твердого вещества.

Е. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-фтор-4-изопропоксифенил)ацетамид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 2,2-дифтор-2-(2-фтор-4-изопропоксифенил)уксусной кислоты (289 мг, 1,16 ммоль) в пиридине (9 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,27 мл, 2,9 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Затем в реакционную смесь добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (300 мг, 0,97 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь подщелочили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18 (50-55% раствора ацетонитрила в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты) с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-фтор-4-изопропоксифенил)ацетамида (60 мг, 0,12 ммоль, выход 12%) в виде белого твердого вещества. ЭС-МС m/z 503,99 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,99 (с, 1H), 9,59 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,70 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=8,8, 8,7 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=13,2, 2,0 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 5,11 (дд, J=13,2, 5,2 Гц, 1H), 4,71 (сеп, J=6,0 Гц, 1H), 4,48 (д, J=6,4 Гц, 2H), 4,45 (д, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (д, J=18,0 Гц, 1H), 2,95-2,87 (м, 1H), 2,62-2,58 (м, 1H), 2,41-2,37 (м, 1H), 2,02-1,99 (м, 1H), 1,28 (д, J=5,6 Гц, 6H).

Пример 60. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(морфолинометил)фенил)ацетамид



А. Этил-2,2-дифтор-2-(3-(морфолинометил)фенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(3-формилфенил)ацетата (1,2 г, 5,26 ммоль) в этаноле (25 мл) добавляли морфолин (0,91 г, 10,52 ммоль), уксусную кислоту (0,63 мл, 10,52 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем добавляли цианоборогидрид натрия (0,661 г, 10,52 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(3-(морфолинометил)фенил)ацетата (0,8 г, 2,67 ммоль, выход 51%) в виде коричневой жидкости. ЖХ-МС (ЭС) m/z 300,0.

В. 2,2-Дифтор-2-(3-(морфолинометил)фенил)уксусная кислота.

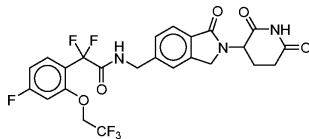
К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(3-(морфолинометил)фенил)ацетата (0,8 г, 2,67 ммоль) в смеси метанол:тетрагидрофуран:вода (15 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (337 мг, 8,02 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором гидросульфата калия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(3-(морфолинометил)фенил)уксусной кислоты (600 мг, 2,21 ммоль, выход 82%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС) m/z 272.

С. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(морфолинометил)фенил)ацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2,2-дифтор-2-(3-(морфолинометил)фенил)уксусной кислоты (290 мг, 1,06 ммоль) и 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорида (300 мг, 0,970 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,6 мл, 3,33 ммоль) с последующим прибавлением 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфата (553,3 мг, 1,45 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия, упаривали и сушили в вакууме. Продукт очищали на обращенно-фазной колонке Reveleris C-18, используя 40% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(морфолинометил)фенил)ацетамида (40 мг, 0,06 ммоль, выход 8%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ЖХ-МС (ЭС) m/z 526,7 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ТФК-d₄) δ 8,03-7,92 (м, 2H), 7,83 (уш.с., 1H), 7,72 (уш.с., 2H), 7,64-7,54 (м,

2H), 5,64-5,0 (м, 1H), 4,80 (уш.с., 2H), 4,73 (уш.с., 2H), 4,6 (уш.с., 2H), 4,4 (с, 2H), 4,08 (т, J=11,7 Гц, 2H), 3,73 (д, J=11,7 Гц, 1H), 3,51 (д, J=12,1 Гц, 1H), 3,33-3,04 (м, 2H), 2,92-2,61 (м, 1H), 2,53 (с, 1H).

Пример 61. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)ацетамид



А. 1-(4-Фтор-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)этанон.

К перемешиваемому раствору 1-(4-фтор-2-гидроксифенил)этанона (1 г, 6,48 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли 1,1,1-трифтор-2-иодэтан (0,64 мл, 6,48 ммоль) с последующим прибавлением карбоната калия (2,68 г, 19,46 ммоль) и перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и растворитель выпарили с получением 1-(4-фтор-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)этанона (325 мг, 1,36 ммоль, выход 20%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,90 (дд, J=6,8, 6,8 Гц, 1H), 6,85-6,81 (м, 1H), 6,61 (дд, J=2,0, 2,4 Гц, 1H), 4,42-4,38 (м, 2H), 2,61 (с, 3H).

В. Этил-2-(4-фтор-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-2-оксоацетат.

К перемешиваемому раствору 1-(4-фтор-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)этанона (320 мг, 1,35 ммоль) в пиридине (10 мл) добавляли диоксид селена (376 мг, 3,38 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через слой целита и промывали дихлорметаном (10 мл). Этилхлорформиат (0,64 мл) добавляли к фильтрату при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали 1 N раствором соляной кислоты (15 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением этил-2-(4-фтор-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-2-оксоацетата (300 мг, 1,02 ммоль, выход 75%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,99-7,95 (м, 1H), 6,94-6,89 (м, 1H), 6,66 (дд, J=2,4, 9,6 Гц, 1H), 4,42-4,35 (м, 4H), 1,38 (т, J=7,6 Гц, 3H).

С. Этил-2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)ацетат.

Этил-2-(4-фтор-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-2-оксоацетат (300 мг, 1,02 ммоль) добавляли к диэтиламинотрифториду серы (DAST, 0,9 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 10% раствор этилацетата в петролейном эфире) с получением этил-2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)ацетата (250 мг, 0,79 ммоль, выход 77%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,71-7,66 (м, 1H), 6,91-6,85 (м, 1H), 6,66 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,39-4,28 (м, 4H), 1,33 (т, J=4,2 Гц, 3H).

Д. 2,2-Дифтор-2-(4-фтор-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)уксусная кислота.

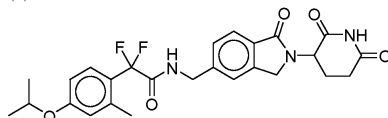
К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)ацетата (390 мг, 1,23 ммоль) в тетрагидрофуран:метанол:вода (12 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (155 мг, 3,70 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и полученное сырое вещество растворили в воде (10 мл) и промывали этилацетатом (2×10 мл). Водную фазу подкислили 1 N водным раствором соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и растворитель выпарили с получением 2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)уксусной кислоты (280 мг, 0,98 ммоль, выход 79%) в виде полутвердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,72-7,69 (м, 1H), 6,91-6,87 (м, 1H), 6,66 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,57 (уш.с., 1H), 4,39-4,34 (м, 2H).

Е. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)ацетамид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)уксусной кислоты (280 мг, 0,97 ммоль) в пиридине (9 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,27 мл, 2,9 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Затем в реакционную смесь добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (300 мг, 0,97 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь подщелочили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью сис-

темы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18 (50-55% раствор ацетонитрила в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты) для получения N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)ацетамида (45 мг, 0,08 ммоль, выход 8%) в виде белого твердого вещества. ЭС-МС m/z 544,03 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,99 (с, 1H), 9,44 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,64 (дд, $J=9,0, 6,6$ Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,42 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,26 (дд, $J=11,1, 0,6$ Гц, 1H), 7,02 (ддд, $J=10,8, 8,7, 2,4$ Гц, 1H), 5,11 (дд, $J=13,2, 5,1$ Гц, 1H), 4,81 (к, $J=8,7$ Гц, 2H), 4,45 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,44 (д, $J=16,2$ Гц, 1H), 4,31 (д, $J=17,1$ Гц, 1H), 2,93-2,90 (м, 1H), 2,63-2,54 (м, 1H), 2,45-2,36 (м, 1H), 2,01-1,98 (м, 1H).

Пример 62. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-изопропокси-2-метилфенил)ацетамид



А. 1-(4-Изопропокси-2-метилфенил)этанон.

К перемешиваемому раствору 1-(4-гидрокси-2-метилфенил)этанола (2,0 г, 13,333 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли карбонат калия (5,5 г, 49,0 ммоль) с последующим прибавлением изопропилиодида (2 мл, 20,0 ммоль) и перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь отфильтровывали и добавляли воду (20 мл), и экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель), используя 0-10% раствор этилацетата в гексане, с получением 1-(4-изопропокси-2-метилфенил)этанола (1,58 г, 8,229 ммоль, выход 62%). ЭС-МС m/z 193,48 $[M+1]^+$.

В. Этил-2-(4-изопропокси-2-метилфенил)-2-оксоацетат.

К перемешиваемому раствору 1-(4-изопропокси-2-метилфенил)этанола (1,58 г, 8,229 ммоль) в пиридине (30 мл) добавляли диоксид селена (1,82 г, 16,46 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при 100°C. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (40 мл) и отфильтровывали через слой целита. К фильтрату добавляли этилхлорформиат (3 мл) при 0°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали 1 N водным раствором соляной кислоты (до pH 4) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель), используя 10% этилацетат в петролейном эфире с получением этил-2-(4-изопропокси-2-метилфенил)-2-оксоацетата (1,0 г, 4,01 ммоль, 49%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 251,40 $[M+1]^+$.

С. Этил-2,2-дифтор-2-(4-изопропокси-2-метилфенил)ацетат.

Перемешиваемый раствор этил-2-(4-изопропокси-2-метилфенил)-2-оксоацетата (1,0 г, 4,01 ммоль) ввели в реакцию с диэтиламинотрифторидом серы (1,32 мл, 10,025 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(4-изопропокси-2-метилфенил)ацетата (990 мг, 3,639 ммоль, 91%) в виде жидкости. GC-MS (m/z) 272,2 $[M]^+$.

Д. 2,2-Дифтор-2-(4-изопропокси-2-метилфенил)уксусная кислота.

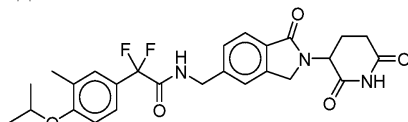
К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(4-изопропокси-2-метилфенил)ацетата (990 мг, 3,694 ммоль) в смеси тетрагидрофуран: метанол:вода (1:1:1, 10 мл) добавляли гидроксид лития (916 мг, 21,838 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором соляной кислоты (10 мл), и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(4-изопропокси-2-метилфенил)уксусной кислоты (719 мг, 2,618 ммоль, выход 81%) в виде коричневого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 9,59 (уш.с., 1H) 7,49 (д, $J=8,80$ Гц, 1H) 6,58-6,85 (м, 2H) 4,41-4,67 (м, 1H) 2,41 (с, 3H) 1,34 (м, 6H).

Е. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-изопропокси-2-метилфенил)ацетамид.

К перемешиваемому раствору 2,2-дифтор-2-(4-изопропокси-2-метилфенил)уксусной кислоты (236 мг, 0,968 ммоль) в пиридине (25 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,3 мл, 2,16 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч и затем добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (300 мг, 0,968 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом на-

трия и упаривали. Полученный остаток очищали на колонке Grace с помощью системы обращенно-фазной хроматографии Reveleris C-18, используя 40-50% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-изопропокси-2-метилфенил)ацетамида (79 мг, 0,158 ммоль, выход 16%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 500,2329 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 10,98 (с, 1H), 9,51 (уш.т., $J=6,05$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J=7,70$ Гц, 1H), 7,51-7,28 (м, 3H), 6,83 (с, 2H), 5,11 (уш. дд, $J=13,20$, 5,14 Гц, 1H), 4,66 (дт, $J=12,10$, 6,05 Гц, 1H), 4,51-4,25 (м, 4 H), 2,99-2,82 (м, 1H), 2,67-2,54 (м, 1H), 2,46-2,30 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,07-1,95 (м, 1H), 1,26 (м, 6H).

Пример 63. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-изопропокси-3-метилфенил)ацетамид



А. 1-(4-Изопропокси-3-метилфенил)этанон.

К перемешиваемому раствору 1-(4-гидрокси-3-метилфенил)этанона (3,0 г, 19,97 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (8,3 г, 59,91 ммоль), изопропилиодид (4,0 г, 23,96 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 1-(4-изопропокси-3-метилфенил)этанона (3,2 г, 16,66 ммоль, выход 84%). ЖХ-МС (ЭС) m/z 193,3 $[M+1]^+$.

В. Этил-2-(4-изопропокси-3-метилфенил)-2-оксоацетат.

К перемешиваемому раствору 1-(4-изопропокси-3-метилфенил)этанона (3,2 г, 16,66 ммоль) в пиридине (15 мл) добавляли диоксид селена (4,6 г, 41,66 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (30 мл) и отфильтровывали через слой целита. К фильтрату добавляли этилхлорформиат (9 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали 1 N водным раствором соляной кислоты (до pH 4) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2-(4-изопропокси-3-метилфенил)-2-оксоацетата (2,5 г, 10,0 ммоль, выход 60%). ЖХ-МС (ЭС) m/z 251,28 $[M+1]^+$.

С. Этил-2,2-дифтор-2-(4-изопропокси-3-метилфенил)ацетат.

Перемешиваемый раствор этил-2-(4-изопропокси-3-метилфенил)-2-оксоацетата (500 мг, 2,00 ммоль) ввели в реакцию с диэтиламинотрифторидом серы (2,5 г, 15,26 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×30 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл) и сушили над сульфатом натрия и упаривали для получения этил-2,2-дифтор-2-(4-изопропокси-3-метилфенил)ацетата (450 мг, 1,65 ммоль, выход 83%). ГХ-МС (m/z) 272,2 $[M]^+$.

Д. 2,2-Дифтор-2-(4-изопропокси-3-метилфенил)уксусная кислота.

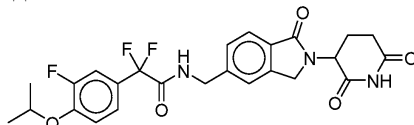
К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(4-изопропокси-3-метилфенил)ацетата (450 мг, 1,65 ммоль) в тетрагидрофуран:метанол:вода (20 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (208 мг, 4,96 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором соляной кислоты (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали для получения 2,2-дифтор-2-(4-изопропокси-3-метилфенил) уксусной кислоты (200 мг, 0,81 ммоль, выход 50%). ЖХ-МС (ЭС) m/z 243,34 $[M-1]^+$.

Е. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-изопропокси-3-метилфенил)ацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2,2-дифтор-2-(4-изопропокси-3-метилфенил)уксусной кислоты (200 мг, 0,81 ммоль) в пиридине (5 мл) добавляли оксихлорид фосфора (0,3 мл, 2,45 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Затем добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (253 мг, 0,81 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (25 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18, используя 40-45% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-

оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-изопропокси-3-метилфенил)ацетамида (90 мг, 0,18 ммоль, выход 22,0%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЖХ-МС (ЭС) m/z 500,57 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,98 (с, 1H), 9,52 (уш.т., $J=6,1$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,44-7,26 (м, 2H), 7,06 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,11 (дд, $J=4,9, 13,2$ Гц, 1H), 4,72-4,60 (м, 1H), 4,50-4,20 (м, 4H), 3,00-2,83 (м, 1H), 2,67-2,54 (м, 1H), 2,44-2,29 (м, 1H), 2,4 (с, 3H), 2,05-1,95 (м, 1H), 1,29 (д, $J=6,4$ Гц, 6H).

Пример 64. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-фтор-4-изопропоксифенил)ацетамид



А. 1-(3-Фтор-4-изопропоксифенил)этанон.

К перемешиваемому раствору 1-(3-фтор-4-гидроксифенил)этанона (3,0 г, 19,46 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (8,0 г, 58,38 ммоль), изопропилиодид (3,9 г, 23,35 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 1-(3-фтор-4-изопропоксифенил)этанона (3,1 г, 15,81 ммоль, выход 81%). ЖХ-МС (ЭС) m/z 197,3 $[M+1]^+$.

В. Этил-2-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-2-оксоацетат.

К перемешиваемому раствору 1-(3-фтор-4-изопропоксифенил)этанона (3,1 г, 15,81 ммоль) в пиридине (15 мл) добавляли диоксид селена (4,6 г, 39,54 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (30 мл) и отфильтровывали через слой целита. К фильтрату добавляли этилхлорформиат (9 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали 1 N водным раствором соляной кислоты (до pH 4) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-2-оксоацетата (2,5 г, 9,84 ммоль, выход 62%). ЖХ-МС (ЭС) m/z 255,28 $[M+1]^+$.

С. Этил-2,2-дифтор-2-(3-фтор-4-изопропоксифенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору этил-2-(3-фтор-4-изопропоксифенил)-2-оксоацетата (1,2 г, 4,72 ммоль) добавляли диэтиламинотрифторид серы (3,1 г, 19,23 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(3-фтор-4-изопропоксифенил)ацетата (900 мг, 3,26 ммоль, выход 69%). ГХ-МС (m/z) 276,2 $[M]^+$.

Д. 2,2-Дифтор-2-(3-фтор-4-изопропоксифенил)уксусная кислота.

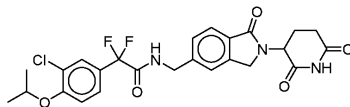
К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(3-фтор-4-изопропоксифенил)ацетата (900 мг, 3,26 ммоль) в тетрагидрофуран:метанол:вода (20 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (410 мг, 9,78 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором соляной кислоты (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(3-фтор-4-изопропоксифенил)уксусной кислоты (700 мг, 2,82 ммоль, выход 87%). ЖХ-МС (ЭС) m/z 247,52 $[M-1]^+$.

Е. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-фтор-4-изопропоксифенил)ацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2,2-дифтор-2-(3-фтор-4-изопропоксифенил)уксусной кислоты (300 мг, 1,20 ммоль) в пиридине (10 мл) добавляли оксихлорид фосфора (0,4 мл, 3,62 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Затем добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (374 мг, 1,20 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (25 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18, используя 35-40% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-фтор-4-изопропоксифенил)ацетамида (80 мг, 0,15 ммоль, выход 13,0%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЖХ-МС (ЭС) m/z 504,56 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,98 (с, 1H), 9,60 (уш.т., $J=6,1$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,45-7,26 (м, 5H), 5,10 (дд, $J=5,1, 13,5$ Гц, 1H), 4,73 (м, 1H), 4,50-4,23 (м, 4H), 2,98-2,85 (м, 1H), 2,67-2,55 (м, 1H), 2,45-

2,30 (м, 1H), 2,04-1,95 (м, 1H), 1,30 (д, J=5,9 Гц, 6H).

Пример 65. 2-(3-Хлор-4-изопропоксифенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид



А. 1-(3-Хлор-4-изопропоксифенил)этанон.

К перемешиваемому раствору 1-(3-хлор-4-гидроксифенил)этанона (2,5 г, 14,62 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл) добавляли 2-иодпропан (2,98 г, 17,54 ммоль) с последующим прибавлением карбоната калия (5,04 г, 36,55 ммоль) и перемешиванием при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (30 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 1-(3-хлор-4-изопропоксифенил)этанона (2,3 г, 10,84 ммоль, выход 74%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 213,23 [M]⁺.

В. Этил-2-(3-хлор-4-изопропоксифенил)-2-оксоацетат.

К перемешиваемому раствору 1-(3-хлор-4-изопропоксифенил)этанона (2 г, 8,26 ммоль) в пиридине (30 мл) при комнатной температуре добавляли диоксид селена (2,69 г, 24,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через слой целита и промывали дихлорметаном (30 мл). Этилхлорформиат (6 мл) добавляли к фильтрату при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Объединенные органические фазы промывали 1 N раствором соляной кислоты (30 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением этил-2-(3-хлор-4-изопропоксифенил)-2-оксоацетата (1,8 г, 6,66 ммоль, выход 80%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,08 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,92 (дд, J=8,8, 2,8 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,71 (сеп, J=6,2 Гц, 1H), 4,44 (к, J=6,8 Гц, 2H), 1,44 (д, J=6,5 Гц, 6H), 1,38 (т, J=7,2 Гц, 3H).

С. Этил-2-(3-хлор-4-изопропоксифенил)-2,2-дифторацетат.

Диэтиламинотрифторид серы (1,47 мл) добавляли к этил-2-(3-хлор-4-изопропоксифенил)-2-оксоацетату (1 г, 3,7 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 10% раствор этилацетата в петролейном эфире) с получением этил-2-(3-хлор-4-изопропоксифенил)-2,2-дифторацетата (900 мг, 3,08 ммоль, выход 89%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 293,1 [M+1]⁺.

Д. 2-(3-Хлор-4-изопропоксифенил)-2,2-дифторуксусная кислота.

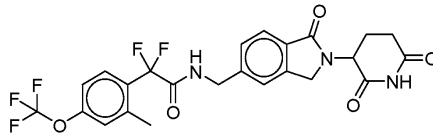
К перемешиваемому раствору этил-2-(3-хлор-4-изопропоксифенил)-2,2-дифторацетата (0,45 г, 1,54 ммоль) в тетрагидрофуран:метанол:вода (15 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (195 мг, 4,54 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и полученный остаток растворили в воде (10 мл), промывали этилацетатом (2×10 мл). Водную фазу подкислили 1 N раствором соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 2-(3-хлор-4-изопропоксифенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (300 мг, 1,3 ммоль, выход 74%) в виде полутвердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,41 (уш.с., 1H), 7,65 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 6,97 (дд, J=5,1, 8,7 Гц, 1H), 4,62 (сеп, J=5,7 Гц, 1H), 1,40 (д, J=6,3 Гц, 6H).

Е. 2-(3-Хлор-4-изопропоксифенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 2-(3-хлор-4-изопропоксифенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (235 мг, 0,89 ммоль) в пиридине (6 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,23 мл, 2,43 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Затем добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (250 мг, 0,81 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь подщелочили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (15 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18 (50-55% раствор ацетонитрила в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты) для получения 2-(3-хлор-4-изопропоксифенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (60 мг, 0,11 ммоль, выход 14%) в виде белого твердого вещества. ЭС-МС

m/z 520,01 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,98 (с, 1H), 9,62 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,49 (дд, $J=8,7, 2,1$ Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,37 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,11 (дд, $J=13,2, 5,4$ Гц, 1H), 4,76 (сеп, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,45 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 4,42 (д, $J=18,0$ Гц, 1H), 4,28 (д, $J=17,7$, 1H), 2,93-2,87 (м, 1H), 2,63-2,57 (м, 1H), 2,40-2,30 (м, 1H), 2,04-1,94 (м, 1H), 1,31 (д, $J=5,7$ Гц, 6H).

Пример 66. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)ацетамид



А. Этил-2,2-дифтор-2-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору 1-иод-2-метил-4-(трифторметокси)бензола (1,0 г, 3,31 ммоль) в диметилсульфоксиде (13 мл) при комнатной температуре добавляли медь (546 мг, 8,60 ммоль) и этил-2-бром-2,2-дифторацетат (0,638 мл 4,96 ммоль) и перемешивали при 55°C в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)ацетата (900 мг, 3,02 ммоль, 91%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,65-7,58 (д, 1H), 7,18-7,02 (м, 2H), 4,41-4,25 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,36-1,29 (м, 3H). (В 1H ЯМР наряду с сигналами продукта обнаруживались следы этилацетата).

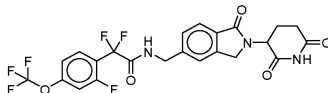
В. 2,2-Дифтор-2-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)уксусная кислота.

К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)ацетата (900 мг, 3,020 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:метанол:вода (30 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (634 мг, 15,106 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали насыщенным раствором гидросульфата калия (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)уксусной кислоты (450 мг, 1,66 ммоль, выход 55%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,65-7,49 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,20-7,16 (м, 2H), 2,18 (с, 3H).

С. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)ацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2,2-дифтор-2-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)уксусной кислоты (261 мг, 0,968 ммоль) в пиридине по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,27 мл, 2,906 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Затем к данной реакционной смеси добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (300 мг, 0,968 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18, используя 40-60% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)ацетамида (60 мг, 0,114 ммоль, выход 11%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 526,52 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,99 (с, 1H), 9,65 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,73-7,63 (м, 2H), 7,46 (с, 1H), 7,43-7,38 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 2H), 5,10 (дд, $J=13,2, 5,1$ Гц, 1H), 4,52-4,28 (м, 4H), 2,96-2,85 (м, 1H), 2,68-2,53 (м, 1H), 2,47-2,31 (м, 4H), 2,08-1,94 (м, 1H).

Пример 67. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)ацетамид



А. 2-Фтор-1-иод-4-(трифторметокси)бензол.

К перемешиваемому раствору 1-бром-2-фтор-4-(трифторметокси)бензола (500 мг, 1,93 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли иодид натрия (579 мг, 3,86 ммоль), иодид меди (18 мг, 0,09 ммоль) и транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (30 мг, 0,11 ммоль) при комнатной температуре, затем нагревали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 2-фтор-1-иод-4-(трифторметокси)бензола (400 мг, 1,3 ммоль, выход 68%) в виде коричневой жидкости. 1H ЯМР

(300 МГц, CDCl_3) δ 7,78 (дд, $J=8,4$, 6,9 Гц, 1H), 6,98 (дд, $J=8,1$, 1,5 Гц, 1H), 6,84 (д, $J=8,3$ Гц, 1H).

В. Этил-2,2-дифтор-2-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору 2-фтор-1-иод-4-(трифторметокси)бензола (1 г, 3,27 ммоль) в диметилсульфоксиде (20 мл) добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (0,6 мл, 4,9 ммоль) с последующим прибавлением меди (0,54 г, 8,49 ммоль) при комнатной температуре и перемешиванием при 60°C в течение 6 ч. Реакционную смесь подщелочили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (15 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (20% раствор этилацетата в петroleйном эфире) с получением этил-2,2-дифтор-2-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)ацетата (800 мг, 2,64 ммоль, выход 81%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 302,1 $[\text{M}]^+$.

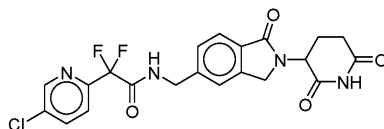
С. 2,2-Дифтор-2-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)уксусная кислота.

К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)ацетат (800 мг, 2,64 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:метанол:вода (15 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (333 мг, 7,94 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и полученное сырое вещество растворили в воде (15 мл) и промывали этилацетатом (2×10 мл). Водную фазу подкислили 1 N водным раствором соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)уксусной кислоты (450 мг, 1,64 ммоль, выход 62%) в виде полутвердого вещества. ЭС-МС m/z 298,1 $[\text{M}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,70 (дд, $J=9,6$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,14 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J=7,8$ Гц, 1,8 Гц, 1H), 5,02 (уш.с., 1H).

Д. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)ацетамид.

К охлажденному на ледяной бане перемешиваемому раствору 2,2-дифтор-2-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)уксусной кислоты (274 мг, 1,55 ммоль) в пиридине (6 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,36 мл, 3,87 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь обработали 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлоридом (400 мг, 1,29 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь подщелочили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (15 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18 (50-55% раствор ацетонитрила в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты) с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)ацетамида (60 мг, 0,11 ммоль, выход 9%) в виде белого твердого вещества. ЭС-МС m/z 529,6 $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,99 (с, 1H), 9,76 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,82 (дд, $J=8,4$, 8,3 Гц, 1H), 7,70 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=11,4$ Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,43-7,40 (м, 2H), 5,11 (дд, $J=12,9$, 4,8 Гц, 1H), 4,50 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 4,46 (т, $J=17,7$ Гц, 1H), 4,31 (д, $J=17,4$, 1H), 2,90-2,63 (м, 1H), 2,63-2,56 (м, 1H), 2,42-2,27 (м, 1H), 2,02-1,98 (м, 1H).

Пример 68. 2-(5-Хлорпиперидин-2-ил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид



А. Этил-2-(5-хлорпиперидин-2-ил)-2,2-дифторацетат.

К перемешиваемому раствору 5-хлор-2-иодпиридина (1,0 г, 4,18 ммоль) в диметилсульфоксиде (11 мл) при комнатной температуре добавляли медь (690 мг, 10,86 ммоль) и этил-2-бром-2,2-дифторацетат (1,01 г, 5,01 ммоль) и перемешивали при 55°C в течение 6 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2-(5-хлорпиперидин-2-ил)-2,2-дифторацетата (700 мг, 2,98 ммоль, 70%). ГХ-МС (m/z) 235,1 $[\text{M}]^+$.

В. 2-(5-Хлорпиперидин-2-ил)-2,2-дифторукусная кислота.

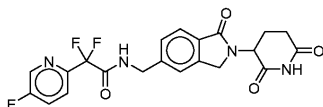
К перемешиваемому раствору этил-2-(5-хлорпиперидин-2-ил)-2,2-дифторацетата (800 мг, 3,40 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:метанол:вода (30 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (429 мг, 10,21 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали насыщенным раствором гидросульфата калия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2-(5-хлорпиперидин-2-

ил)-2,2-дифторуксусной кислоты (400 мг, 1,94 ммоль, выход 57%). ЭС-МС m/z 208,30 $[M+1]^+$.

С. 2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2,2-дифторуксусной кислоты (200 мг, 0,96 ммоль) в пиридине (20 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (443 мг, 2,89 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 30 мин. Затем к данной реакционной смеси добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (300 мг, 0,96 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18, используя 40-45% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%) с получением 2-(5-хлорпиридин-2-ил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (65 мг, 0,14 ммоль, выход 14%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 4 62,69 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,99 (с, 1H), 9,69 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,81 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,19 (дд, $J=2,6, 8,4$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,44 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,11 (дд, $J=5,0, 13,0$ Гц, 1H), 4,56-4,27 (м, 4H), 3,00-2,84 (м, 1H), 2,74-2,55 (м, 1H), 2,45-2,22 (м, 1H), 2,09-1,91 (м, 1H).

Пример 69. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид



А. 5-Фтор-2-иодпиридин.

К перемешиваемому раствору 2-бром-5-фторпиридина (2,5 г, 14,2 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли иодид натрия (4,26 г, 28,4 ммоль), иодид меди (135 мг, 0,71 ммоль) с последующим прибавлением транс-N,N-диметилциклогексан-1,2-диамина (0,24 мл, 1,56 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (25 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 5-фтор-2-иодпиридина (2,2 г, 9,86 ммоль, выход 71%) в виде коричневой жидкости. ЖХ-МС (m/z) 224,3 $[M]^+$.

В. Этил-2,2-дифтор-2-(5-фторпиридин-2-ил)ацетат.

К перемешиваемому раствору 5-фтор-2-иодпиридина (300 мг, 1,34 ммоль) в диметилсульфоксиде (3,4 мл) добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (409 мг, 2,02 ммоль) с последующим прибавлением меди (22 мг, 3,49 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 60°C в течение 6 ч. Реакционную смесь подщелочили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (20% раствор этилацетата в петролейном эфире) с получением этил-2,2-дифтор-2-(5-фторпиридин-2-ил)ацетата (200 мг, 0,72 ммоль, выход 54%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 278 $[M]^+$.

С. 2,2-Дифтор-2-(5-фторпиридин-2-ил)уксусная кислота.

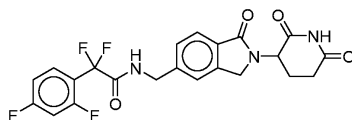
К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(5-фторпиридин-2-ил)ацетата (250 мг, 1,14 ммоль) в смеси тетрагидрофуран: метанол:вода (10 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (144 мг, 3,42 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и полученное сырое вещество растворили в воде (10 мл), промывали этилацетатом (2×10 мл). Водную фазу подкислили 1 N водным раствором соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(5-фторпиридин-2-ил)уксусной кислоты (150 мг, 0,78 ммоль, выход 69%) в виде полутвердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,56 (с, 1H), 8,37 (уш.с., 1H), 7,84 (дд, $J=8,8$ Гц, 4,4 Гц, 1H), 7,64 (ддд, $J=10,8$ Гц, 8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H).

Д. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 2,2-дифтор-2-(5-фторпиридин-2-ил)уксусной кислоты (221 мг, 1,16 ммоль) в пиридине (6 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,27 мл, 2,91 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Затем добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (300 мг, 0,97 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь подщелочили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и

экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (15 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18 (50-55% раствор ацетонитрила в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты) с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамида (60 мг, 0,11 ммоль, выход 14%) в виде белого твердого вещества. ЭС-МС m/z 446,7 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,98 (с, 1H), 9,67 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,76 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,01-7,89 (м, 2H), 7,71 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,45 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,11 (дд, J=13,5, 5,1 Гц, 1H), 4,50 (д, J=5,4 Гц, 2H), 4,47 (д, J=17,4 Гц, 1H), 4,32 (д, J=17,1, 1H), 2,98-2,84 (м, 1H), 2,66-2,58 (м, 1H), 2,43-2,30 (м, 1H), 2,02-1,94 (м, 1H).

Пример 70. 2-(2,4-Дифторфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид



А. Этил-2-(2,4-дифторфенил)-2,2-дифторацетат.

К перемешиваемому раствору 2,4-дифтор-1-иодбензола (800 мг, 3,33 ммоль) в диметилсульфоксиде (10 мл) добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (1,01 г, 4,99 ммоль), медь (550 мг, 8,65 ммоль) и перемешивали при 55°C в течение 6 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2-(2,4-дифторфенил)-2,2-дифторацетата (400 мг, 1,69 ммоль, 51%) в виде коричневой жидкости. ГХ-МС: 236,1 $[M]^+$.

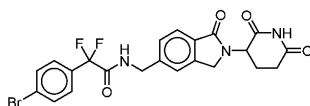
В. 2-(2,4-Дифторфенил)-2,2-дифторуксусная кислота.

К перемешиваемому раствору этил-2-(2,4-дифторфенил)-2,2-дифторацетата (400 мг, 1,69 ммоль) в этанол: тетрагидрофуран: вода (10 мл, 1:1:1) добавляли гидроксид лития (214 мг, 5,08 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривали, остаток нейтрализовывали насыщенным раствором гидросульфата калия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали для получения 2-(2,4-дифторфенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (250 мг, 1,20 ммоль, выход 71%). ЭС-МС m/z 207,43 $[M-1]^+$.

С. 2-(2,4-Дифторфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид.

К перемешиваемому охлажденному (0°C) раствору 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (300 мг, 0,97 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли 2-(2,4-дифторфенил)-2,2-дифторуксусная кислота (202 мг, 0,97 ммоль) с последующим прибавлением диизопропилэтиламин (0,52 мл, 2,91 ммоль), 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфатом (480 мг, 1,26 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром (20 мл), сушили и очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель), используя в качестве элюента 4% метанол в дихлорметане, с получением 2-(2,4-дифторфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (60 мг, 0,129 ммоль, выход 13%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 463,68 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,98 (с, 1H), 9,72 (уш.т., J=5,9 Гц, 1H), 7,78-7,65 (м, 2H), 7,55-7,34 (м, 3H), 7,29-7,18 (м, 1H), 5,11 (уш. дд, J=5,1, 13,2 Гц, 1H), 4,56-4,16 (м, 4H), 3,08-2,80 (м, 1H), 2,75-2,59 (м, 1H), 2,44-2,32 (м, 1H), 2,06-1,92 (м, 1H).

Пример 71. 2-(4-Бромфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид



А. Этил-2-(4-бромфенил)-2,2-дифторацетат.

К перемешиваемому раствору 1-бром-4-иодбензола (300 мг, 2,81 ммоль) в диметилсульфоксиде (3 мл) добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (324 мг, 1,6 ммоль) с последующим прибавлением порошка меди (175 мг, 2,75 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 55°C в течение 6 ч. Реакционную смесь подщелочили водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (20% раствор этилацетата в петролейном эфире) с получением этил-2-(4-бромфенил)-2,2-дифторацетата (200 мг, 0,72 ммоль, выход

25%) в виде бесцветной жидкости. ГХ-МС (ЭС) m/z 278,1 $[M]^+$.

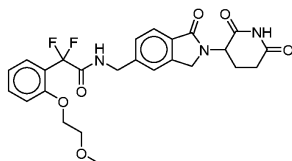
В. 2-(4-Бромфенил)-2,2-дифторуксусная кислота.

К перемешиваемому раствору этил-2-(4-бромфенил)-2,2-дифторацетата (200 мг, 0,72 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:метанол:вода (15 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (90 мг, 2,15 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и полученный остаток растворяли в воде (15 мл), промывали этилацетатом (2×10 мл). Водную фазу подкислили 1 N водным раствором соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и растворитель выпарили с получением 2-(4-бромфенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (150 мг, 0,60 ммоль, выход 84%) в виде полутвердого вещества. ЭС-МС m/z 251,43 $[M-H]^+$.

С. 2-(4-Бромфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 2-(4-бромфенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (291 мг, 1,16 ммоль) в пиридине (6 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,27 мл, 2,9 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Затем в реакционную смесь добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (300 мг, 0,97 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь подщелочили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (15 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18 (50-55% 0,1% ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты) с получением 2-(4-бромфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (50 мг, 0,098 ммоль, выход 10%) в виде белого твердого вещества. ЭС-МС m/z 505,6 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 10,99 (с, 1H), 9,68 (т, J=5, 8 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,68 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,54 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,36 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,10 (дд, J=13,2, 4,8 Гц, 1H), 4,45 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,43 (д, J=18,1 Гц, 1H), 4,28 (д, J=17,4 Гц, 1H), 2,96-2,86 (м, 1H), 2,63-2,49 (м, 1H), 2,41-2,30 (м, 1H), 2,07-1,94 (м, 1H).

Пример 72. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-(2-метоксиэтокси)фенил)ацетамид



А. 1-Иод-2-(2-метоксиэтокси)бензол.

К перемешиваемому раствору 2-иодфенола (1 г, 4,54 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли карбонат калия (1,88 г, 13,64 ммоль) с последующим прибавлением иодида калия (0,07 г, 0,45 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтана (0,46 мл, 4,99 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (15 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 1-иод-2-(2-метоксиэтокси)бензола (0,8 г, 2,87 ммоль, выход 84%) в виде бесцветной жидкости. ГХ-МС (m/z) 278,1 $[M]^+$.

В. Этил-2,2-дифтор-2-(2-(2-метоксиэтокси)фенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору 1-иод-2-(2-метоксиэтокси)бензола (800 мг, 2,87 ммоль) в диметилсульфоксиде (15 мл) добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (0,42 мл, 4,31 ммоль) с последующим прибавлением порошка меди (470 мг, 7,46 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 60°C в течение 6 ч. Реакционную смесь гасили водой и отфильтровывали через слой целита. Фильтрат подщелочили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (15 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (20% раствор этилацетата в петролейном эфире) с получением этил-2,2-дифтор-2-(2-(2-метоксиэтокси)фенил)ацетата (460 мг, 1,37 ммоль, выход 24%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 274,2 $[M]^+$.

С. 2,2-Дифтор-2-(2-(2-метоксиэтокси)фенил)уксусная кислота.

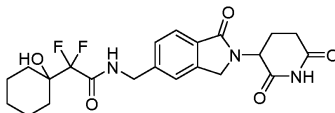
К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(2-(2-метоксиэтокси)фенил)ацетата (450 мг, 1,64 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:метанол:вода (15 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (206 мг, 4,92 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и полученное сырое вещество растворяли в воде (10 мл), промывали этилацетатом (2×10 мл). Водную фазу подкислили 1 N водным раствором соляной кислоты и экстраги-

ровали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(2-(2-метоксиэтокси)фенил)уксусной кислоты (290 мг, 1,17 ммоль, выход 72%) в виде полутвердого вещества. ЭС-МС m/z 247,28 $[M+H]^+$.

D. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-(2-метоксиэтокси)фенил)ацетамид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 2,2-дифтор-2-(2-(2-метоксиэтокси)фенил)уксусной кислоты (262 мг, 1,07 ммоль) в пиридине (9 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,27 мл, 2,9 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь обработали 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлоридом (300 мг, 0,97 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь подщелочили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (15 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и растворитель выпарили. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18 (50-55% раствор ацетонитрила в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты) с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-(2-метоксиэтокси)фенил)ацетамида (60 мг, 0,12 ммоль, выход 12%) в виде белого твердого вещества. ЭС-МС m/z 502,34 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,99 (с, 1H), 9,23 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,55 (дд, $J=9,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,52-7,48 (м, 2H), 7,45 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=7,8, 7,2$ Гц, 1H), 5,11 (дд, $J=13,5, 5,1$ Гц, 1H), 4,47 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 4,45 (д, $J=15, 9$ Гц, 1H), 4,31 (д, $J=17,4$ Гц, 1H), 4,05 (т, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,45 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 3,24 (с, 3H), 2,96-2,86 (м, 1H), 2,66-2,57 (м, 1H), 2,45-2,30 (м, 1H), 2,04-1,94 (м, 1H).

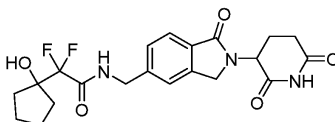
Пример 73. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(1-гидроксициклогексил)ацетамид



A. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(1-гидроксициклогексил)ацетамид.

3-(5-(Аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, метансульфоновую кислоту (0,050 г, 0,135 ммоль) (0,050 г, 0,113 ммоль) помещали в сосуд с 2,2-дифтор-2-(1-гидроксициклогексил)уксусной кислоты (0,026 г, 0,135 ммоль), диизопропилэтиламино (0,071 мл, 0,406 ммоль), 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфатом (0,057 г, 0,149 ммоль) и N,N-диметилформамидом (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 18 ч. Реакционную смесь переносили в диметилсульфоксид и очищали, используя обращенно-фазную полупрепаративную ВЭЖХ (5-100% ацетонитрила+0,1% муравьиная кислота в воде+0,1% муравьиная кислота, в течение 20 мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и летучие органические фазы удаляли при пониженном давлении с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(1-гидроксициклогексил)ацетамида (0,041 г, 0,091 ммоль, выход 67,4%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,97 (с, 1H), 9,04 (т, $J=6,15$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=7,88$ Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,43 (д, $J=7,88$ Гц, 1H), 5,19 (с, 1H), 5,10 (дд, $J=5,04, 13,24$ Гц, 1H), 4,40-4,47 (м, 3H), 4,27-4,34 (м, 1H), 2,86-2,96 (м, 1H), 2,57-2,63 (м, 1H), 2,40 (кв, $J=4,57, 13,19$ Гц, 1H), 2,00 (дтд, $J=2,05, 5,28, 12,61$ Гц, 1H), 1,70 (д, $J=12,30$ Гц, 2H), 1,45-1,61 (м, 5H), 1,34-1,43 (м, 2H), 1,00-1,13 (м, 1H). ЭС-МС m/z 450,2 $[M+1]^+$.

Пример 74. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(1-гидроксициклопентил)ацетамид

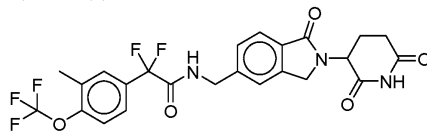


A. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(1-гидроксициклопентил)ацетамид.

3-(5-(Аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион, метансульфоновую кислоту (0,050 г, 0,135 ммоль) (0,050 г, 0,113 ммоль) помещали в сосуд с 2,2-дифтор-2-(1-гидроксициклопентил)уксусной кислотой (0,024 г, 0,135 ммоль), диизопропилэтиламино (0,071 мл, 0,406 ммоль), 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфатом (0,057 г, 0,149 ммоль) и N,N-диметилформамидом (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 18 ч. Реакционную смесь переносили в диметилсульфоксид и очищали, используя обращенно-фазную полупрепаративную ВЭЖХ (5-100% ацетонитрила+0,1% муравьиная кислота в воде+0,1% муравьиная кислота, в течение 20 мин). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и

летучие органические фазы удаляли при пониженном давлении с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(1-гидроксициклопентил)ацетида (0,044 г, 0,101 ммоль, выход 74,7%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,97 (с, 1H), 9,10 (т, J=6, 15 Гц, 1H), 7,68 (д, J=7,57 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,43 (д, J=7,88 Гц, 1H), 5,35 (с, 1H), 5,10 (дд, J=5,20, 13,40 Гц, 1H), 4,40-4,49 (м, 3H), 4,27-4,33 (м, 1H), 2,91 (ддд, J=5,36, 13,79, 17,42 Гц, 1H), 2,57-2,63 (м, 1H), 2,39 (кв, J=4,57, 13,29 Гц, 1H), 2,00 (дтд, J=2,36, 5,26, 12,65 Гц, 1H), 1,88-1,96 (м, 2H), 1,62-1,76 (м, 4H), 1,52-1,60 (м, 2H). ЭС-МС m/z 436,2 $[\text{M}+1]^+$.

Пример 75. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-метил-4-(трифторметокси)фенил)ацетамид



А. 4-Иод-2-метил-1-(трифторметокси)бензол.

К перемешиваемому раствору 4-бром-2-метил-1-(трифторметокси)бензола (1 г, 3,92 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли иодид натрия (1,17 г, 7,84 ммоль), иодид меди (37,3 мг, 0,19 ммоль), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (61,3 мг, 0,43 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 4-иод-2-метил-1-(трифторметокси)бензола (1,0 г, 3,31 ммоль, 84%) в виде коричневой жидкости. ГХ-МС (m/z) 302 $[\text{M}]^+$.

В. Этил-2,2-дифтор-2-(3-метил-4-(трифторметокси)фенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору 4-иод-2-метил-1-(трифторметокси)бензола (1,0 г, 3,31 ммоль) в диметилсульфоксиде (10 мл) добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (802 мл, 3,97 ммоль), медь (547 мг, 8,61 ммоль) и перемешивали при 55°C в течение 6 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл) и сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(3-метил-4-(трифторметокси)фенил)ацетата (700 мг, 2,35 ммоль, 70%) в виде коричневой жидкости. ГХ-МС (m/z) 298,1 $[\text{M}]^+$.

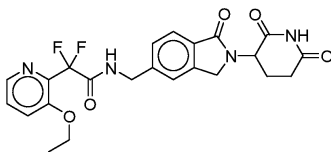
С. 2,2-Дифтор-2-(3-метил-4-(трифторметокси)фенил)уксусная кислота.

К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(3-метил-4-(трифторметокси)фенил)ацетата (700 мг, 2,35 ммоль) в этаноле:тетрагидрофуран:вода (15 мл, 1:1:1) добавляли гидроксид лития (296 мг, 7,05 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали насыщенным раствором гидросульфата калия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(3-метил-4-(трифторметокси)фенил)уксусной кислоты (400 мг, 1,48 ммоль, выход 63%). ЭС-МС m/z 269,45 $[\text{M}-1]^+$.

Д. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-метил-4-(трифторметокси)фенил)ацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2,2-дифтор-2-(3-метил-4-(трифторметокси)фенил)уксусной кислоты (200 мг, 0,74 ммоль) в пиридине (20 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (340 мг, 2,22 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч и затем добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (229 мг, 0,74 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18, используя 40-50% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-метил-4-(трифторметокси)фенил)ацетида (80 мг, 0,15 ммоль, выход 20%) в виде белого твердого вещества. ЭС-МС m/z 526,26 $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,98 (с, 1H), 9,68 (т, J=6,1 Гц, 1H), 7,68 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,57-7,47 (м, 2H), 7,42 (с, 1H), 7,37 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,10 (дд, J=5,2, 13,4 Гц, 1H), 4,49-4,25 (м, 4H), 2,98-2,85 (м, 1H), 2,69-2,55 (м, 1H), 2,44-2,34 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,05-1,94 (м, 1H).

Пример 76. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2-(3-этоксипиридин-2-ил)-2,2-дифторацетамид



А. 3-Этоксипиридин.

К перемешиваемому раствору 2-иодпиридин-3-ола (1 г, 4,52 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (0,936 г, 6,78 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. К данной реакционной смеси добавляли этилиодид (1,41 г, 9,04 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 2 ч при 80°C. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200), в качестве элюента 100% гексан, с получением 3-этоксипиридина (1 г, 4,0 ммоль, выход 88,8%) в виде коричневой жидкости. ЖХ-МС (ЭС) m/z 251,1 $[M]^+$.

В. Этил-2-(3-этоксипиридин-2-ил)-2,2-дифторацетат.

К перемешиваемому раствору 3-этоксипиридина (1,0 г, 4,01 ммоль) в диметилсульфоксиде (20 мл) добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (1,6 мл, 8,03 ммоль), медь (0,66 г, 10,44 ммоль) и перемешивали при 55°C в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2-(3-этоксипиридин-2-ил)-2,2-дифторацетата (800 мг, 3,26 ммоль, 81%) в виде коричневой жидкости. ЖХ-МС (ЭС) m/z 246,1 $[M]^+$.

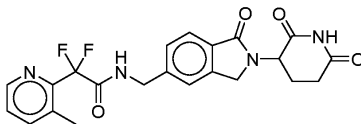
С. 2-(3-Этоксипиридин-2-ил)-2,2-дифторуксусная кислота.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору этил-2-(3-этоксипиридин-2-ил)-2,2-дифторацетата (800 мг, 3,26 ммоль) в метанол:тетрагидрофуран:вода (9 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (410 мг, 9,78 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали, остаток нейтрализовывали 10% водным раствором гидросульфата калия (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2-(3-этоксипиридин-2-ил)-2,2-дифторуксусной кислоты (500 мг, 2,13 ммоль, выход 88%) в виде коричневого полутвердого вещества. Реакционную смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Д. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2-(3-этоксипиридин-2-ил)-2,2-дифторацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2-(3-этоксипиридин-2-ил)-2,2-дифторуксусной кислоты (252 мг, 1,16 ммоль) в пиридине (20 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (446,4 мг, 2,91 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 30 мин. Затем к данной реакционной смеси добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (300 мг, 0,97 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали на колонке Grace с помощью системы обращенно-фазной хроматографии Reveleris C-18, используя 45-50% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%) с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2-(3-этоксипиридин-2-ил)-2,2-дифторацетамида (60 мг, 0,12 ммоль, выход 13%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЖХ-МС (ЭС) m/z 473,29 $[M+1]^+$. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,98 (с, 1H), 9,41 (уш.т., J=6,3 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=1,1, 4,4 Гц, 1H), 7,72 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,66-7,61 (м, 1H), 7,59-7,53 (м, 2H), 7,48 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,12 (дд, J=5,6, 13,2 Гц, 1H), 4,53-4,27 (м, 4H), 4,08 (к, J=7,2, 2H), 2,99-2,86 (м, 1H), 2,70-2,56 (м, 1H), 2,47-2,32 (м, 1H), 2,05-1,96 (м, 1H), 1,19 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 77. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-метилпиридин-2-ил)ацетамид



А. Этил-2,2-дифтор-2-(3-метилпиридин-2-ил)ацетат.

К перемешиваемому раствору 2-иод-3-метилпиридина (0,7 г, 3,19 ммоль) в диметилсульфоксиде (20

мл) добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (0,8 мл, 6,39 ммоль), медь (0,52 г, 8,29 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при 50°C. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл) и сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(3-метилпиридин-2-ил)ацетата (500 мг, 2,32 ммоль, 73%) в виде коричневой жидкости. ГХ-МС (m/z) 215,2.

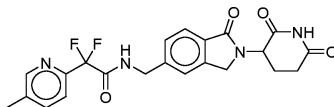
В. 2,2-Дифтор-2-(3-метилпиридин-2-ил)уксусная кислота.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(3-метилпиридин-2-ил)ацетата (500 мг, 2,32 ммоль) в смеси метанол:тетрагидрофуран:вода (9 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (327 мг, 6,97 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором гидросульфата калия (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(3-метилпиридин-2-ил) уксусной кислоты (400 мг, 2,13 ммоль, выход 88%) в виде коричневого полутвердого вещества. ЭС-МС m/z 188,31.

С. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-метилпиридин-2-ил)ацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2,2-дифтор-2-(3-метилпиридин-2-ил)уксусной кислоты (300 мг, 1,60 ммоль) в пиридине (20 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (735 мг, 4,80 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 30 мин. Затем к реакционной смеси добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (395 мг, 1,60 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл) и сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18, используя 45-50% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-метилпиридин-2-ил)ацетамида (40 мг, 0,09 ммоль, выход 7%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 443,30 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,99 (с, 1H), 9,45 (уш.т., $J=6,1$ Гц, 1H), 8,51 (уш.д., $J=3,9$ Гц, 1H), 7,84 (уш.д., $J=7,8$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,51 (уш.д., $J=7,8$ Гц, 2H), 5,19-5,03 (м, 1H), 4,58-4,28 (м, 4H), 2,92-2,85 (м, 1H), 2,68-2,54 (м, 1H), 2,45-2,30 (м, 4H), 2,10-1,92 (м, 1H).

Пример 78. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(5-метилпиридин-2-ил)ацетамид



А. 2-Иод-5-метилпиридин.

К перемешиваемому раствору 2-бром-5-метилпиридина (2 г, 11,63 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли иодид натрия (3,4 г, 23,24 ммоль), иодид меди (110 мг, 0,58 ммоль), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (180 мг, 1,26 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 110°C в течение 16 ч в запаянной трубке. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2-иод-5-метилпиридина (1,3 г, 5,93 ммоль, выход 52%) в виде коричневой жидкости. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,2 (с, 1H), 7,6-7,56 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,18-7,12 (м, 1H), 2,3-2,25 (с, 1H).

В. Этил-2,2-дифтор-2-(5-метилпиридин-2-ил)ацетат.

К перемешиваемому раствору 2-иод-5-метилпиридина (1 г, 4,56 ммоль) в диметилсульфоксиде (20 мл) добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (1,2 мл, 9,13 ммоль), медь (0,75 г, 11,85 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при 50°C. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(5-метилпиридин-2-ил)ацетата (600 мг, 2,72 ммоль, 60%) в виде коричневой жидкости. ГХ-МС (m/z) 215,0.

С. 2,2-Дифтор-2-(5-метилпиридин-2-ил)уксусная кислота.

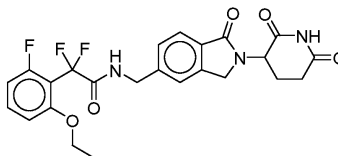
К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(5-метилпиридин-2-ил)ацетата (500 мг, 2,32 ммоль) в смеси метанол/тетрагидрофуран/вода (9 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (327 мг, 6,97 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором гидросульфата калия (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические фазы промывали насы-

щенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(5-метилпиридин-2-ил) уксусной кислоты (350 мг, 1,87 ммоль, выход 87%) в виде коричневого полутвердого вещества. ЭС-МС m/z 188,39.

D. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(5-метилпиридин-2-ил)ацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2,2-дифтор-2-(5-метилпиридин-2-ил)уксусной кислоты (180 мг, 0,97 ммоль) в пиридине (20 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,2 мл, 2,91 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 30 мин. Затем к данной реакционной смеси добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорида (300 мг, 0,97 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл) и сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18, используя 45-50% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(5-метилпиридин-2-ил)ацетамида (64 мг, 0,14 ммоль, выход 13%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 443,30 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 10,99 (с, 1H), 9,60 (уш.т., J=5,9 Гц, 1H), 8,55 (уш.с., 1H), 7,88-7,98 (м, 1H), 7,69-7,63 (т, J=8,6 Гц, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,49-7,40 (м, 1H), 5,11 (дд, J=5,1, 13,5 Гц, 1H), 4,59-4,21 (м, 4H), 2,98-2,85 (м, 1H), 2,68-2,53 (м, 1H), 2,45-2,39 (м, 4H), 2,06-1,97 (м, 1H).

Пример 79. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2-(2-этокси-6-фторфенил)-2,2-дифторацетамид



A. 1-Этоксифтор-2-идбензол.

К перемешиваемому раствору 2-бром-1-этоксифторбензола (1 г, 4,58 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли иодид натрия (1,37 г, 9,17 ммоль), иодид меди (43,6 мг, 0,22 ммоль), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (71,2 мг, 0,504 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 110°C в течение 16 ч в запаянной трубке. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 1-этоксифтор-2-идбензол (1 г, 5,93 ммоль, выход 52%) в виде коричневой жидкости. ГХ-МС (ЭС) m/z 266.

B. Этил-2-(2-этоксифторфенил)-2,2-дифторацетат.

К перемешиваемому раствору 1-этоксифтор-2-идбензола (1 г, 37 ммоль) в диметилсульфоксиде (20 мл) добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (1,53 г, 7,54 ммоль), медь (0,62 г, 9,80 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при 50°C. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2-(2-этоксифторфенил)-2,2-дифторацетата (800 мг, 3,05 ммоль, 81%) в виде коричневой жидкости. ГС-ЭС-МС m/z 262,2.

C. 2-(2-Этоксифторфенил)-2,2-дифторуксусная кислота.

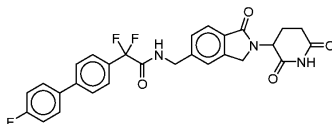
К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору и упаривали для получения этил-2-(2-этоксифторфенил)-2,2-дифторацетата (500 мг, 2,32 ммоль) в смеси этанол:тетрагидрофуран:вода (9 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (327 мг, 6,97 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором гидросульфата калия (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2-(2-этоксифторфенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (400 мг, 1,70 ммоль, выход 56%) в виде коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС (ЭС) m/z 233,4 $[M-1]^-$.

D. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(5-метилпиридин-2-ил)ацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2,2-дифтор-2-(5-метилпиридин-2-ил)уксусной кислоты (272 мг, 1,16 ммоль) в пиридине (20 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,3 мл, 2,91 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 30 мин. Затем к данной реакционной смеси добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (300 мг, 0,97 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объеди-

ненные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл) и сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали на колонке Grace с помощью системы обращенно-фазной хроматографии Reveleris C-18, используя 45-50% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(5-метилпиридин-2-ил)ацетамида (60 мг, 0,12 ммоль, выход 12%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЖХ-МС (ЭС) m/z 490,3 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,98 (с, 1H), 9,36 (уш.т., $J=6,1$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,54-7,47 (м, 3H), 7,45 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,00-6,84 (м, 1H), 5,11 (уш. дд, $J=5,0$, 13,3 Гц, 1H), 4,52-4,27 (м, 4H), 3,99 (к, $J=7,0$ Гц, 1H), 3,04-2,82 (м, 1H), 2,71-2,54 (м, 1H), 2,46-2,28 (м, 1H), 2,04-1,94 (м, 1H), 1,14 (т, $J=7,0$ Гц, 1H).

Пример 80. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4'-фторбифенил-4-ил)ацетамид



A. 1-(4'-Фторбифенил-4-ил)этанон.

К раствору 1-(4-бромфенил)этанона (2 г, 10,05 ммоль) в толуол/этанол ((10 мл, 2:1) добавляли 4-фторфенилбороновую кислоту (1,68 г, 12,06 ммоль) с последующим прибавлением карбоната калия (3,46 г, 25,12 ммоль) и дегазированием в течение 10 мин. В реакционную смесь дополнительно загрузили тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (1,16 мг, 1,005 ммоль) и дегазировали в течение дополнительных 10 мин и нагревали при 80°C в запаянной трубке в течение 6 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, отфильтровывали через слой целита. Фильтрат разбавляли холодной водой и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 30% раствор этилацетата в гексане) с получением 1-(4'-фторбифенил-4-ил)этанона (1 г, 4,67 ммоль, выход 48%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 215,27 $[M+1]^+$.

B. Этил-2-(4'-фторбифенил-4-ил)-2-оксоацетат.

К перемешиваемому раствору 1-(4'-фторбифенил-4-ил)этанона (1,5 г, 7,009 ммоль) в пиридине (10 мл) добавляли диоксид селена (1,94 г, 17,52 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через слой целита и промывали дихлорметаном (15 мл). Этилхлорформиат (15 мл) добавляли к фильтрату при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали 1 N раствором соляной кислоты (15 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением этил-2-(4'-фторбифенил-4-ил)-2-оксоацетата (900 мг, 3,308 ммоль, выход 47%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 273,51 $[M+1]^+$.

C. Этил-2,2-дифтор-2-(4'-фторбифенил-4-ил)ацетат.

Этил-2-(4'-фторбифенил-4-ил)-2-оксоацетат (1 г, 3,676 ммоль) порциями добавляли к диэтиламинотрифториду серы (1,4 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии [используя (100-200) силикагель, 10% этилацетат в петролейном эфире] с получением этил-2,2-дифтор-2-(4'-фторбифенил-4-ил)ацетата (800 мг, 2,72 ммоль, выход 80%) в виде бесцветной жидкости. ГХ-МС (ЭС) m/z 294 $[M+1]^+$.

D. 2,2-Дифтор-2-(4'-фторбифенил-4-ил)уксусная кислота.

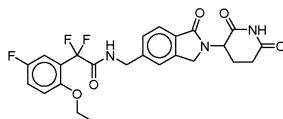
К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(4'-фторбифенил-4-ил)ацетата (900 мг, 3,06 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:метанол:вода (12 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (385 мг, 9,18 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и полученный остаток растворили в воде (10 мл), промывали этилацетатом (2×10 мл). Водную фазу подкислили 1 N водным раствором соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(4'-фторбифенил-4-ил)уксусной кислоты (400 мг, 2,91 ммоль, выход 44%) в виде полутвердого вещества. На следующей стадии сырой продукт использовали без очистки.

E. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4'-фторбифенил-4-ил)ацетамид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 2,2-дифтор-2-(4'-фторбифенил-4-ил)уксусной кислоты (266 мг, 1,16 ммоль) в пиридине (15 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (445 мл, 2,91 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Затем в реакционную смесь добавляли 3-(5-(аминометил)-1-

оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (300 мг, 0,97 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь подщелочили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18 (50-55% раствора ацетонитрила в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты) с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4'-фторбифенил-4-ил)ацетамид (60 мг, 0,114 ммоль, выход 11%) в виде белого твердого вещества. ЭС-МС m/z 522,46 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 10,98 (с, 1H), 9,68 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,86-7,72 (м, 4H), 7,72-7,62 (м, 3H), 7,43-7,28 (м, 4H), 5,09 (дд, $J=13,2, 5,1$ Гц, 1H), 4,47 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 4,38 (д, $J=17,1$ Гц, 1H), 4,24 (д, $J=17,1$ Гц, 1H), 3,00-2,81 (м, 1H), 2,64-2,53 (м, 1H), 2,38-2,20 (м, 1H), 2,03-1,90 (м, 1H).

Пример 81. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2-(2-этокси-5-фторфенил)-2,2-дифторацетамид



А. 1-(2-Этокси-5-фторфенил)этанон.

К перемешиваемому раствору 1-(5-фтор-2-гидроксифенил)этанона (500 мг, 3,24 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15 мл) добавляли этилбромид (607 мг, 3,89 ммоль) с последующим прибавлением карбоната калия (1,11 г, 8,10 ммоль) и перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 1-(2-этокси-5-фторфенил)этанона (350 мг, 1,36 ммоль, выход 20%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 183,34 $[M+1]^+$.

В. Этил-2-(2-этокси-5-фторфенил)-2-оксоацетат.

К перемешиваемому раствору 1-(2-этокси-5-фторфенил)этанона (2 г, 10,99 ммоль) в пиридине (10 мл) добавляли диоксид селена (3,05 г, 27,47 ммоль) при комнатной температуре нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через слой целита и промывали дихлорметаном (15 мл). 4 мл этилхлорформиата добавляли к фильтрату при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Объединенные органические фазы промывали 1 N раствором соляной кислоты (30 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением этил-2-(2-этокси-5-фторфенил)-2-оксоацетата (1,7 г, 7,08 ммоль, выход 75%) в виде бесцветной жидкости. Без дополнительной очистки использовали для следующей стадии.

С. Этил-2-(2-этокси-5-фторфенил)-2,2-дифторацетат.

Этил-2-(2-этокси-5-фторфенил)-2-оксоацетат (1 г, 4,16 ммоль) при 0°C добавляли к диэтиламинотрифториду серы (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 10% этилацетат в петролейном эфире) с получением этил-2-(2-этокси-5-фторфенил)-2,2-дифторацетата (800 мг, 3,05 ммоль, выход 73%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 262,2 $[M]^+$.

Д. 2-(2-Этокси-5-фторфенил)-2,2-дифторуксусная кислота.

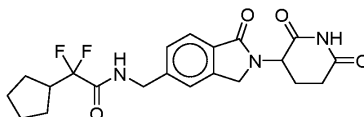
К перемешиваемому раствору этил-2-(2-этокси-5-фторфенил)-2,2-дифторацетата (600 мг, 2,29 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:метанол:вода (12 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (288 мг, 6,87 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и полученный остаток растворяли в воде (10 мл) и промывали этилацетатом (2×10 мл). Водную фазу подкислили 1 N водным раствором соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и растворитель выпарили с получением 2-(2-этокси-5-фторфенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (310 мг, 1,32 ммоль, выход 87%) в виде полутвердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,38 (дд, $J=8,8, 3,2$ Гц, 1H), 7,16 (ддд, $J=11,2, 8,8, 3,2$ Гц, 1H), 6,91 (дд, $J=9,2, 4,4$ Гц, 1H), 4,08 (к, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,68 (уш.с., 1H), 1,39 (т, $J=6,8$ Гц, 3H).

Е. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2-(2-этокси-5-фторфенил)-2,2-дифторацетамид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 2-(2-этокси-5-фторфенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (151 мг, 0,65 ммоль) в пиридине (9 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,18 мл, 1,94 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Затем в реакционную смесь добавляли 3-(5-(аминометил)-1-

оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (200 мг, 0,65 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь подщелочили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18 (50-55% раствор ацетонитрила в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты) для получения N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2-(2-этокси-5-фторфенил)-2,2-дифторацетамида (55 мг, 0,11 ммоль, выход 17%) в виде белого твердого вещества. ЭС-МС m/z 490,1 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,98 (с, 1H), 9,38 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,44 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,39-7,34 (м, 2H), 7,19-7,11 (м, 1H), 5,11 (дд, $J=13,2, 5,1$ Гц, 1H), 4,47 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 4,45 (д, $J=16,5$ Гц, 1H), 4,31 (д, $J=17,7$, 1H), 3,97 (к, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,96-2,85 (м, 1H), 2,67-2,55 (м, 1H), 2,45-2,30 (м, 1H), 2,04-1,94 (м, 1H), 1,1 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Пример 82. 2-Циклопентил-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид



А. Этил-2,2-дифтор-2-(1-гидроксициклопентил)ацетат.

К перемешиваемому раствору циклопентанон (1 г, 11,90 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли безводный хлорид церия(III) (0,06 г, 0,24 ммоль) с последующим прибавлением активированной пыли цинка (0,93 г, 14,28 ммоль) и этил-2-бром-2,2-дифторацетата (2,01 мл, 15,47 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и растворитель выпарили и полученное сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (30% раствор этилацетата в петролейном эфире) с получением этил-2,2-дифтор-2-(1-гидроксициклопентил)ацетата (0,55 г, 2,40 ммоль, выход 22%) в виде бесцветной жидкости. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 5,48 (с, 1H), 4,27 (к, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,87-1,81 (м, 2H), 1,75-1,57 (м, 6H), 1,26 (т, $J=6,9$ Гц, 3H).

В. Этил-2-циклопентил-2,2-дифторацетат.

К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(1-гидроксициклопентил)ацетата (50 мг, 0,24 ммоль) в пиридине (1,7 мл) добавляли тионилхлорид (0,17 мл, 2,40 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (4 мл) и подщелочили водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×4 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (4 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (4 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (30% раствор этилацетата в петролейном эфире) с получением этил-2-циклопентил-2,2-дифторацетата (25 мг, 0,13 ммоль, выход 45%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 190,1 $[M]^+$.

С. Этил-2-циклопентил-2,2-дифторацетат.

К перемешиваемому раствору этил-2-циклопентил-2,2-дифторацетата (100 мг, 0,52 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли суспензию 10% гидроксида палладия (30 мг) в этилацетате в токе азота и перемешивали под давлением водорода из баллона при комнатной температуре в течение 4 ч. Атмосферу водорода откачивали и реакционную смесь отфильтровывали через слой целита, фильтрат упаривали с получением этил-2-циклопентил-2,2-дифторацетата (60 мг, 0,31 ммоль, выход 59%) в виде бесцветной жидкости. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 4,32 (к, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,67-2,57 (м, 1H), 1,79-1,55 (м, 8H), 1,35 (т, $J=6,9$ Гц, 3H).

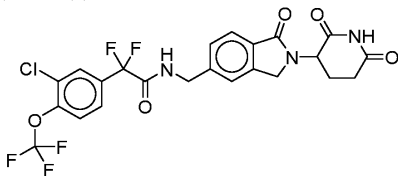
Д. 2-Циклопентил-2,2-дифторуксусная кислота.

К перемешиваемому раствору этил-2-циклопентил-2,2-дифторацетата (450 мг, 2,34 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:метанол:вода (15 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (295 мг, 7,03 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и полученный остаток растворили в воде (10 мл) и промывали этилацетатом (2×10 мл). Водную фазу подкислили 1 N водным раствором соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 2-циклопентил-2,2-дифторуксусной кислоты (280 мг, 1,70 ммоль, выход 72%) в виде полутвердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,68 (уш.с., 1H), 2,69-2,59 (м, 1H), 1,84-1,59 (м, 8H).

Е. 2-Циклопентил-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-ацетамид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 2-циклопентил-2,2-дифторуксусной кислоты (159 мг, 0,97 ммоль) в пиридине (9 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,27 мл, 2,9 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Затем в реакционную смесь добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (300 мг, 0,97 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь подщелочили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18 (50-55% раствор ацетонитрила в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты) с получением 2-циклопентил-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (50 мг, 0,12 ммоль, выход 12%) в виде белого твердого вещества. ЭС-МС m/z 420,17 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,98 (с, 1H), 9,36 (т, $J=6,3$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,40 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,11 (дд, $J=13,5, 5,1$ Гц, 1H), 4,46 (д, $J=17,1$ Гц, 1H), 4,44 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,31 (д, $J=17,7$ Гц, 1H), 2,92-2,87 (м, 1H), 2,73-2,57 (м, 2H), 2,40-2,36 (м, 1H), 2,02-1,98 (м, 1H), 1,70-1,53 (м, 8H).

Пример 83. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-метил-4-(трифторметокси)фенил)ацетамид



А. 2-Хлор-4-иод-1-(трифторметокси)бензол.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 3-хлор-4-(трифторметокси)анилина (2,5 г, 11,79 ммоль) в водн. H_2SO_4 (10 мл) добавляли нитрит натрия (894 мг, 12,96 ммоль), мочевины (106 мг, 1,768 ммоль) и иодид калия (4,1 г, 24,75 ммоль) при 0°C и перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором гидрокарбоната натрия (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2-хлор-4-иод-1-(трифторметокси)бензола и сырого продукта (2 г, 6,23 ммоль, выход 52%) в виде бесцветной жидкости, которую использовали на следующей стадии без какой-либо очистки.

В. Этил-2-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-2,2-дифторацетат.

Перемешиваемый раствор 2-хлор-4-иод-1-(трифторметокси)бензола (1,5 г, 4,56 ммоль) в диметилсульфоксиде (12 мл) ввели в реакцию с этил-2-бром-2,2-дифторацетатом (138 г, 6,84 ммоль), медь (753 мг, 11,85 ммоль) и перемешивали в течение 6 ч при 55°C. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-2,2-дифторацетата (1,1 г, 3,45 ммоль, выход 78%) в виде коричневой жидкости. ЭС-МС m/z 318 $[M+1]^+$.

С. 2-(3-Хлор-4-(трифторметокси)фенил)-2,2-дифторуксусная кислота.

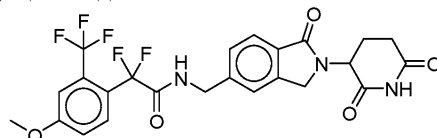
К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору этил-2-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-2,2-дифторацетата (2 г, 6,289 ммоль) в смеси метанол:тетрагидрофуран:вода (10 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (792 мг, 18,86 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором соляной кислоты (10 мл) в 1,4-диоксане и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-2,2-дифторуксусной кислоты и сырого продукта (800 мг, 2,75 ммоль, выход 44%) в виде коричневого полутвердого вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо очистки.

Д. 2-(3-Хлор-4-(трифторметокси)фенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорида (250 мг, 0,809 ммоль) и 2-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (234 мг, 0,970 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,4 мл, 2,42 ммоль) с последующим прибавлением 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфата (614 мг, 1,61 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Объединенные органические фазы промывали на-

сыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали, сушили в вакууме. Продукт очищали на обращенно-фазной колонке Reveleris C-18, используя 60% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-(2-гидроксиэтокси)фенил)ацетамида (35 мг, 0,064 ммоль, выход 8%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 546,26 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,98 (с, 1H), 9,75 (уш.т., $J=5,9$ Гц, 1H), 7,92-7,90 (м, 1H), 7,82-7,64 (м, 3H), 7,47-7,34 (м, 2H), 5,10 (дд, $J=13,2, 5,1$ Гц, 1H), 4,51-4,24 (м, 4H), 2,99-2,84 (м, 1H), 2,67-2,55 (м, 1H), 2,45-2,25 (м, 1H), 2,05-1,93 (м, 1H).

Пример 84. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)ацетамид



А. 1-Бром-4-метокси-2-(трифторметил)бензол.

К перемешиваемому раствору 4-бром-3-(трифторметил)фенола (2 г, 8,29 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) по порциям добавляли гидрид натрия (398 мг, 16,59 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. К данной реакционной массе добавляли метилиодид (671 мг, 10,78 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200) со 100% гексаном в качестве элюента с получением 1-бром-4-метокси-2-(трифторметил)бензола (1,2 г, 4,72 ммоль, выход 57%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 254,1 $[M]^+$.

В. 1-Иод-4-метокси-2-(трифторметил)бензол.

К перемешиваемому раствору 1-бром-4-метокси-2-(трифторметил)бензола (1 г, 3,93 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли иодид натрия (1,76 г, 11,79 ммоль), иодид меди (150 мг, 0,786 ммоль) с последующим прибавлением транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (168 мг, 1,18 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 110°C в течение 2 ч в микроволновой печи. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 1-иод-4-метокси-2-(трифторметил)бензола (800 г, 2,65 ммоль, выход 68%) в виде коричневой жидкости. ЭС-МС m/z 302,0 $[M]^+$.

С. Этил-2,2-дифтор-2-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору 1-иод-4-метокси-2-(трифторметил)бензола (800 мг, 2,65 ммоль) в диметилсульфоксиде (20 мл) добавляли этил-2-иод-2,2-дифторацетат (0,62 мл, 3,97 ммоль), медью (438 г, 6,89 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)ацетата (600 мг, 2,01 ммоль, 76%) в виде коричневой жидкости. ЭС-МС m/z 298,1 $[M]^+$.

Д. 2,2-Дифтор-2-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)уксусная кислота.

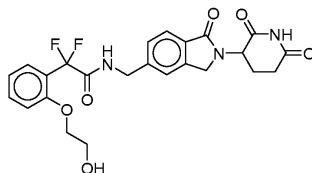
К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)ацетата (600 мг, 2,01 ммоль) в метанол:тетрагидрофуран:вода (9 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (253 мг, 6,03 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором гидросульфата калия (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (450 мг, 1,66 ммоль, выход 83%) в виде коричневого полутвердого вещества. ЭС-МС m/z 269,30 $[M-1]^+$.

Е. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)ацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2,2-дифтор-2-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (314 мг, 1,16 ммоль) в пиридине (20 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,7 мл, 2,91 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 30 мин. К настоящему раствору добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (300 мг, 0,97 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом

(3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18, используя 50-55% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)ацетамида (35 мг, 0,07 ммоль, выход 7%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 526,21 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 10,97 (уш.с., 1H), 9,59 (уш.т., $J=5,87$ Гц, 1H), 7,81-7,60 (м, 2H), 7,56-7,20 (м, 4H), 5,11 (уш. дд, $J=13,39, 4,95$ Гц, 1H), 4,56-4,14 (м, 4H), 3,89 (с, 3H), 3,02-2,85 (м, 1H), 2,67-2,55 (м, 1H), 2,46-2,30 (м, 1H), 2,06-1,94 (м, 1H).

Пример 85. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-(2-гидроксиэтокси)фенил)ацетамид



А. (2-Бромэтокси)(трет-бутил)диметилсилан.

К перемешиваемому раствору 2-бромэтанола (10 г, 80 ммоль) в дихлорметане (100 мл) при 0°C добавляли трет-бутилхлордиметилсилан (14,5 г, 96,77 ммоль) и имидазол (10 г, 161,2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором гидрокарбоната натрия (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением (2-бромэтокси)(трет-бутил)диметилсилана (8 г, 33,61 ммоль, выход 42%) в виде бесцветной жидкости.

В. трет-Бутил(2-(2-иодфенокси)этокси)диметилсилан.

К перемешиваемому раствору 2-иодфенола (3 г, 13,6 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли (2-бромэтокси)(трет-бутил) диметилсилан (3,89 г, 16,36 ммоль), иодид трет-бутиламмония (1 г, 2,72 ммоль) и карбонат калия (4,69 г, 34 ммоль) при 0°C и перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением трет-бутил(2-(2-иодфенокси)этокси)диметилсилана (2,5 г, 6,613 ммоль, выход 49%) в виде бесцветной жидкости.

С. Этил-2,2-дифтор-2-(2-(2-гидроксиэтокси)фенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору трет-бутил (2-(2-иодфенокси) этокси) диметилсилана (3 г, 7,936 ммоль) в диметилсульфоксиде (20 мл) добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (2,41 г, 11,90 ммоль), порошок меди (1,3 г, 20,63 ммоль) и перемешивали при 50°C в течение 6 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(2-(2-гидроксиэтокси)фенил)ацетата (900 мг, 3,406 ммоль, 45%) в виде коричневой жидкости.

Д. 2,2-Дифтор-2-(2-(2-гидроксиэтокси)фенил)уксусная кислота.

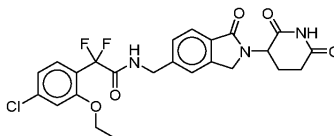
К охлажденному на ледяной бане раствору этил-2,2-дифтор-2-(2-(2-гидроксиэтокси)фенил)ацетата (1,2 г, 3,20 ммоль) в смеси этанол:тетрагидрофуран:вода (15 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (404 мг, 9,62 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь упаривали и полученный остаток нейтрализовывали 10% водным раствором соляной кислоты в 1,4-диоксане (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(2-(2-гидроксиэтокси)фенил)уксусной кислоты (650 мг, 2,82 ммоль, выход 65%) в виде коричневого полутвердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,68 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,46 (дд, $J=8,1$ Гц, 7,8 Гц, 1H), 7,09 (дд, $J=8,0, 7,8$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,38 (уш.с., 1H), 4,12 (т, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,99 (т, $J=3,9$ Гц, 2H).

Е. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-(2-гидроксиэтокси)фенил)ацетамид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорида (300 мг, 0,970 ммоль) и 2,2-дифтор-2-(2-(2-гидроксиэтокси)фенил)уксусной кислоты (225 мг, 0,970 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,5 мл, 2,91 ммоль) с последующим прибавлением 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксид гексафторфосфата (737 мг, 1,94 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20

мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали, сушили в вакууме. Продукт очищали на обращенно-фазной колонке Reveleris C-18 (60% раствор ацетонитрила в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты) с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-(2-гидроксиэтокси)фенил)ацетамида (40 мг, 0,082 ммоль, выход 8%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 488,12. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,98 (с, 1H), 9,29 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,60-7,39 (м, 4H), 7,16 (уш.д., $J=8,1$ Гц, 1H), 7,10-7,01 (м, 1H), 5,11 (дд, $J=13,0, 5,0$ Гц, 1H), 4,72 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,51-4,27 (м, 4H), 3,98 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 3,60 (к, $J=5,3$ Гц, 1H), 3,00-2,82 (м, 1H), 2,63-2,54 (м, 1H), 2,45-2,32 (м, 1H), 2,06-1,94 (м, 1H).

Пример 86. 2-(4-Хлор-2-этоксифенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид



А. 1-(4-Хлор-2-этоксифенил)этанон.

К перемешиваемому раствору 1-(4-хлор-2-гидроксифенил)этанола (2 г, 11,76 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15 мл) добавляли этилиодида (2,8 мл, 29,4 ммоль) с последующим прибавлением карбоната калия (4,87 г, 35,29 ммоль) и перемешиванием при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 1-(4-хлор-2-этоксифенил)этанола (1,7 г, 8,58 ммоль, выход 73%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 199,41 $[\text{M}+1]^+$.

В. Этил-2-(4-хлор-2-этоксифенил)-2-оксоацетат.

К перемешиваемому раствору 1-(4-хлор-2-этоксифенил)этанола (1,7 г, 8,58 ммоль) в пиридине (10 мл) добавляли диоксид селена (2,38 г, 21,46 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через слой целита и промывали дихлорметаном (15 мл). Этилхлорформат (3,4 мл) добавляли к фильтрату при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали 1 N раствором соляной кислоты (20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением этил-2-(4-хлор-2-этоксифенил)-2-оксоацетата (1,2 г, 4,68 ммоль, выход 54%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 256,1 $[\text{M}]^+$.

С. Этил-2-(4-хлор-2-этоксифенил)-2,2-дифторацетат.

Этил-2-(4-хлор-2-этоксифенил)-2-оксоацетат (1 г, 3,9 ммоль) добавляли к диэтиламинотрифториду серы (1,89 г, 11,72 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (100-200 силикагель, 10% раствор этилацетата в петролейном эфире) с получением этил-2-(4-хлор-2-этоксифенил)-2,2-дифторацетата (570 мг, 2,05 ммоль, выход 52%) в виде бесцветной жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,56 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,03 (дд, $J=8,4, 1,6$ Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,31 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 4,05 (к, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,37 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,31 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Д. 2-(4-Хлор-2-этоксифенил)-2,2-дифторуксусная кислота.

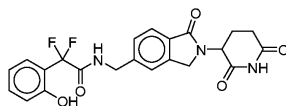
К перемешиваемому раствору этил-2-(4-хлор-2-этоксифенил)-2,2-дифторацетата (470 мг, 1,69 ммоль) в тетрагидрофуран:метанол:вода (12 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (213 мг, 5,07 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и полученное сырое вещество растворили в воде (10 мл) и промывали этилацетатом (2×10 мл). Водную фазу подкислили 1 N водным раствором соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и растворитель выпарили с получением 2-(4-хлор-2-этоксифенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (260 мг, 1,04 ммоль, выход 61%) в виде полутвердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,58 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 4,09 (к, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,39 (т, $J=6,9$ Гц, 3H).

Е. 2-(4-Хлор-2-этоксифенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 2-(4-хлор-2-этоксифенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (178 мг, 0,71 ммоль) в пиридине (9 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,18 мл, 1,94 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Затем в реакционную смесь добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (200 мг, 0,64 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь подщелочили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы

промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18 (50-55% раствор ацетонитрила в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты) для получения 2-(4-хлор-2-этоксифенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (58 мг, 0,11 ммоль, выход 18%) в виде белого твердого вещества. ЭС-МС m/z 506,1 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,98 (с, 1H), 9,38 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,44 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,12 (дд, $J=7,8, 1,8$ Гц, 1H), 5,11 (дд, $J=13,2, 5,1$ Гц, 1H), 4,46 (д, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,46 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 4,31 (д, $J=17,4, 1H$), 4,03 (к, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,98-2,85 (м, 1H), 2,67-2,55 (м, 1H), 2,43-2,30 (м, 1H), 2,04-1,93 (м, 1H), 1, 11 (т, $J=6,9$ Гц, 3H).

Пример 87. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-гидроксифенил)ацетамид



А. 1-Иод-2-(метокси)бензол.

К перемешиваемому раствору 2-иодфенола (3 г, 13,63 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли диизопропилэтиламин (7,2 мл, 40,89 ммоль) с последующим прибавлением хлорметил метилового эфира (1,63 г, 20,45 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (30 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (20% этилацетат в петролейном эфире) с получением 1-иод-2-(метокси)бензола (2,5 г, 9,61 ммоль, выход 72%) в виде коричневой жидкости. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,78 (дд, $J=8,0, 1,6$ Гц, 1H), 7,28 (ддд, $J=8,5, 7,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=8,4, 1,6$ Гц, 1H), 6,76 (ддд, $J=8,8, 7,2, 0,8$ Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,52 (с, 3H).

В. Этил-2,2-дифтор-2-(2-(метокси)фенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору 1-иод-2-(метокси)бензола (3 г, 8,24 ммоль) в диметилсульфоксиде (11,5 мл) добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (2,67 г, 13,18 ммоль) с последующим прибавлением порошка меди (1,31 г, 20,6 ммоль) при 0°C и перемешиванием при 60°C в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (30 мл) и отфильтровывали через слой целита. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (3×30 мл) и объединенные органические фазы промывали водой (30 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (20% этилацетат в петролейном эфире) с получением этил-2,2-дифтор-2-(2-(метокси)фенил)ацетата (1,3 г, 5,0 ммоль, выход 62%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 260,2 $[M]^+$.

С. 2,2-Дифтор-2-(2-(метокси)фенил)уксусная кислота.

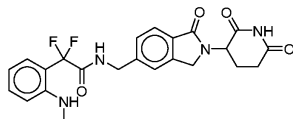
К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(2-(метокси)фенил)ацетата (2 г, 7,69 ммоль) в смеси метанол: тетрагидрофуран: вода (20 мл, 1:1:1) при 0°C добавляли моногидрат гидроксида лития (970 мг, 23,07 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и полученное сырое вещество разбавляли водой (20 мл) и промывали этилацетатом (2×15 мл). Водную фазу подкислили водный раствор гидросульфата натрия и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(2-(метокси)фенил)уксусной кислоты (1,2 г, 4,87 ммоль, выход 63%) в виде коричневого полутвердого вещества. ЭС-МС m/z 246,3 $[M]^+$.

Д. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-гидроксифенил)ацетамид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 2,2-дифтор-2-(2-(метокси)фенил)уксусная кислота (258 мг, 16 ммоль) в пиридине (9 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,27 мл, 2,9 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Затем в реакционную смесь добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (300 мг, 0,97 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь подщелочили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18 (50-55% ацетонитрил в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты) с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-гидроксифенил)ацетамида (33 мг, 0,07 ммоль, выход 8%) в виде белого твердого вещества. ЭС-МС m/z 444,35 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,00 (с, 1H), 10,24 (уш.с., 1H), 9,38 (уш.с., 1H), 7,68 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,47-7,44 (м, 2H), 7,34 (дд, $J=7,8, 7,5$ Гц, 1H), 6,91-6,87 (м, 2H), 5,11 (дд, $J=13,5,$

5,1 Гц, 1Н), 4,48 (д, J=4,5 Гц, 2Н), 4,46 (д, J=18,0 Гц, 1Н), 4,32 (д, J=17,4 Гц, 1Н), 2,96-2,86 (м, 1Н), 2,58-2,49 (м, 1Н), 2,42-2,27 (м, 1Н), 2,07-1,98 (м, 1Н).

Пример 88. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-(метиламино)фенил)ацетамид



А. Бензил-2-иодфенилкарбамат.

К перемешиваемому раствору 2-иоданилина (3 г, 13,69 ммоль) в 4 N водном растворе гидроксида натрия (3 мл), воде (10 мл) добавляли бензилхлорформиат (2,79 г, 16,43 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (30 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением бензил-2-иодфенилкарбамата (3 г, 8,49 ммоль, выход 62%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,08 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,76 (дд, J=11,8 Гц, 1,8 Гц, 1Н), 7,48-7,32 (м, 6Н), 7,02 (уш.с., 1Н), 6,79 (дд, J=8,0, 7,7, 1,8 Гц, 1Н), 5,23 (с, 2Н).

В. Бензил-2-иодфенил(метил)карбамат.

К перемешиваемому раствору бензил-2-иодфенилкарбамата (1,5 г, 4,24 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15 мл) добавляли карбонат цезия (4,13 г, 12,72 ммоль) с последующим прибавлением иодметана (0,9 г, 6,37 ммоль) при 0°C и перемешиванием при 60°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (25 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя 30% раствор этилацетата в петролейном эфире с получением бензил-2-иодфенил(метил)карбамат (1,2 г, 3,26 ммоль, выход 80%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 368,01 [M+1]⁺.

С. Этил-2-(2-((бензилоксикарбонил)(метил)амино)фенил)-2,2-дифторацетат.

К перемешиваемому раствору бензил-2-иодфенил(метил)карбамата (1 г, 2,72 ммоль) в диметилсульфоксиде (20 мл) добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (0,83 г, 4,08 ммоль) с последующим прибавлением меди (0,45 г, 7,08 ммоль) при 0°C и перемешиванием при 60°C в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и отфильтровывали через слой целита. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (3×15 мл) и объединенные органические фазы промывали водой (15 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (20% этилацетат в петролейном эфире с получением этил-2-(2-((бензилоксикарбонил)(метил)амино)фенил)-2,2-дифторацетата (0,72 г, 1,98 ммоль, выход 73%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 363,1 [M]⁺.

Д. 2-(2-((Бензилоксикарбонил)(метил)амино)фенил)-2,2-дифторуксусная кислота.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору этил-2-(2-((бензилоксикарбонил)(метил)амино)фенил)-2,2-дифторацетата (700 мг, 1,9 ммоль) в смеси метанол: тетрагидрофуран: вода (15 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (242 мг, 5,78 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и полученный остаток растворили в воде (10 мл), промывали этилацетатом (2×10 мл). Водную фазу подкислили водный раствор гидросульфата натрия и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 2-(2-((бензилоксикарбонил)(метил)амино)фенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (620 мг, 1,85 ммоль, выход 97%) в виде полутвердого вещества. ЭС-МС m/z 336,4 [M+1]⁺.

Е. Бензил-2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метиламино)-1,1-дифтор-2-оксоэтил)фенил(метил)карбамат.

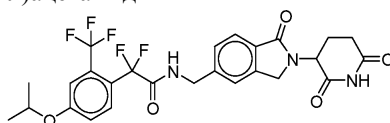
К охлажденному на ледяной бане раствору 2-(2-((бензилоксикарбонил)(метил)амино)фенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (325 мг, 0,97 ммоль) в пиридине (9 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,27 мл, 2,9 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Затем в реакционную смесь добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (300 мг, 0,97 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь подщелочили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18 (50-55% раствор ацетонитрила в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты) с получением бензил-2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метиламино)-1,1-дифтор-2-оксоэтил)фенил(метил)карбамата (150 мг, 0,25 ммоль,

выход 26%) в виде белого твердого вещества. ЭС-МС m/z 591,62 $[M+1]^+$.

Ф. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-(метиламино)фенил)ацетамид.

К перемешиваемому раствору бензил-2-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метиламино)-1,1-дифтор-2-оксоэтил)фенил(метил)карбамата (0,1 г, 0,169 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли суспензию 10% гидроксида палладия (10 мг) в метаноле в токе азота и перемешивали под давлением водорода 60 фунт/кв.дюйм (414 кПа) при комнатной температуре в течение 6 ч. Атмосферу водорода откачали и реакционную смесь отфильтровывали через слой целита и фильтрат упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18 (50-55% раствор ацетонитрила в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты) с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-(метиламино)фенил)ацетамида (62 мг, 0,13 ммоль, выход 80%) в виде белого твердого вещества. ЭС-МС m/z 457,23 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,98 (с, 1H), 9,56 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,39-7,28 (м, 3H), 6,70-6,65 (м, 2H), 5,43 (к, $J=4,2$ Гц, 1H), 5,10 (дд, $J=13,5, 5,1$ Гц, 1H), 4,47 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,42 (д, $J=17,9$ Гц, 1H), 4,28 (д, $J=17,1$ Гц, 1H), 2,91-2,85 (м, 1H), 2,74 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 2,62-2,50 (м, 1H), 2,43-2,34 (м, 1H), 2,01-1,99 (м, 1H).

Пример 89. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-изопропокси-2-(трифторметил)фенил)ацетамид



А. 1-Бром-4-изопропокси-2-(трифторметил)бензол.

К перемешиваемому раствору 4-бром-3-(трифторметил)фенола (5 г, 20,83 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли карбонат калия (8,6 г, 62,49 ммоль) с последующим прибавлением изопропилиодида (3,1 мл, 31,24 ммоль) и перемешиванием при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь отфильтровывали и добавляли воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×60 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель), используя 0-10% раствор этилацетата в гексане, с получением 1-бром-4-изопропокси-2-(трифторметил)бензола (3,5 г, 12,41 ммоль, выход 59%). ЖХ-МС (ЭС) m/z 284,38 $[M+2]^+$.

В. 1-Иод-4-изопропокси-2-(трифторметил)бензол.

К перемешиваемому раствору 1-бром-4-изопропокси-2-(трифторметил)бензола (3,5 г, 12,41 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) при комнатной температуре добавляли иодид натрия (5,58 г, 37,23 ммоль), иодид меди (471 мг, 2,48 ммоль), транс-N,N'-диметилдигексан-1,2-диамин (529 мг, 3,72 ммоль) и перемешивали при 110°C в течение 16 ч в запаянной трубке. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 1-иод-4-изопропокси-2-(трифторметил)бензола (3 г, 9,09 ммоль, выход 73%) в виде коричневой жидкости. ЭС-МС m/z 331,0 $[M]^+$.

С. Этил-2,2-дифтор-2-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору 1-иод-4-изопропокси-2-(трифторметил)бензола (3 г, 9,09 ммоль) в диметилсульфоксиде (25 мл) добавляли медь (1,5 г, 23,63 ммоль) и этил-2-иод-2,2-дифторацетат (2,005 мл, 13,63 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 55°C в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(4-изопропокси-2-(трифторметил)фенил)ацетата (2,5 г, 7,66 ммоль, 84%). ГХ-МС (ЭС) m/z 326,2.

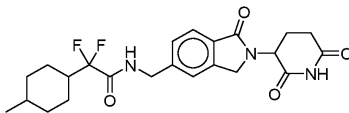
Д. 2,2-Дифтор-2-(4-изопропокси-2-(трифторметил)фенил)уксусная кислота.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору этил этил-2,2-дифтор-2-(4-изопропокси-2-(трифторметил)фенил)ацетата (2,5 г, 7,66 ммоль) в тетрагидрофуран:метанол:вода (30 мл, 1:1:1) добавляли гидроксид лития (1,6 г, 38,34 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором соляной кислоты (10 мл), и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(4-изопропокси-2-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (1,8 г, 6,04 ммоль, выход 78%) в виде коричневой жидкости. Сырой продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Е. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-изопропокси-2-(трифторметил)фенил)ацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2,2-дифтор-2-(4-изопропокси-2-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (380 мг, 1,165 ммоль) в пиридине по каплям добавляли POCl₃ (0,27 мл, 2,91 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч и затем добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (300 мг, 0,968 ммоль) и продолжили перемешивание при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18, используя 40-60% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%) для получения N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-изопропокси-2-(трифторметил)фенил)ацетамид (48 мг, 0,086 ммоль, выход 10%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 554,03 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,99 (с, 1H), 9,58 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,73-7,64 (м, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,41 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,32-7,28 (м, 1H), 5,11 (дд, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 5,00-4,25 (м, 4H), 3,00-2,85 (м, 1H), 2,69-2,55 (м, 1H), 2,44-2,35 (м, J=2,0 Гц, 1H), 2,05-1,95 (м, 1H), 1,35-1,25 (м, 6H).

Пример 90. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-метилциклогексил)ацетамид



А. Этил-2,2-дифтор-2-(1-гидрокси-4-метилциклогексил)ацетат.

К перемешиваемому раствору 4-метилциклогексанона (1 г, 8,92 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли каталитическое количество безводного хлорида церия(III) (0,22 г, 0,89 ммоль), с последующим прибавлением при 0°C активированной цинковой пыли (0,75 г, 11,6 ммоль) и этил-2-бром-2,2-дифторацетата (1,13 мл, 11,6 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (15 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (30% раствор этилацетата в петролейном эфире) с получением этил-2,2-дифтор-2-(1-гидрокси-4-метилциклогексил)ацетата (0,9 г, 3,81 ммоль, выход 41%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 5,33 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,27 (к, J=7,2 Гц, 2H), 2,37 (дт, J=13,3, 7,8 Гц, 1H), 2,18-2,13 (м, 1H), 1,94-1,86 (м, 1H), 1,78-1,70 (м, 4H), 1,48-1,39 (м, 2H), 1,26 (т, J=7,3 Гц, 3H), 0,91 (дт, J=18,8, 5,6 Гц, 3H).

В. Этил-2,2-дифтор-2-(4-метилциклогекс-1-енил)ацетат.

К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(1-гидрокси-4-метилциклогексил)ацетата (1,8 г, 7,62 ммоль) в пиридине (18 мл), добавляли тионилхлорид (9 мл, 76,27 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и подщелочили водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя 20% раствор этилацетата в петролейном эфире с получением этил-2,2-дифтор-2-(4-метилциклогекс-1-енил)ацетата (1 г, 4,23 ммоль, выход 62%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 218,2 [M]⁺.

С. Этил-2,2-дифтор-2-(4-метилциклогексил)ацетат.

К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(4-метилциклогекс-1-енил) ацетата (700 мг, 3,21 ммоль) в этилацетате (15 мл) добавляли суспензию 10% гидроксида палладия (200 мг) в этилацетате в токе азота и перемешивали под давлением водорода из баллона при комнатной температуре в течение 4 ч. Атмосферу водорода откачали и реакционную смесь отфильтровывали через слой целита, фильтрат упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(4-метилциклогексил)ацетата (500 мг, 1,3 ммоль, выход 37%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 220,2 [M]⁺.

Д. 2,2-Дифтор-2-(4-метилциклогексил)уксусная кислота.

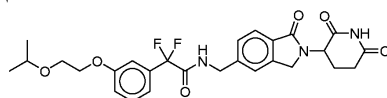
К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(4-метилциклогексил)ацетата (500 мг, 2,27 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:метанол:вода (15 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (286 мг, 6,81 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и полученный остаток растворили в воде (10 мл) и промывали этилацетатом (2×10 мл). Водную фазу подкислили 1 N соляной кислотой и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и растворитель выпарили с получением 2,2-дифтор-2-(4-

метилциклогексил)уксусной кислоты (280 мг, 1,45 ммоль, выход 64%) в виде полутвердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,26 (уш.с., 1H), 2,04-2,02 (м, 1H), 1,85-1,78 (м, 3H), 1,60-1,52 (м, 2H), 1,36-1,24 (м, 2H), 1,01-0,87 (м, 2H), 0,90 (д, $J=6,3$ Гц, 3H).

Е. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-метилциклогексил)ацетамид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 2,2-дифтор-2-(4-метилциклогексил)уксусной кислоты (186 мг, 0,97 ммоль) в пиридине (9 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,27 мл, 2,9 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Затем в реакционную смесь добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (300 мг, 0,97 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь подщелочили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18 (50-55% раствор ацетонитрила в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты) с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-метилциклогексил)ацетамида (45 мг, 0,1 ммоль, выход 10%) в виде белого твердого вещества. ЭС-МС m/z 448,19 $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,98 (с, 1H), 9,35 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,41 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,11 (дд, $J=13,2, 5,4$ Гц, 1H), 4,45 (д, $J=16,5$ Гц, 1H), 4,44 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 4,31 (д, $J=17,4$ Гц, 1H), 2,92-2,87 (м, 1H), 2,63-2,57 (м, 1H), 2,41-2,36 (м, 1H), 2,02-1,98 (м, 2H), 1,68-1,65 (м, 3H), 1,48-1,42 (м, 3H), 1,24-1,15 (м, 2H), 0,99-0,86 (м, 1H), 0,87 (дд, $J=6,9, 6,3$ Гц, 3H).

Пример 91. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(2-изопропоксиэтоксифенил)ацетамид



А. Этил-2,2-дифтор-2-(3-(2-изопропоксиэтоксифенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(3-гидроксифенил)ацетата (200 мг, 0,92 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли диизопропилазодикарбоксилат (373 мг, 1,85 ммоль) с последующим прибавлением трифенилфосфина (485 мг, 1,85 ммоль) и 2-изопропоксиэтанол (96,2 мг, 0,92 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (20% раствор этилацетата в петролейном эфире) с получением этил-2,2-дифтор-2-(3-(2-изопропоксиэтоксифенил)ацетата (100 мг, 0,33 ммоль, выход 36%) в виде бесцветной жидкости. ГХ-МС (ЭС) m/z 302,6 $[\text{M}]^+$.

В. 2,2-Дифтор-2-(3-(2-изопропоксиэтоксифенил)уксусная кислота.

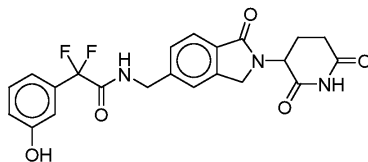
К охлажденному на ледяной бане перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(3-(2-изопропоксиэтоксифенил)ацетата (210 мг, 0,69 ммоль) в смеси метанол:тетрагидрофуран:вода (10 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (87 мг, 2,086 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и полученный остаток растворили в воде (10 мл), промывали этилацетатом (2×6 мл). Водную фазу подкислили водный раствор гидросульфата натрия и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(3-(2-изопропоксиэтоксифенил)уксусной кислоты (180 мг, 0,65 ммоль, выход 95%) в виде полутвердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,29 (дд, $J=8,2, 7,5$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,99 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,11 (т, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,82 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 3,75 (сеп, $J=6,0$ Гц, 1H), 1,23 (д, $J=5,7$ Гц, 6H).

С. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(2-изопропоксиэтоксифенил)ацетамид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 2,2-дифтор-2-(3-(2-изопропоксиэтоксифенил)уксусной кислоты (221 мг, 0,81 ммоль) в пиридине (9 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (371 мг, 2,47 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Затем к реакционной смеси добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (250 мг, 0,81 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь подщелочили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18 (50-55% раствор ацетонитрила в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты) с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-

2,2-дифтор-2-(3-(2-изопропокси этокси)фенил)ацетамида (62 мг, 0,116 ммоль, выход 15%) в виде белого твердого вещества. ЭС-МС m/z 529,9 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,98 (с, 1H), 9,60 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,36 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,15-7,12 (м, 3H), 5,10 (дд, $J=13,5$, 5,1 Гц, 1H), 4,45 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 4,42 (д, $J=18,0$ Гц, 1H), 4,27 (д, $J=17,4$ Гц, 1H), 4,08 (т, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,69 (т, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,62 (сеп, $J=5,7$ Гц, 1H), 2,98-2,87 (м, 1H), 2,66-2,56 (м, 1H), 2,45-2,30 (м, 1H), 2,04-1,94 (м, 1H), 1,09 (д, $J=6,3$ Гц, 6H).

Пример 92. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-гидроксифенил)ацетамид



А. 1-Иод-3-(метокси)бензол.

К перемешиваемому раствору 3-иодфенола (1 г, 4,54 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,4 мл, 13,63 ммоль) с последующим прибавлением хлорметил метилового эфира (0,5 мл, 6,81 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 1-иод-3-(метокси)бензола (1,0 г, 3,78 ммоль, выход 83%). ГХ-МС (m/z) 264,0 $[M]^+$.

В. Этил-2,2-дифтор-2-(3-(метокси)фенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору 1-иод-3-(метокси)бензола (800 мг, 3,03 ммоль) в диметилсульфоксиде (10 мл) добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (738 мг, 3,97 ммоль) с последующим прибавлением меди (501 мг, 7,88 ммоль) и перемешиванием при 55°C в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(3-(метокси)фенил)ацетата (700 мг, 2,69 ммоль, выход 89%). ГХ-МС (m/z) 260,2 $[M]^+$.

С. 2,2-Дифтор-2-(3-(метокси)фенил)уксусная кислота.

К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(3-(метокси)фенил)ацетата (700 мг, 2,69 ммоль) в смеси метанол:тетрагидрофуран:вода (15 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (339 мг, 8,07 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и подкислили водным раствором гидросульфата калия и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(3-(метокси)фенил)уксусной кислоты (400 мг, 1,72 ммоль, выход 64%). ЖХ-МС (ЭС) m/z 231,31 $[M-1]^-$.

Д. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(метокси)фенил)ацетамид.

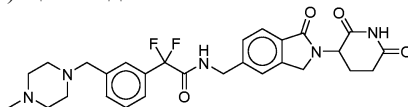
К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2,2-дифтор-2-(3-(метокси)фенил)уксусной кислоты (300 мг, 1,29 ммоль) в пиридине (5 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,4 мл, 3,87 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч, затем добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (400 мг, 1,29 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×30 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(метокси)фенил)ацетамида (250 мг, 0,51 ммоль, выход 40%). ЖХ-МС (ЭС) m/z 488,39 $[M+1]^+$.

Е. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-гидрокси-фенил)ацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(метокси)фенил)ацетамида (250 мг, 0,51 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) по каплям добавляли 1,4-диоксан·HCl (2,0 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (2×30 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл) и сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18, используя 45-50% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-гидроксифенил)ацетамида (75 мг, 0,16 ммоль, выход 33,0%) в виде белого вещества с метал-

лическим оттенком. ЖХ-МС (ЭС) m/z 444,13 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 10,98 (с, 1H), 9,87 (с, 1H), 9,62-9,53 (м, 1H), 7,67 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,42-7,27 (м, 4H), 7,02-6,68 (м, 3H), 5,10 (уш. дд, $J=5,0$, 13,4 Гц, 1H), 4,50-4,22 (м, 4H), 2,96-2,82 (м, 1H), 2,68-2,54 (м, 1H), 2,44-2,30 (м, 1H), 2,05-1,93 (м, 1H).

Пример 93. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)ацетамид



А. Этил-2,2-дифтор-2-(3-формилфенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору 4-иодбензальдегид (5 г, 21,55 ммоль) в диметилсульфоксиде (50 мл) добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (6,0 мл, 43,11 ммоль), медь (4,0 г, 56,03 ммоль) и перемешивали в течение 4 ч при 55°C. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(3-формилфенил)ацетата (3,5 г, 15,35 ммоль, 71%). ЖХ-МС (m/z) 228,2.

В. Этил-2,2-дифтор-2-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(3-формилфенил)ацетата (1,0 г, 4,38 ммоль) в этаноле (25 мл) добавляли 1-метилпиперазин (878 мг, 8,77 ммоль), уксусную кислоту (526 мг, 8,77 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем к данной реакционной смеси добавляли цианоборогидрид натрия (551 мг, 8,77 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)ацетата (1,0 г, 3,20 ммоль, выход 74%). ЖХ-МС (ЭС) m/z 313,53 $[M+1]^+$.

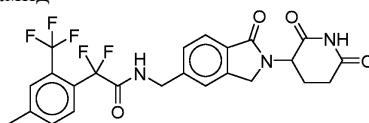
С. 2,2-Дифтор-2-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)уксусная кислота.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)ацетата (1,0 г, 3,20 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:метанол:вода (1:1:1, 30 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (403 мг, 5,01 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором гидроксида калия (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали для получения 2,2-дифтор-2-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)уксусной кислоты (750 мг, 2,64 ммоль, выход 82%). ЖХ-МС (ЭС) m/z 284,9 $[M+1]^+$.

Д. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)ацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2,2-дифтор-2-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)уксусной кислоты (350 мг, 1,23 ммоль) в пиридине (5 мл) добавляли оксихлорид фосфора (0,3 мл, 3,69 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Затем добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (381 мг, 1,23 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (15 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18, используя 45-50% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)ацетамида (40 мг, 0,26 ммоль, выход 6%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС) m/z 540,40 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) 10,99 (с, 1H), 9,67 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,87 (уш.с., 2H), 7,67-7,55 (м, 3H), 7,45-7,33 (м, 2H), 5,10 (дд, $J=4,9$, 13,3 Гц, 1H), 4,48-4,24 (м, 6H), 3,65-3,03 (м, 8H), 3,01-2,82 (м, 4H), 2,66-2,54 (м, 1H), 2,48-2,30 (м, 1H), 2,29-1,82 (м, 1H).

Пример 94. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-метил-2-(трифторметил)фенил)ацетамид



А. 1-Иод-4-метил-2-(трифторметил)бензол.

К перемешиваемому раствору 1-бром-4-метил-2-(трифторметил)бензола (1,0 г, 4,18 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при комнатной температуре добавляли иодид натрия (1,3 г, 8,36 ммоль), иодид меди (40

мг, 0,20 ммоль), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (66 мг, 0,46 ммоль) и перемешивали при 110°C в течение 16 ч в запаянной трубке. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали для получения 1-иод-4-метил-2-(трифторметил)бензола (900 мг, 3,14 ммоль, выход 75%). ГХ-МС (m/z) 286.

В. Этил-2,2-дифтор-2-(4-метил-2-(трифторметил)фенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору 1-иод-4-метил-2-(трифторметил)бензола (900 мг, 3,14 ммоль) в диметилсульфоксиде (10 мл) добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (1,3 г, 6,29 ммоль), медь (520 мг, 8,18 ммоль) и перемешивали при 55°C в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(4-метил-2-(трифторметил)фенил)ацетата (800 мг, 2,83 ммоль, 90%). ГХ-МС (m/z) 282,1.

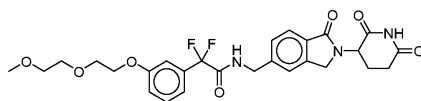
С. 2,2-Дифтор-2-(4-метил-2-(трифторметил)фенил)уксусная кислота.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(4-метил-2-(трифторметил)фенил)ацетата (800 мг, 2,83 ммоль) в тетрагидрофуран:метанол:вода (15 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (357 мг, 8,51 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором гидро-сульфата калия (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(4-метил-2-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (400 мг, 1,57 ммоль, выход 56%). ЖХ-МС (ЭС) m/z 253,32 [M-1]⁻.

Д. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-метил-2-(трифторметил)фенил)ацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2,2-дифтор-2-(4-метил-2-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (400 мг, 1,57 ммоль) в пиридине (5 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,4 мл, 4,72 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. К данной реакционной смеси добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (487 мг, 1,57 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×30 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18, используя 45-50% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-метил-2-(трифторметил)фенил)ацетамида (50 мг, 0,09 ммоль, выход 6,0%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЖХ-МС (ЭС) m/z 510,28 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,98 (с, 1H), 9,62 (уш.т., J=6,1 Гц, 1H), 7,78-7,60 (м, 4H), 7,75 (с, 1H), 7,41 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,11 (дд, J=5,1, 13,5 Гц, 1H), 4,51-4,21 (м, 4H), 2,98-2,85 (м, 1H), 2,65-2,54 (м, 1H), 2,47-2,31 (м, 4H), 2,04-1,96 (м, 1H).

Пример 95. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)фенил)ацетамид



А. 1-Иод-3-(метокси)бензол.

К перемешиваемому раствору 3-иодфенола (1 г, 4,54 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,4 мл, 13,63 ммоль) с последующим прибавлением хлорметил метилового эфира (0,5 мл, 6,81 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали дихлорметаном (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (15 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 1-иод-3-(метокси)бензола (1,0 г, 3,78 ммоль, выход 83%). ЭС-МС m/z 264,0 [M]⁺.

В. Этил-2,2-дифтор-2-(3-(метокси)фенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору 1-иод-3-(метокси)бензол (800 мг, 3,03 ммоль) в диметилсульфоксиде (10 мл) добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (738 мг, 3,97 ммоль) с последующим прибавлением меди (501 мг, 7,88 ммоль) и перемешивали при 55°C в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (15 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(3-(метокси)фенил)ацетата (700 мг, 2,69 ммоль, выход 89%). ЭС-МС m/z 260,2 [M]⁺.

С. Этил-2,2-дифтор-2-(3-гидроксифенил)ацетат.

К охлажденному на ледяной бане раствору этил-2,2-дифтор-2-(3-(метокси)фенил)ацетата (1 г, 3,84 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 1,4-диоксан-HCl (5 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и полученное сырое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (20% раствор этилацетата в петролейном эфире) с получением этил-2,2-дифтор-2-(3-гидроксифенил)ацетата (0,7 г, 3,24 ммоль, выход 84%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 216,1 $[M]^+$.

Д. Этил-2,2-дифтор-2-(3-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)фенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(3-гидроксифенил)ацетат (1 г, 4,63 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C последовательно добавляли диизопропилазодикарбоксилат (1,87 г, 9,26 ммоль), трифенилфосфин (2,42 г, 9,26 ммоль) и 2-(2-метоксиэтокси) этанол (0,55 г, 4,63 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (15 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (20% раствор этилацетата в петролейном эфире) с получением этил-2,2-дифтор-2-(3-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)фенил)ацетата (0,5 г, 1,57 ммоль, выход 34%) в виде бесцветной жидкости. ГХ-МС (ЭС) m/z 318,6 $[M]^+$.

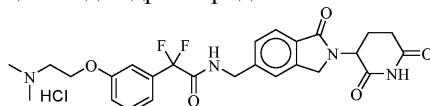
Е. 2,2-Дифтор-2-(3-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)фенил)уксусная кислота.

К охлажденному на ледяной бане раствору этил-2,2-дифтор-2-(3-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)фенил)ацетата (500 мг, 1,57 ммоль) в смеси метанол:тетрагидрофуран:вода (15 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (198 мг, 4,71 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и полученный сырой продукт растворили в воде (10 мл), промывали этилацетатом (2×8 мл). Затем водную фазу подкислили водным раствором гидросульфата калия и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(3-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)фенил)уксусной кислоты (300 мг, 0,65 ммоль, выход 84%) в виде полутвердого вещества. ЭС-МС m/z 289,36 $[M-1]^+$.

Ф. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)фенил)ацетамид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 2,2-дифтор-2-(3-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)фенил)уксусная кислота (375 мг, 1,29 ммоль) в пиридине (9 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (593 мг, 3,88 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Затем в реакционную смесь добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (400 мг, 1,29 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь подщелачивали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18 (50-55% раствор ацетонитрила в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты) с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)фенил)ацетамида (46 мг, 0,08 ммоль, выход 7%) в виде белого твердого вещества. ЭС-МС m/z 546,06 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,99 (уш.с., 1H), 9,60 (т, J=6,3 Гц, 1H), 7,67 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=8,1, 7,8 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,37 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,16-7,12 (м, 3H), 5,10 (дд, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,45 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,41 (д, J=18,2 Гц, 1H), 4,27 (д, J=17,7 Гц, 1H), 4,11 (т, J=4,2 Гц, 2H), 3,73 (т, J=4,5 Гц, 2H), 3,58 (т, J=4,5 Гц, 2H), 3,45 (т, J=5,1 Гц, 2H), 3,24 (с, 3H), 2,98-2,83 (м, 1H), 2,67-2,53 (м, 1H), 2,44-2,30 (м, 1H), 2,05-1,94 (м, 1H).

Пример 96. 2-(3-(2-(Диметиламино)этокси)фенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид гидрохлорид



А. 2-(3-Иодфенокси)-N,N-диметиламин.

К перемешиваемому раствору 3-иодфенола (2 г, 9,09 ммоль) в ацетоне (20 мл) добавляли 2-хлор-N,N-диметиламин гидрохлорид (1,57 г, 10,90 ммоль), карбонат калия (5,07 г, 36,36 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при 55°C. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200), в качестве элюента 100% гексан, с получением 2-(3-иодфенокси)-N,N-диметиламина (1,5 г, 5,22 ммоль, выход 57%) в виде коричне-

вой жидкости. ЭС-МС m/z 291 $[M]^+$.

В. Этил-2-(3-(2-(диметиламино)этоксифенил)-2,2-дифторацетат.

К перемешиваемому раствору 2-(3-иодфенокси)-N,N-димилэтанамин (1,5 г, 5,22 ммоль) в диметилсульфоксиде (20 мл) добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (1,36 мл, 10,45 ммоль) с последующим прибавлением меди (0,86 г, 13,58 ммоль) и перемешиванием в течение 16 ч при 50°C. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2-(3-(2-(диметиламино)этоксифенил)-2,2-дифторацетата (1,5 г сырой) в виде коричневой жидкости. ЭС-МС m/z 288,4 $[M]^+$.

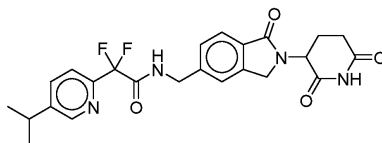
С. 2-(3-(2-(Диметиламино)этоксифенил)-2,2-дифторуксусная кислота.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору этил-2-(3-(2-(диметиламино)этоксифенил)-2,2-дифторацетата (1,0 г, 3,48 ммоль) в метанол:тетрагидрофуран:вода (20 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (438,4 мг, 10,44 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором гидросульфата калия (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2-(3-(2-(диметиламино)этоксифенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (600 мг) в виде коричневого полутвердого вещества, которую использовали для следующей стадии без дополнительной очистки.

Д. 2-(3-(2-(Диметиламино)этоксифенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид гидрохлорид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2-(3-этоксипиридин-2-ил)-2,2-дифторуксусной кислоты (252 мг, 1,16 ммоль) в пиридине (20 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (446,4 мг, 2,91 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 30 мин. и затем добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (300 мг, 0,97 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18, используя 45-50% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), с получением 2-(3-(2-(диметиламино)этоксифенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид гидрохлорида (50 мг, 0,07 ммоль, выход 7,5%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 515,13 $[M+1]$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 5 м.д. 10,99 (с, 1H), 10,31 (уш.с., 1H), 9,68 (уш.т., J=5,9 Гц, 1H), 7,68 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,50 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,43-7,33 (м, 3H), 7,26-7,13 (м, 3H), 5,11 (дд, J=4,9, 13,2 Гц, 1H), 4,50-4,34 (м, 4H), 4,33-4,23 (м, 2H), 3,00-2,87 (м, 1H), 2,83-2,70 (уш.с., 2H), 2,67-2,55 (м, 1H), 2,45-2,25 (м, 7H), 2,05-1,94 (м, 1H).

Пример 97. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(5-изопропилпиридин-2-ил)ацетамид



А. 5-(Проп-1-ен-2-ил)пиридин-2-амин.

К перемешиваемому и дегазированному раствору 5-бромпиридин-2-амин (3,5 г, 20,34 ммоль) в 1,4-диоксан:вода (1:1, 40 мл) добавляли фосфат калия (12,94 г, 61,04 ммоль) и продолжили дегазирование в течение 10 мин. Затем добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (5,21 г, 30,51 ммоль) с последующим прибавлением $[1,1'$ -бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (1,47 мг, 2,014 ммоль), дегазировали 10 мин при перемешивании и нагреванием до 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, отфильтровывали через слой целита. К фильтрату добавляли холодную воду и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Органические фазы промывали водой (2×100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш), используя 40% раствор этилацетата в петролейном эфире с получением 5-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-2-амин (2,5 г, 18,65 ммоль, выход 91%) в виде коричневого твердого вещества. ЭС-МС m/z 135,18 $[M+1]^+$.

В. 5-Изопропилпиридин-2-амин.

К суспензии 20% гидроксида палладия (1 г) в этилацетате (50 мл) добавляли 5-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-2-амин (2,5 г, 18,65 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере водорода из баллона (1 атм). Реакционную смесь отфильтровывали через слой целита, сушили

над сульфатом натрия и упаривали с получением 5-изопропилпиридин-2-амин (2 г, 14,70 ммоль, выход 79%) в виде коричневой жидкости. ЭС-МС m/z 137,15 $[M+1]^+$.

С. 2-Бром-5-изопропилпиридин.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 5-изопропилпиридин-2-амин (2 г, 14,70 ммоль) в 47% водном растворе бромистоводородной кислоты (20 мл) добавляли раствор нитрита натрия (2,63 г, 38,23 ммоль, в 5 мл воды) и перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. К данной реакционной смеси по каплям добавляли бром (2,27 мл, 44,1 ммоль) при -5°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали водным раствором гидроксида натрия и экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором тиосульфата натрия (100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2-бром-5-изопропилпиридина (1,8 г, 9,04 ммоль, выход 62%) в виде коричневой жидкости. ЭС-МС (m/z) 200,23 $[M+1]^+$.

Д. 2-Иод-5-изопропилпиридин.

К перемешиваемому раствору 2-бром-5-изопропилпиридина (1,8 г, 9,04 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) при комнатной температуре добавляли иодид калия (3,75 г, 22,61 ммоль) и ацетилхлорид (1,42 г, 18,08 ммоль) и перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором тиосульфата натрия (100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл) и сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш), используя в качестве элюента 5% раствор этилацетата в петролейном эфире, с получением 2-бром-5-изопропилпиридина (850 мг, 3,44 ммоль, выход 39%). ЭС-МС (m/z) 248,24 $[M+1]^+$.

Е. Этил-2,2-дифтор-2-(5-изопропилпиридин-2-ил)ацетат.

К перемешиваемому раствору 2-иод-5-изопропилпиридина (800 мг, 3,23 ммоль) в диметилсульфоксиде (15 мл) добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (0,62 мл, 4,845 ммоль) с последующим прибавлением меди (534 г, 8,39 ммоль) и перемешиванием в течение 16 ч при 50°C. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(5-изопропилпиридин-2-ил)ацетата (650 мг, 2,67 ммоль, 82%) в виде коричневой жидкости. ЭС-МС m/z 244,28 $[M+1]^+$.

Ф. Этил-2,2-дифтор-2-(5-изопропилпиридин-2-ил)уксусная кислота.

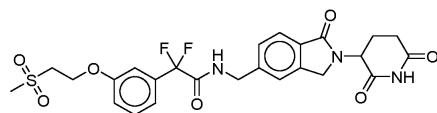
К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(5-изопропилпиридин-2-ил)ацетат (600 мг, 2,46 ммоль) в смеси метанол/тетрагидрофуран/вода (9 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (310 мг, 7,40 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором гидросульфата калия (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(5-изопропилпиридин-2-ил)уксусной кислоты (450 мг, 2,09 ммоль, выход 85%) в виде коричневого полутвердого вещества. ЭС-МС m/z 216,30 $[M-1]^+$.

Г. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(5-изопропилпиридин-2-ил)ацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(5-изопропилпиридин-2-ил)уксусной кислоты (333 мг, 1,54 ммоль) в пиридине (10 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,4 мл, 3,87 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 30 мин. К настоющему раствору добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (400 мг, 1,29 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, используя в качестве элюента 3-4% раствор метанола в дихлорметане с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(5-изопропилпиридин-2-ил)ацетамида (65 мг, 0,138 ммоль, выход 11%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 471,10 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 10,99 (с, 1H), 9,61 (уш.т., J=6,05 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,91 (дд, J=8,07, 1,83 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,07 Гц, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,46 (уш.д., J=7,70 Гц, 1H), 5,11 (уш. дд, J=13,57, 5,14 Гц, 1H), 4,55-4,27 (м, 4H), 3,10-3,00 (м, 1H), 2,95-2,85 (м, 1H), 2,75-2,67-2,54 (м, 1H), 2,44-2,30 (м, 1H), 2,07-1,93 (м, 1H), 1,30-1,20 (м, 6H).

Пример 98. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(2-(метилсульфонил)этокси)фенил)ацетамид

033633



А. (2-(3-Иодфенокси)этил)(метил)сульфан.

К перемешиваемому раствору 3-иодфенола (5 г, 22,72 ммоль) в тетрагидрофуран (60 мл) при 0°C добавляли диизопропилазодикарбоксилат (8,9 мл, 45,45 ммоль) с последующим прибавлением трифенилфосфин (11,9 г, 45,45 ммоль) и 2-(метилтио)этанол (1,97 мл, 22,72 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (1% раствор этилацетата в петролейном эфире) с получением (2-(3-иодфенокси)этил)(метил)сульфана (2,5 г, 8,503 ммоль, выход 37%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.) 7,33-7,24 (м, 1H), 7,04-6,95 (м, 1H), 6,90-6,83 (м, 1H), 4,12 (т, J=6,8 Гц, 1H), 2,87 (т, J=6,8 Гц, 1H), 2,21 (с, 1H).

В. 1-Иод-3-(2-(метилсульфонил)этокси)бензол.

К перемешиваемому раствору (2-(3-иодфенокси)этил)(метил)сульфан (2,5 г, 8,503 ммоль) в дихлорметане (25 мл) при 0°C добавляли м-хлорпербензойную кислоту (4,4 г, 25,5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь подщелачивали водн. NaHCO₃ (200 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл) и сушили над сульфатом натрия, органическую фазу упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель), используя 5% раствор этилацетата в гексане для получения 1-иод-3-(2-(метилсульфонил)этокси)бензола (1,2 г, 3,68 ммоль, выход 43%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 349,26 [M+Na]⁺.

С. Этил-2,2-дифтор-2-(3-(2-(метилсульфонил)этокси)фенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору 1-иод-3-(2-(метилсульфонил)этокси)бензола (1,2 г, 3,68 ммоль) в диметилсульфоксиде (12 мл) при комнатной температуре добавляли медь (708 мг, 11,04 ммоль) и этил-2-иод-2,2-дифторацетат (1,1 г, 4,42 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(3-(2-(метилсульфонил)этокси)фенил)ацетата (720 мг, 2,23 ммоль, выход 61%). ЭС-МС m/z 345,4 [M+Na]⁺.

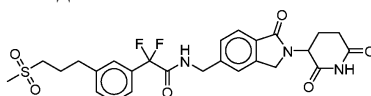
Д. 2,2-Дифтор-2-(3-(2-(метилсульфонил)этокси)фенил)уксусная кислота.

К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(3-(2-(метилсульфонил)этокси)фенил)ацетата (720 мг, 2,23 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) при комнатной температуре добавляли 4 М водный раствор соляной кислоты (15 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл) и сушили над сульфатом натрия, органическую фазу упаривали для получения 2,2-дифтор-2-(3-(2-(метилсульфонил)этокси)фенил)уксусной кислоты (550 мг, 1,87 ммоль, выход 84%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 293,21 [M+H]⁺.

Е. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(2-(метилсульфонил)этокси)фенил)ацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2,2-дифтор-2-(3-(2-(метилсульфонил)этокси)фенил)уксусной кислоты (250 мг, 0,85 ммоль) в пиридине (10 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,2 мл, 2,55 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (394 мг, 1,02 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18, используя 50-55% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), для получения N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(2-(метилсульфонил)этокси)фенил)ацетамида (50 мг, 0,091 ммоль, выход 11%) в виде белого твердого вещества. ЭС-МС m/z 549,81 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.) 10,98 (с, 1H), 9,63 (уш.т., J=5,9 Гц, 1H), 7,68 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,52-7,44 (м, 1H), 7,41-7,34 (м, 2H), 7,23-7,13 (м, 3H), 5,10 (дд, J=5,1, 13,5 Гц, 1H), 4,45 (уш.д., J=6,4 Гц, 2H), 4,40-4,22 (м, 4H), 3,64 (т, J=5,4 Гц, 1H), 2,97-2,84 (м, 1H), 2,63-2,57 (м, 1H), 2,44-2,33 (м, 1H), 2,04-1,95 (м, 1H).

Пример 99. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(3-(метилсульфонил)пропил)фенил)ацетамид.



А. Этил-2,2-дифтор-2-(3-формилфенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору 3-иодбензальдегид (4 г, 17,24 ммоль) в диметилсульфоксиде (20 мл)

добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (5,25 г, 25,86 ммоль) с последующим прибавлением порошка меди (2,84 г, 44,82 ммоль) при комнатной температуре и перемешиванием при 60°C в течение 5 ч. Реакционную смесь подщелочили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (40 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и растворитель выпарили и полученное сырое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (20% раствор этилацетата в петролейном эфире) с получением этил-2,2-дифтор-2-(3-формилфенил)ацетата (2,3 г, 8,27 ммоль, 58%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 228,1 [M]⁺.

В. Этил-2,2-дифтор-2-(3-винилфенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору метилтрифенилфосфонил бромид (1,58 г, 4,4 ммоль) в смеси тетрагидрофуран/диэтиловый эфир (30 мл, 2:1), добавляли н-бутиллитий (1 мл, 2,49 ммоль) при -78°C и перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. Затем при -78°C к реакционной смеси добавляли этил-2,2-дифтор-2-(3-формилфенил)ацетат (0,5 г, 2,27 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и растворитель выпарили и полученное сырое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (20% раствор этилацетата в петролейном эфире) с получением этил-2,2-дифтор-2-(3-винилфенил)ацетата (0,32 г, 1,41 ммоль, выход 64%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,63 (с, 1H), 7,53-7,48 (м, 2H), 7,42 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,73 (дд, J=17,6, 10,4 Гц, 1H), 5,81 (д, J=17,6 Гц, 1H), 5,33 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,30 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,31 (т, J=7,2 Гц, 3H).

С. 3-(Метилсульфонил)проп-1-ен.

К перемешиваемому раствору аллил(метил)сульфана (5 г, 56,81 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли метаклорпероксибензойную кислоту (19,65 г, 113,63 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь подщелочили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (40 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (20% раствор этилацетата в петролейном эфире) с получением 3-(метилсульфонил)проп-1-ена (2,5 г, 20,83 ммоль, выход 36%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,98 (ддт, J=17,2, 14,8, 7,2 Гц, 1H), 5,48 (дд, J=17,2, 1,2 Гц, 2H), 3,74 (д, J=7,6 Гц, 2H), 2,88 (с, 3H).

Д. (Е)-Этил-2,2-дифтор-2-(3-(3-(метилсульфонил)проп-1-енил)фенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(3-винилфенил)ацетата (100 мг, 0,44 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли 3-(метилсульфонил)проп-1-ен (265 мг, 2,21 ммоль) с последующим прибавлением катализатора Граббса II поколения (19 мг, 0,02 ммоль) при комнатной температуре и кипятили с обратным холодильником при 40°C в течение 16 ч. Летучие вещества были удалены при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (30% раствор этилацетата в петролейном эфире) с получением (Е)-этил-2,2-дифтор-2-(3-(3-(метилсульфонил)проп-1-енил)фенил)ацетата (60 мг, 0,18 ммоль, выход 42%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,64 (с, 1H), 7,59-7,42 (м, 3H), 6,76 (д, J=16,2 Гц, 1H), 6,41-6,31 (м, 1H), 4,31 (к, J=6,9 Гц, 2H), 3,91 (д, J=7,2 Гц, 2H), 2,92 (с, 3H), 1,31 (т, J=6,9 Гц, 3H).

Е. Этил-2,2-дифтор-2-(3-(3-(метилсульфонил)пропил)фенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору (Е)-этил-2,2-дифтор-2-(3-(3-(метилсульфонил)проп-1-енил)фенил)ацетата (220 мг, 0,69 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли суспензию 10% гидроксида палладия (50 мг) в этилацетате в токе азота. Реакционную смесь перемешивали под давлением водорода из баллона при комнатной температуре в течение 16 ч. Атмосферу водорода откачали и реакционную смесь отфильтровывали через слой целита, фильтровали и упаривали полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (20% раствор этилацетата в петролейном эфире) с получением этил-2,2-дифтор-2-(3-(3-(метилсульфонил)пропил)фенил)ацетата (120 мг, 0,37 ммоль, выход 54%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,48 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,39 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=8,1, 7,9 Гц, 1H), 4,31 (к, J=6,9 Гц, 2H), 2,99 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,89 (с, 3H), 2,66 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,23-2,15 (м, 2H), 1,32 (т, J=6,9 Гц, 3H).

Ф. 2,2-Дифтор-2-(3-(3-(метилсульфонил)пропил)фенил)уксусная кислота.

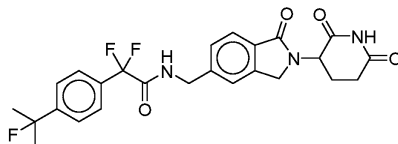
К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(3-(3-(метилсульфонил)пропил)фенил)ацетат (150 мг, 0,47 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:метанол:вода (10 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (59 мг, 1,41 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и полученный сырой продукт растворили в воде (15 мл), промывали этилацетатом (2×6 мл). Водную фазу подкислили 1 N водным раствором соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (3×8 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (8 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением

2,2-дифтор-2-(3-(3-(метилсульфонил)пропил)фенил)уксусной кислоты (130 мг, 0,44 ммоль, выход 94%) в виде полутвердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,50-7,41 (м, 4H), 3,32 (уш.с., 1H), 3,12-3,09 (м, 2H), 3,04 (с, 3H), 2,78 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 2,04-1,96 (м, 2H).

Г. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(3-(метилсульфонил)пропил)фенил)ацетамид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорида (180 мг, 0,58 ммоль) и 2,2-дифтор-2-(3-(3-(метилсульфонил)пропил)фенил)уксусной кислоты (136 мг, 0,46 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,3 мл, 1,74 ммоль) с последующим прибавлением 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксид гексафторфосфата (442 мг, 1,16 ммоль) и перемешиванием при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали на обращенно-фазной колонке Reveleris C-18 (50% раствор ацетонитрила в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты) с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(3-(метилсульфонил)пропил)фенил)ацетамида (40 мг, 0,07 ммоль, выход 12%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 472,11 $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,98 (с, 1H), 9,63 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,44-7,36 (м, 6H), 5,10 (дд, $J=13,2, 5,1$ Гц, 1H), 4,45 (д, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,42 (д, $J=17,9$ Гц, 1H), 4,28 (д, $J=17,7, 1\text{H}$), 3,11 (т, $J=8,1$ Гц, 2H), 2,96 (с, 3H), 2,91-2,85 (м, 1H), 2,76 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 2,67-2,55 (м, 1H), 2,45-2,30 (м, 1H), 2,06-1,92 (м, 3H).

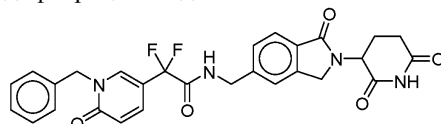
Пример 100. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-(2-фторпропан-2-ил)фенил)ацетамид



А. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-(2-фторпропан-2-ил)фенил)ацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)ацетамида (170 мг, 0,35 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли диэтиламинотрифторид серы (0,06 мл, 0,52 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Продукт очищали с помощью 65% раствора ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%) с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-(2-фторпропан-2-ил)фенил)ацетамида (70 мг, 0,16 ммоль, выход 41%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 486,23 $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,98 (с, 1H), 9,65 (уш.т., $J=6,1$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,64-7,54 (м, 1H), 7,40-7,38 (м, 4H), 7,37-7,32 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 5,10 (уш. дд, $J=5,1, 13,4$ Гц, 1H), 4,54-4,38 (м, 3H), 4,31-4,23 (м, 1H), 2,99-2,84 (м, 1H), 2,69-2,55 (м, 1H), 2,43-2,29 (м, 1H), 2,05-1,93 (м, 1H), 1,69 (с, 3H), 1,63 (с, 3H).

Пример 101. 2-(1-Бензил-6-оксо-1,6-дигидропиперидин-3-ил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид



А. 1-Бензил-5-иодпиперидин-2(1H)-он.

К перемешиваемому раствору 5-иодпиперидин-2-ола (5 г, 22,62 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (50 мл) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (9,36 г, 67,86 ммоль) с последующим прибавлением бензилбромид (2,95 мл, 24,88 ммоль) и перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель), используя 30% этилацетат в гексане в качестве элюента, с получением 1-бензил-5-иодпиперидин-2(1H)-она (4,5 г, 14,46 ммоль, выход 64%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 311,98 $[\text{M}+1]^+$.

В. 5-Ацетил-1-бензилпиперидин-2(1H)-он.

К перемешиваемому раствору 1-бензил-5-иодпиперидин-2(1H)-она (1,2 г, 3,858 ммоль) в N,N-

диметилформамиде (12 мл) добавляли 1-(винилокси)бутан (1,93 г, 19,29 ммоль) с последующим прибавлением 3 М водного раствора карбоната калия (2,4 мл, 11,57 ммоль), добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (400 мг, 0,192 ммоль) с последующим прибавлением 1,3-бис-(дифенилфосфино)пропана (477 мг, 1,157 ммоль) и перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и добавляли 1 N водный раствор соляной кислоты (12 мл) и перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и добавляли воду (40 мл), и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл) и сушили над сульфатом натрия, органическую фазу упаривали. Obtained residue очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель), используя 30% раствор этилацетата в гексане, для получения 5-ацетил-1-бензилпиридин-2(1H)-она (700 мг, 3,08 ммоль, выход 80%) в виде желтого сиропа. ЭС-МС m/z 228,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

С. Этил-2-(1-бензил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-оксоацетат.

К перемешиваемому раствору 5-ацетил-1-бензилпиридин-2(1H)-она (700 мг, 3,08 ммоль) в пиридине (7 мл) добавляли диоксид селена (855 мг, 7,709 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (14 мл) и отфильтровывали через слой целита. К фильтрату добавляли этилхлорформиат (2,1 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали 1 N водным раствором соляной кислоты (до pH 4) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл) и сушили над сульфатом натрия и упаривали для получения этил-2-(1-бензил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-оксоацетата (500 мг, 1,75 ммоль, выход 57%) в виде желтого сиропа. ЭС-МС m/z 286,12 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

D. Этил-2-(1-бензил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,2-дифторацетат.

К этил-2-(1-бензил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-оксоацетату (500 мг, 1,75 ммоль) добавляли диэтиламинотрифторид серы (1,5 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×25 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2-(1-бензил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,2-дифторацетата (450 мг, 1,46 ммоль, выход 84%). ЭС-МС m/z 265,07 $[\text{M}+1]^+$.

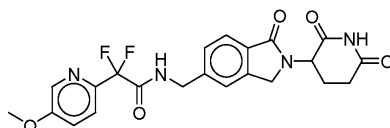
E. 2-(1-Бензил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,2-дифторуксусная кислота.

К перемешиваемому раствору этил-2-(1-бензил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,2-дифторацетата (400 мг, 1,302 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:метанол:вода (10 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (112 мг, 3,906 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали насыщенным раствором гидросульфата калия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2-(1-бензил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,2-дифторуксусной кислоты (350 мг, 1,254 ммоль, выход 96%). ЭС-МС m/z 280,32 $[\text{M}+1]^+$.

F. 2-(1-Бензил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2-(1-бензил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2,2-дифторуксусной кислоты (279 мг, 1,294 ммоль) в пиридине (10 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,36 мл, 3,894 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (400 мг, 1,294 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18, используя 50-55% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), с получением 2-(1-бензил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (80 мг, 0,148 ммоль, выход 11%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 535,09 $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (м.д.) 10,99 (с, 1H), 9,62 (уш.т., $J=5,9$ Гц, 1H), 8,18 (уш.с., 1H), 7,68 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,56 (дд, $J=2,7, 9,5$ Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,40-7,24 (м, 6H), 5,16 (с, 1H), 5,10 (уш. дд, $J=4,9, 13,2$ Гц, 1H), 4,46 (уш.д., $J=5,9$ Гц, 1H), 4,41 (уш.д., $J=17,6$ Гц, 1H), 4,27 (уш.д., $J=17,6$ Гц, 1H), 2,97-2,85 (м, 1H), 2,69-2,56 (м, 1H), 2,43-2,30 (м, 1H), 2,02-1,98 (м, 1H).

Пример 102. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(5-метоксипиридин-2-ил)ацетамид



А. 2-Иод-5-метоксипиридин.

К перемешиваемому раствору 2-бром-5-метоксипиридин (2 г, 10,63 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) при комнатной температуре добавляли иодид натрия (3,3 г, 21,27 ммоль), иодид меди (100 мг, 0,53 ммоль), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (150 мг, 1,16 ммоль) и перемешивали при 110°C в течение 16 ч в запаянной трубке. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2-иод-5-метоксипиридина (1,1 г, 4,46 ммоль, выход 47%) в виде коричневой жидкости. ГХ-МС (m/z) 235,0 $[M]^+$.

В. Этил-2,2-дифтор-2-(5-метоксипиридин-2-ил)ацетат.

К перемешиваемому раствору 2-иод-5-метоксипиридина (1 г, 4,32 ммоль) в диметилсульфоксиде (20 мл) добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (1,1 мл, 8,65 ммоль), медь (0,73 г, 11,20 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при 50°C. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(5-метоксипиридин-2-ил)ацетата (700 мг, 3,03 ммоль, 71%) в виде коричневой жидкости. ГХ-МС (m/z) 231,1.

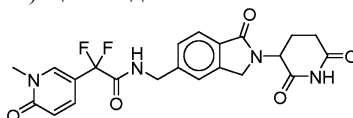
С. 2,2-Дифтор-2-(5-метоксипиридин-2-ил)уксусная кислота.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(5-метоксипиридин-2-ил)ацетата (600 мг, 2,59 ммоль) в смеси этанол:тетрагидрофуран:вода (9 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (327 мг, 7,79 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором гидросульфата калия (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(5-метоксипиридин-2-ил) уксусной кислоты (450 мг, 2,21 ммоль, выход 85%) в виде коричневого полутвердого вещества. ЭС-МС m/z 204,23 $[M+1]^+$.

Д. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(5-метоксипиридин-2-ил)ацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2,2-дифтор-2-(5-метоксипиридин-2-ил)уксусной кислоты (300 мг, 1,47 ммоль) и 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (360 мг, 1,18 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,8 мл, 2,20 ммоль) с последующим прибавлением 1-[бис-(диметиламино)метил]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний 3-оксид гексафторфосфата (670 мг, 4,41 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (70 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью 57% раствора ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%) с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(5-метоксипиридин-2-ил)ацетамида (58 мг, 0,12 ммоль, выход 8%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 459,20 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,99 (с, 1H), 9,61-9,53 (м, 1H), 8,41 (уш.д., $J=2,9$ Гц, 1H), 7,72 (дд, $J=8,3$, 11,2 Гц, 2H), 7,57 (дд, $J=2,9$, 8,8 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,45 (уш.д., $J=8,3$ Гц, 1H), 5,11 (уш. дд, $J=4,9$, 13,2 Гц, 1H), 4,53-4,27 (м, 4H), 3,89 (с, 3H) 2,98-2,85 (м, 1H), 2,69-2,56 (м, 1H), 2,44-2,31 (м, 1H), 2,06-1,95 (м, 1H).

Пример 103. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиперидин-3-ил)ацетамид



А. 6-Гидрокси-N-метокси-N-метилникотинамид.

К перемешиваемому раствору 6-гидроксиникотиновой кислоты (10 г, 45,24 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) последовательно добавляли EDC·HCl (13,01 г, 67,87 ммоль), НОВТ (10,39 г, 67,87 ммоль), N,O-диметилгидроксиламин HCl (5,29 г, 67,87 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (31,55 мл, 180,99 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×500 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель), ис-

пользуя 5% метанол:дихлорметан, с получением 6-гидрокси-N-метокси-N-метилникотинамида (8 г, 43,95 ммоль, выход 96%). ЖХ-МС (ЭС) m/z 183,0 $[M+1]^+$.

В. N-Метокси-N,1-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид.

К перемешиваемому раствору 6-гидрокси-N-метокси-N-метилникотинамида (8 г, 43,95 ммоль) в N,N-диметилформамиде добавляли метилиодид (3,01 мл, 48,35 ммоль), карбонат калия (18,19 г, 131,86 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×500 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель), используя 4% метанол:дихлорметан, с получением N-метокси-N,1-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (6 г, 30,61 ммоль, выход 69%). ЖХ-МС (ЭС) m/z 197,29 $[M+1]^+$.

С. 5-Ацетил-1-метилпиридин-2(1H)-он.

К перемешиваемому раствору N-метокси-N,1-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (6 г, 30,61 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (50 мл) добавляли метиллитий 1,6 М в диэтиловом эфире (2,67 мл), при 0°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2×500 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель), используя 7-10% метанол:дихлорметан с получением 5-ацетил-1-метилпиридин-2(1H)-она (4 г, 26,49 ммоль, выход 86%). ЭС-МС m/z 152,14 $[M+1]^+$.

Д. Этил-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-оксоацетат.

К перемешиваемому раствору 5-ацетил-1-метилпиридин-2(1H)-она (4 г, 26,49 ммоль) в пиридине (50 мл) добавляли диоксид селена (7,35 г, 66,22 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при 100°C. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (50 мл) и отфильтровывали через слой целита. К фильтрату добавляли этилхлорформиат (12 мл) при 0°C и перемешивали в течение 2 ч. К полученной реакционной смеси добавляли воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель), используя 15-20% этилацетат в петролейном эфире, с получением этил-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-оксоацетата (2 г, 9,56 ммоль, выход 36%). ЖХ-МС (ЭС) m/z 210,29 $[M+1]^+$.

Е. Этил-2,2-дифтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)ацетат.

К этил-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-оксоацетату (2 г, 9,56 ммоль) добавляли диэтиламинотрифторид серы (3,2 мл, 23,92 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)ацетата (1 г, 4,32 ммоль, 45%) в виде жидкости. ЖХ-МС (ЭС) m/z 232,33 $[M+1]^+$.

Ф. 2,2-Дифтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)уксусная кислота.

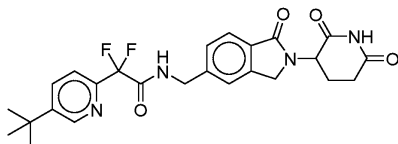
К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)ацетата (1 г, 4,32 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:метанол:вода (30 мл, 1:1:1) добавляли гидроксид лития (0,909 г, 21,64 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором соляной кислоты (10 мл), и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)уксусной кислоты (500 г, 2,46 ммоль, выход 56%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ЖХ-МС (ЭС) m/z 204,35 $[M+1]^+$.

Г. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)ацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2,2-дифтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)уксусной кислоты (196,6 мг, 0,968 ммоль) в пиридине по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,27 мл, 2,906 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. К данной реакционной смеси добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (300 мг, 0,968 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали на колонке Grace с помощью системы обращенно-фазной хроматографии Reveleris C-18, используя 40-60% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), с получением N-

((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиперидин-3-ил)ацетамида (60 мг, 0,131 ммоль, выход 13%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 459,16 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 10,98 (с, 1H), 9,58 (уш.т., $J=5,85$ Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,70 (д, $J=7,68$ Гц, 1H), 7,58-7,35 (м, 3H), 6,49 (д, $J=9,50$ Гц, 1H), 5,11 (дд, $J=13,16$, 5,12 Гц, 1H), 4,5-4,35 (м, 3H), 4,35-4,25 (д, 1H), 3,53-3,45 (с, 3H), 2,98-2,82 (м, 1H), 2,67-2,52 (м, 1H), 2,45-2,30 (м, 1H), 2,05-1,95 (м, 1H).

Пример 104. 2-(5-трет-Бутилпиперидин-2-ил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид



А. трет-Бутил 5-бромпиперидин-2-илкарбамат.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 5-бромпиперидин-2-амина (20 г, 116,30 ммоль) в дихлорметане (200 мл) добавляли триэтиламин (34 мл, 255,87 ммоль), ди-трет-бутилкарбонат (35 мл, 151,19 ммоль) с последующим прибавлением 4-диметиламинопиридина (1,4 г, 11,63 ммоль) и перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали дихлорметаном (2×200 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (200 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с 5% раствором этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента с получением трет-бутил-5-бромпиперидин-2-илкарбамата (25,0 г, 91,91 ммоль, выход 79%). ЖХ-МС (ЭС) m/z 219,08 $[M+1]^+$.

В. трет-Бутил 5-трет-бутилпиперидин-2-илкарбамат.

К охлажденному (-78°C) перемешиваемому раствору цианида меди (33 г, 367,64 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (1200 мл) медленно добавляли трет-бутилмагнийхлорид (2,0 М в тетрагидрофуране) (362 мл, 735,29 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. К данной реакционной смеси при -78°C добавляли трет-бутил-5-бромпиперидин-2-илкарбамат (25,0 г, 91,91 ммоль), перемешивали в течение 2 ч и оставили перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (200 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюентом в виде 10% раствора этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил-5-трет-бутилпиперидин-2-илкарбамата (15,0 г, 60,00 ммоль, выход 65%). ЖХ-МС (ЭС) m/z 251,48 $[M+1]^+$.

С. 2-Бром-5-трет-бутилпиперидин.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору трет-бутил-5-трет-бутилпиперидин-2-илкарбамат (13,0 г, 52,00 ммоль) в водной бромистоводородной кислоте (150 мл) медленно добавляли нитрит натрия (9,3 г, 135,2 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин. К данной реакционной смеси добавляли жидкий бром (8,0 мл, 156,00 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором гидроксида натрия и экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с элюентом в виде 5% раствора этилацетата в петролейном эфире с получением 2-бром-5-трет-бутилпиперидина (3,2 г, 15,02 ммоль, выход 29%). ЖХ-МС (ЭС) m/z 214,11 $[M+1]^+$.

Д. 5-трет-Бутил-2-иодпиперидин.

К перемешиваемому раствору 2-бром-5-трет-бутилпиперидина (3,2 г, 15,02 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при комнатной температуре добавляли иодид натрия (4,5 г, 30,04 ммоль), иодид меди (145 мг, 0,75 ммоль), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (235 мг, 1,65 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 16 ч в запаянной трубке. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 5-трет-бутил-2-иодпиперидина (3,5 г, 13,40 ммоль, выход 89%). ГХ-МС (m/z) 261,0.

Е. Этил-2-(5-трет-бутилпиперидин-2-ил)-2,2-дифторацетат.

К перемешиваемому раствору 5-трет-бутил-2-иодпиперидина (3,5 г, 13,40 ммоль) в диметилсульфоксиде (30 мл) добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (5,4 г, 26,81 ммоль) с последующим прибавлением меди (2,2 г, 34,86 ммоль) и перемешиванием при 55°C в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением этил-2-(5-трет-бутилпиперидин-2-ил)-2,2-дифторацетата (2,8 г, 10,89 ммоль, выход 81%). ЖХ-МС (ЭС) m/z 258,17 $[M+1]^+$.

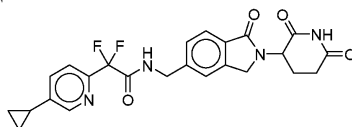
Г. 2-(5-трет-Бутилпиридин-2-ил)-2,2-дифторуксусная кислота.

К перемешиваемому раствору этил-2-(5-трет-бутилпиридин-2-ил)-2,2-дифторацетата (2,8 г, 10,89 ммоль) в смеси метанол:тетрагидрофуран:вода (15 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (1,4 г, 32,68 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и подкислили водным раствором гидросульфата калия и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали, упаривали с получением 2-(5-трет-бутилпиридин-2-ил)-2,2-дифторуксусной кислоты (2,0 г, 8,73 ммоль, выход 80%). ЖХ-МС (ЭС) m/z 230,32 $[M+1]^+$.

Г. 2-(5-трет-Бутилпиридин-2-ил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2-(5-трет-бутилпиридин-2-ил)-2,2-дифторуксусной кислоты (2,0 г, 8,73 ммоль (300 мг, 1,31 ммоль) в пиридине (5 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,4 мл, 3,87 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч, затем добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (404 мг, 1,31 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×30 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл) и сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2-(5-трет-бутилпиридин-2-ил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (75 мг, 0,15 ммоль, выход 12%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЖХ-МС (ЭС) m/z 485,17 $[M+1]^+$. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,98 (уш.с., 1H), 9,62 (уш.т., J=6, 1 Гц, 1H), 8,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,02 (дд, J=2,4, 8,3 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=2,2, 8,1 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,46 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,11 (дд, J=4,9, 13,2 Гц, 1H), 4,53-4,28 (м, 4H), 2,99-2,84 (м, 1H), 2,69-2,55 (м, 1H), 2,45-2,30 (м, 1H), 2,06-1,94 (м, 1H), 1,35 (с, 9H).

Пример 105. 2-(5-Циклопропилпиридин-2-ил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид



А. 5-Циклопропилпиридин-2-амин.

К перемешиваемому и дегазированному раствору 5-бромпиридин-2-амин (5 г, 28,90 ммоль) в смеси 10% вода:толуол (100 мл) добавляли циклопропилбороновую кислоту (3,73 г, 43,35 ммоль) с последующим прибавлением фосфата калия (12,25 г, 57,80 ммоль), трициклогексилфосфина (794 мг, 2,89 ммоль) и продолжили дегазировать на протяжении 10 мин. Затем добавляли ацетат палладия(II) (650 мг, 2,89 ммоль), дегазировали в течение дополнительных 10 мин и нагревали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и отфильтровывали через слой целита. К фильтрату добавляли холодную воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 5-циклопропилпиридин-2-амин (3,0 г, 22,39 ммоль, выход 77%). ГХ-МС (m/z) 134,1 $[M]^+$.

В. 2-Бром-5-циклопропилпиридин.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 5-циклопропилпиридин-2-амин (3,0 г, 22,39 ммоль) в 47% водной бромистоводородной кислоте (25 мл) добавляли раствор нитрита натрия (4,0 г, 58,21 ммоль) и перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. Затем к данной реакционной смеси добавляли бром (10,75 г, 67,16 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь вылили в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью комби-флэш колоночной хроматографии, используя 15-20% раствор этилацетата в петролейном эфире, с получением 2-бром-5-циклопропилпиридина (1,2 г, 6,09 ммоль, выход 27%). ГХ-МС (m/z) 197,0 $[M]^+$.

С. 5-Циклопропил-2-иодпиридин.

К перемешиваемому раствору 2-бром-5-циклопропилпиридина (1,2 г, 6,09 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) при комнатной температуре добавляли иодид натрия (1,83 г, 12,18 ммоль), иодид меди (58 мг, 0,30 ммоль), транс-N,N'-диметилдигексан-1, 2-диамин (95 мг, 0,67 ммоль) и перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 5-циклопропил-2-иодпиридина (1,2 г, 4,90 ммоль, 81%). ГХ-МС (m/z) 245,0 $[M]^+$.

Д. Этил-2-(5-циклопропилпиридин-2-ил)-2,2-дифторацетат.

К перемешиваемому раствору 5-циклопропил-2-иодпиридина (1,2 г, 4,90 ммоль) в диметилсульфоксиде (12 мл) при комнатной температуре добавляли медь (809 мг, 12,73 ммоль) и этил-2-бром-2,2-дифторацетат (1,48 г, 7,35 ммоль) и перемешивали при 55°C в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2-(5-циклопропилпиридин-2-ил)-2,2-дифторацетата (1,0 г, 4,15 ммоль, 85%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,44 (уш.с., 1H), 7,61 (уш.с., 1H), 7,43 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,42-4,30 (м, 2H), 2,04-1,91 (м, 1H), 1,40-1,24 (м, 3H), 1,12-1,09 (м, 2H), 0,84-0,77 (м, 2H).

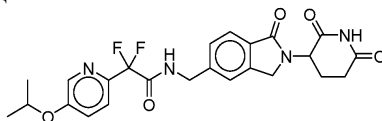
Е. 2-(5-Циклопропилпиридин-2-ил)-2,2-дифторуксусная кислота.

К перемешиваемому раствору этил-2-(5-циклопропилпиридин-2-ил)-2,2-дифторацетата (1,0 г, 4,15 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:метанол:вода (30 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (523 мг, 12,45 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали насыщенным раствором гидросульфата калия (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2-(5-циклопропилпиридин-2-ил)-2,2-дифторуксусной кислоты (500 мг, 2,35 ммоль, выход 50%). ЭС-МС m/z 214, 3 [M-1]^{-ve}.

Ф. 2-(5-Циклопропилпиридин-2-ил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2-(5-циклопропилпиридин-2-ил)-2,2-дифторуксусной кислоты (300 мг, 1,41 ммоль) в пиридине (20 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (646 мг, 4,22 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 30 мин. Затем к данной реакционной смеси добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (435 мг, 1,41 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18, используя 60-65% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), с получением 2-(5-циклопропилпиридин-2-ил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (140 мг, 0,30 ммоль, выход 21%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 469,06 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,99 (с, 1H), 9,58 (т, J=6, 1 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,71 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,66-7,60 (м, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,46 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,11 (дд, J=4,9, 13,2 Гц, 1H), 4,56-4,28 (м, 4H), 3,08-2,85 (м, 1H), 2,67-2,56 (м, 1H), 2,45-2,32 (м, 1H), 2,0-1,96 (м, 2H), 1,13-1,03 (м, 2H), 0,89-0,79 (м, 2H).

Пример 106. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(5-изопропоксипиридин-2-ил)ацетамид



А. 2-Бром-5-изопропоксипиридин.

К перемешиваемому раствору 6-бромпиридин-3-ола (2 г, 11,49 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли 2-иодпропан (1,4 мл, 13,79 ммоль), карбонат калия (4,7 г, 34,47 ммоль) и перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2-бром-5-изопропоксипиридина (1,4 г, 6,48 ммоль, 58%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЭС-МС m/z 216,20.

В. 2-Иод-5-изопропоксипиридин.

К перемешиваемому раствору 2-бром-5-изопропоксипиридина (1,4 г, 6,48 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) в запаянной трубке при комнатной температуре добавляли иодид натрия (1,9 г, 12,96 ммоль), иодид меди (61 мг, 0,32 ммоль), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (101 мг, 0,71 ммоль) и перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2-иод-5-изопропоксипиридина (1 г, 3,83 ммоль, выход 58%) в виде коричневого твердого вещества. ГХ-МС (m/z) 263,0.

С. Этил-2,2-дифтор-2-(5-изопропоксипиридин-2-ил)ацетат.

К перемешиваемому раствору 2-иод-5-изопропоксипиридина (1 г, 3,80 ммоль) в диметилсульфоксиде (10 мл) добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (1 мл, 7,60 ммоль), медь (0,6 г, 10,09 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при 50°C. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(5-изопропоксипиридин-2-ил)ацетата (500 мг, 2,30 ммоль, 60%) в виде коричневой жидкости. MS (m/z) 259,1.

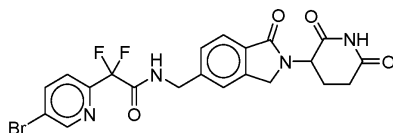
Д. 2,2-Дифтор-2-(5-изопропоксипиридин-2-ил)уксусная кислота.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2,2-дифтор-2-(5-изопропоксипиридин-2-ил)ацетата (500 мг, 2,32 ммоль) в смеси метанол:тетрагидрофуран:вода (9 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (280 мг, 6,91 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором гидросульфата калия (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(5-изопропоксипиридин-2-ил)уксусной кислоты (350 мг, 1,51 ммоль, выход 79%) в виде коричневого полутвердого вещества. ЭС-МС m/z 232,24.

Е. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(5-изопропоксипиридин-2-ил)ацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 3-(6-((метиламино)метил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорида (400 мг, 1,29 ммоль) и 2,2-дифтор-2-(5-изопропоксипиридин-2-ил)уксусной кислоты (300 мг, 1,29 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,7 мл, 3,86 ммоль) с последующим прибавлением 1-[бис-(диметиламино)метил]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиний 3-оксид гексафторфосфата (735 мг, 1,93 ммоль) и перемешиванием при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (70 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали на обращенно-фазной колонке Reveleris C-18, используя 58% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(5-изопропоксипиридин-2-ил)ацетамида (70 мг, 0,14 ммоль, выход 11%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 487,20 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,99 (с, 1H), 9,55 (уш.т., J=6, 1 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,76-7,66 (м, 2H), 7,60-7,50 (м, 2H), 7,45 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,11 (дд, J=4,8, 13,2 Гц, 1H), 4,80-4,75 (м, 1H), 4,65-4,26 (м, 4H), 3,02-2,83 (м, 1H), 2,75-2,54 (м, 1H), 2,46-2,305 (м, 1H), 2,06-1,94 (м, 1H), 1,31 (м, 6H).

Пример 107. 2-(5-Бромпиридин-2-ил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид



А. Этил-2-(5-бромпиридин-2-ил)-2,2-дифторацетат.

К перемешиваемому раствору 5-бром-2-иодпиридина (3 г, 10,56 ммоль) в диметилсульфоксиде (20 мл) добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (3,13 г, 15,84 ммоль) с последующим прибавлением порошка меди (1,74 г, 27,46 ммоль) при комнатной температуре и перемешиванием при 55°C в течение 6 ч. Реакционную смесь подщелочили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (20% этилацетат в петролейном эфире) с получением этил-2-(5-бромпиридин-2-ил)-2,2-дифторацетата (1,5 г, 5,35 ммоль, 60%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 280,2 [M+1]⁺.

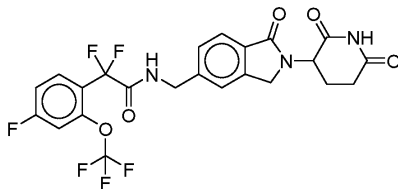
В. 2-(5-Бромпиридин-2-ил)-2,2-дифторуксусная кислота.

К перемешиваемому раствору этил-2-(5-бромпиридин-2-ил)-2,2-дифторацетата (1,5 г, 5,37 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:метанол:вода (15 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (677 мг, 16,13 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и полученный сырой продукт растворяли в воде (15 мл), промывали этилацетатом (2×10 мл). Водную фазу подкислили 1 N водным раствором соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2-(5-бромпиридин-2-ил)-2,2-дифторуксусной кислоты (900 мг, 3,57 ммоль, выход 69%) в виде полутвердого вещества. ЭС-МС m/z 252,2 [M+H]⁺.

С. 2-(5-Бромпиридин-2-ил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид.

К охлажденному раствору 2-(5-бромпиридин-2-ил)-2,2-дифторуксусной кислоты (243 мг, 0,97 ммоль) в пиридине (6 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (1,8 мл, 2,9 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Затем добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (300 мг, 0,97 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь подщелочили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (15 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18 (50-55% раствор ацетонитрила в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты) с получением 2-(5-бромпиридин-2-ил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (33 мг, 0,065 ммоль, выход 7%) в виде белого твердого вещества. ЭС-МС m/z 507,8 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,99 (с, 1H), 9,68 (т, $J=4,5$ Гц, 1H), 8,89 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,31 (дд, $J=8,4, 2,4$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,44 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,11 (дд, $J=13,2, 5,2$ Гц, 1H), 4,50 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 4,46 (д, $J=17,9$ Гц, 1H), 4,32 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 2,95-2,87 (м, 1H), 2,66-2,55 (м, 1H), 2,45-2,30 (м, 1H), 2,05-1,96 (м, 1H).

Пример 108. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-(трифторметокси)фенил)ацетамид



А. (2-Фтор-6-(трифторметокси)фенил)триметилсилан.

К охлажденному (-78°C) перемешиваемому раствору 1-фтор-3-(трифторметокси)бензола (2,0 г, 11,11 ммоль) и TMEDA (1,3 мл, 11,11 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) добавляли вторбутиллитий (1,4 М в циклогексане, 8 мл) и перемешивали в течение 2 ч. К данной реакционной смеси при -78°C добавляли триметилсилилхлорид (1,81 г, 16,66 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водным раствором хлорида аммония и экстрагировали диэтиловым эфиром (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением (2-фтор-6-(трифторметокси)фенил)триметилсилана (1,8 г, 7,14 ммоль, выход 64%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.) 7,35 (дт, $J=6,6, 8,2$ Гц, 1H), 7,05-7,00 (м, 1H), 6,92 (т, $J=8,3$ Гц, 1H), 0,41-0,33 (м, 9H).

В. (6-Фтор-3-иод-2-(трифторметокси)фенил)триметилсилан.

К охлажденному (-78°C) перемешиваемому раствору 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (897 мг, 6,34 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) медленно добавляли н-бутиллитий (2,5 М в н-гексане, 2,5 мл, 6,34 ммоль), с последующим прибавлением (2-фтор-6-(трифторметокси)фенил)триметилсилана (1,6 г, 6,34 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и перемешиванием в течение 2 ч при той же температуре. К данной реакционной смеси при -78°C добавляли иод (2,4 г, 9,52 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (10 мл) и оставили перемешиваться при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором хлорида аммония и экстрагировали диэтиловым эфиром (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением (6-фтор-3-иод-2-(трифторметокси)фенил)триметилсилана (2,0 г, 5,29 ммоль, выход 84%). ГХ-МС (m/z) 378,1.

С. Этил-2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-(трифторметокси)фенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору (6-фтор-3-иод-2-(трифторметокси)фенил)триметилсилана (2,0 г, 5,29 ммоль) в диметилсульфоксиде (30 мл) в запаянной трубке добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (2,1 г, 10,58 ммоль) с последующим прибавлением меди (874 мг, 13,76 ммоль) и перемешиванием при 55°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-(трифторметокси)фенил)ацетата (1,5 г, 4,96 ммоль, выход 94%). ГХ-МС (m/z) 302,1.

Д. 2,2-Дифтор-2-(4-фтор-2-(трифторметокси)фенил)уксусная кислота.

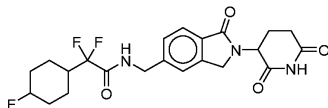
К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-(трифторметокси)фенил)ацетата (1,5 г, 4,96 ммоль) в смеси метанол:тетрагидрофуран:вода (15 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (1,4 г, 14,90 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), подкисляли водным раствором гидросульфата калия и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хло-

рида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-(трифторметокси)фенил)уксусной кислоты (1,0 г, 3,64 ммоль, выход 73%). ЖХ-МС (ЭС) m/z 273,26 [M-1].

Е. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-(трифторметокси)фенил)ацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-(трифторметокси)фенил)уксусной кислоты (300 мг, 1,09 ммоль) в пиридине (5 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,3 мл, 3,28 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. К данной реакционной смеси добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (338 мг, 1,09 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×30 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл) и сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-(трифторметокси)фенил)ацетамида (37 мг, 0,06 ммоль, выход 6%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЖХ-МС (ЭС) m/z 530,07 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.) 10,98 (с, 1H), 9,78 (уш.т., J=5,9 Гц, 1H), 7,82 (т, J=8,6 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,63 (уш.д., J=11,4 Гц, 1H), 7,51-7,38 (м, 3H), 5,11 (уш. дд, J=5,1, 13,2 Гц, 1H), 4,56-4,40 (м, 3H), 4,31 (д, J=17,6 Гц, 1H), 3,00-2,83 (м, 1H), 2,66-2,54 (м, 1H), 2,44-2,30 (м, 1H), 2,08-1,93 (м, 1H).

Пример 109. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фторциклогексил)ацетамид



А. 8-Фтор-1,4-диоксаспиро[4,5]дек-7-ен.

К перемешиваемому раствору 1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-она (12 г, 76,92 ммоль) в пиридине (120 мл) добавляли диэтиламинотрифторид серы (37 г, 230 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель, 10% раствор этилацетата в петролейном эфире) с получением 8-фтор-1,4-диоксаспиро[4,5]дек-7-ена (6,5 г, 41 ммоль, выход 54%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 158,1 [M]⁺.

В. 8-Фтор-1,4-диоксаспиро[4,5]декан.

К перемешиваемому раствору 8-фтор-1,4-диоксаспиро[4,5]дек-7-ена (1 г, 3,53 ммоль) в этилацетате (15 мл) добавляли суспензию 10% палладия-на-угле (200 мг) в этилацетате в токе азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч в атмосфере водорода. Атмосферу водорода откачали и реакционную смесь отфильтровывали через слой целита, фильтрат упаривали с получением 8-фтор-1,4-диоксаспиро[4,5]декана (500 мг, 1,3 ммоль, выход 37%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 160,1 [M]⁺.

С. 4-Фторциклогексанон.

К перемешиваемому раствору 8-фтор-1,4-диоксаспиро[4,5]декана (3,5 г, 21,87 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при 0°C добавляли 20 мл 4 N водного раствора соляной кислоты и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и подщелачили водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (30 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 4-фторциклогексанона (1,2 г, 10,34 ммоль, выход 4 8%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 116,1 [M]⁺.

Д. Этил-2,2-дифтор-2-(4-фтор-1-гидроксициклогексил)ацетат.

К перемешиваемому раствору 4-фторциклогексанон (1,6 г, 13,7 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли гептагидрат хлорида церия(III) (340 мг, 1,37 ммоль) с последующим прибавлением цинка (1,07 г, 16,55 ммоль) и этил-2-бром-2,2-дифторацетата (3,35 г, 16,55 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (30% раствор этилацетата в петролейном эфире) с получением этил-2,2-дифтор-2-(4-фтор-1-гидроксициклогексил)ацетата (1,1 г, 4,58 ммоль, выход 34%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 5,60 (с, 1H), 4,83 (дт, J=49,2, 2,7 Гц, 1H), 4,29 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,82-1,64 (м, 8H), 1,26 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Е. Этил-2,2-дифтор-2-(4-фторциклогекс-1-енил)ацетат.

К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(4-фтор-1-гидроксициклогексил)ацетата (0,75 г, 3,12 ммоль) в пиридине (22,6 мл) добавляли тионилхлорид (3,72 г, 31,25 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), подщелачили водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (15 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (5% этилацетат в петролейном эфире) с получением этил-2,2-дифтор-2-(4-фторциклогекс-1-енил)ацетата (0,3 г, 1,35 ммоль, выход 43%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 221,9 $[M]^+$.

Е. Этил-2,2-дифтор-2-(4-фторциклогексил)ацетат.

К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(4-фторциклогекс-1-енил)ацетат (200 мг, 0,9 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли суспензию 10% оксида платины (20 мг) в этилацетате в токе азота. Реакционную смесь перемешивали под давлением водорода 60 фунт/кв.дюйм (414 кПа) при комнатной температуре в течение 16 ч. Атмосферу водорода откачали и реакционную смесь отфильтровывали через слой целита, фильтровали и упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(4-фторциклогексил)ацетата (100 мг, 0,44 ммоль, выход 50%) в виде бесцветной жидкости. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 4,83 (дт, $J=49,2$, 2,7 Гц, 1H), 4,34 (к, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,16-1,98 (м, 4H), 1,70-1,57 (м, 4H), 1,51-1,41 (м, 1H), 1,26 (т, $J=6,6$ Гц, 3H).

Г. 2,2-Дифтор-2-(4-фторциклогексил)уксусная кислота.

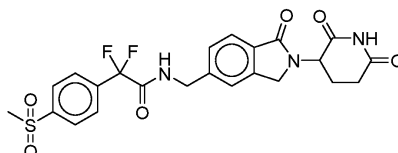
К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(4-фторциклогексил)ацетата (100 мг, 0,446 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:метанол:вода (6 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (56 мг, 1,34 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и полученное сырое вещество растворили в воде (5 мл), промывали этилацетатом (2×5 мл). Водную фазу подкислили 1 N водным раствором соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(4-фторциклогексил)уксусной кислоты (50 мг, 0,255 ммоль, выход 59%) в виде полутвердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 4,82 (дт, $J=42,2$, 6,6 Гц, 1H), 2, 18-1,20 (м, 10H).

Н. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фторциклогексил)ацетамид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 2,2-дифтор-2-(4-фторциклогексил)уксусной кислоты (190 мг, 0,97 ммоль) в пиридине (9 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (445 мг, 2,91 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Затем к реакционной смеси добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь подщелочили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18 (50-55% раствор ацетонитрила в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты) с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фторциклогексил)ацетамида (33 мг, 0,073 ммоль, выход 7%) в виде белого твердого вещества. ЭС-МС m/z 452,15 $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,98 (с, 1H), 9,56 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,41 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,11 (дд, $J=13,2$, 5,4 Гц, 1H), 4,84 (д, $J=48,6$ Гц, 1H), 4,45 (д, $J=17,1$ Гц, 1H), 4,44 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 4,31 (д, $J=17,4$ Гц, 1H), 2,96-2,72 (м, 1H), 2,62-2,51 (м, 1H), 2,40-2,21 (м, 2H), 2,07-1,90 (м, 4H), 1,62-1,41 (м, 6H).

Пример 110. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид



А. 1-Иод-4-(метилсульфонил)бензол.

К перемешиваемому раствору 1-бром-4-(метилсульфонил)бензола (2 г, 8,506 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли иодид натрия (2,55 г, 17,01 ммоль), иодид меди (80 мг, 0,42 ммоль), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (133 мг, 0,93 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 110°C в течение 16 ч в запаянной трубке. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 1-иод-3-(метилсульфонил)бензола (1,8 г, 6,38 ммоль, выход 75%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС (ЭС) m/z 283,16 $[M+H]^+$.

В. Этил-2,2-дифтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору 1-иод-4-(метилсульфонил)бензола (500 мг, 1,77 ммоль) в диметилсульфоксиде (5 мл) добавляли этил-2-иод-2,2-дифторацетат (0,32 мл, 2,313 ммоль), медь (107 мг, 1,68 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью силикагеля (100-200 меш, 20% раствор этилацетата в гексане) с получением этил-2,2-дифтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетата (250 мг, 0,899 ммоль, 50%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 279,26 $[M+1]^+$.

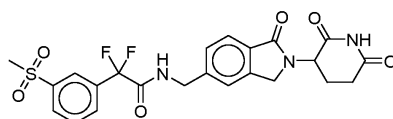
С. 2,2-Дифтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)уксусная кислота.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетата (250 мг, 0,899 ммоль) в метанол:тетрагидрофуран:вода (6 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (75 мг, 0,798 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором гидросульфата калия (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)уксусной кислоты (180 мг, 0,72 ммоль, выход 80%) в виде клейкого твердого вещества. ЭС-МС m/z 249,26 $[M-1]^+$.

Д. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2,2-дифтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)уксусной кислоты (194 мг, 0,776 ммоль) в пиридине (10 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,18 мл, 1,94 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 30 мин. К указанному раствору добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (200 мг, 0,64 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на колонке Grace, используя в качестве элюента 52% ACN в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты, с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамида (70 мг, 0,138 ммоль, выход 21%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 506,06 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,98 (с, 1H), 9,78 (уш.т., J=6, 1 Гц, 1H), 8,11 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,88 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,69 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,42-7,34 (м, 2H), 5,10 (дд, J=4,9, 13,2 Гц, 1H), 4,53-4,37 (м, 3H), 4,28 (д, J=17,2 Гц, 1H), 3,29 (с, 3H), 2,98-2,87 (м, 1H), 2,68-2,55 (м, 1H), 2,46-2,31 (м, 1H), 2,06-1,94 (м, 1H).

Пример 111. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(метилсульфонил)фенил)ацетамид



А. 1-Иод-3-(метилсульфонил)бензол.

К перемешиваемому раствору 1-бром-3-(метилсульфонил)бензола (1 г, 4,25 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) при комнатной температуре добавляли иодид натрия (1,92 г, 12,76 ммоль), иодид меди (81 мг, 0,425 ммоль), транс-N,N'-диметициклогексан-1,2-диамин (90 мг, 0,63 ммоль) и перемешивали при 110°C в течение 16 ч в запаянной трубке. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 1-иод-3-(метилсульфонил)бензола (900 г, 3,19 ммоль, выход 75%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС) m/z 282,85 $[M+H]^+$.

В. Этил-2,2-дифтор-2-(3-(метилсульфонил)фенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору 1-иод-3-(метилсульфонил)бензола (900 мг, 3,19 ммоль) в диметилсульфоксиде (15 мл) добавляли этил-2-иод-2,2-дифторацетат (0,56 мл, 4,147 ммоль), медь (527 мг, 8,29 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью силикагеля (100-200 меш, 12% раствор этилацетата в гексане) с получением этил-2,2-дифтор-2-(3-(метилсульфонил)фенил)ацетата (850 мг, 3,05 ммоль, 95%) в виде белого вещества с металлическим от-

тенком. ЭС-МС m/z 320,32 $[M+1]^+$ (ACN (+41) аддукт).

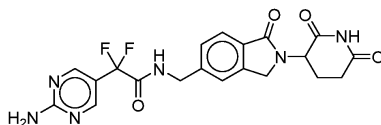
С. 2,2-Дифтор-2-(3-(метилсульфонил)фенил)уксусная кислота.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(3-(метилсульфонил)фенил)ацетата (800 мг, 2,87 ммоль) в метанол:тетрагидрофуран:вода (10 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (361 мг, 8,61 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором гидросульфата калия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(3-(метилсульфонил)фенил)уксусной кислоты (650 мг, 1,74 ммоль, выход 70%) в виде клейкого твердого вещества. ЭС-МС m/z 251,07 $[M+1]^+$.

Д. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(метилсульфонил)фенил)ацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2,2-дифтор-2-(3-(метилсульфонил)фенил)уксусной кислоты (291 мг, 1,16 ммоль) в пиридине (10 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,27 мл, 2,91 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 30 мин. Затем к данной реакционной смеси добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (300 мг, 0,97 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на колонке Grace, используя в качестве элюента 52% раствор ACN-0,1% муравьиной кислоты в воде, с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(метилсульфонил)фенил)ацетамид (72 мг, 0,142 ммоль, выход 15%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 506,01 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 10,98 (с, 1H) 9,80 (уш.т., $J=5,85$ Гц, 1H), 8,12-8,09 (м, 2H), 7,96 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,90-7,80 (м, 1H), 7,67 (д, $J=7,68$ Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,36 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,10 (дд, $J=13,16, 5,12$ Гц, 1H), 4,54-4,20 (м, 4H), 3,30 (д, $J=8,04$ Гц, 3H), 3,01-2,79 (м, 1H), 2,67-2,55 (м, 1H), 2,47-2,30 (м, 1H), 2,06-1,92 (м, 1H).

Пример 112. 2-(2-Аминопиримидин-5-ил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид



А. Этил-2-(2-аминопиримидин-5-ил)-2,2-дифторацетат.

Перемешиваемый раствор 5-иодпиримидин-2-амин (1 г, 4,52 ммоль) в диметилсульфоксиде (20 мл) ввели в реакцию с этил-2-бром-2,2-дифторацетатом (1,1 мл, 9,04 ммоль), медью (0,75 г, 11,76 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при 50°C. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл) и сушили над сульфатом натрия и упаривали для получения этил-2-(2-аминопиримидин-5-ил)-2,2-дифторацетата (600 мг, 2,76 ммоль, 61%) в виде коричневой жидкости. ГХ-МС (m/z) 217,1.

В. 2-(2-Аминопиримидин-5-ил)-2,2-дифторуксусная кислота.

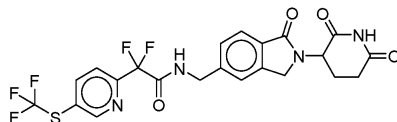
К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору этил-2-(2-аминопиримидин-5-ил)-2,2-дифторацетата (500 мг, 2,30 ммоль) в этанол:тетрагидрофуран:вода (12 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (290 мг, 6,91 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором гидросульфата калия (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2-(2-аминопиримидин-5-ил)-2,2-дифторуксусной кислоты (300 мг, 1,58 ммоль, выход 69%) в виде коричневого полутвердого вещества. ЭС-МС m/z 190,22 $[M+1]^+$.

С. 2-(2-Аминопиримидин-5-ил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2-(2-аминопиримидин-5-ил)-2,2-дифторуксусной кислоты (800 мг, 4,23 ммоль) и 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорида (915 мг, 2,96 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,3 мл, 12,69 ммоль) с последующим прибавлением 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфата (2,4 г, 6,34 ммоль) и перемешиванием при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (70 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл) и объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали, сушили в вакууме. Продукт очищали на обращенно-фазной колонке Reveleris C-18, используя 40% рас-

твор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), с получением 2-(2-аминопиримидин-5-ил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (45 мг, 1,01 ммоль, выход 15%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 445,44 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,96 (с, 1H), 9,59 (уш.т., $J=5,8$ Гц, 1H), 8,36 (с, 2H), 7,67 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,37 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,26 (с, 2H), 5,10 (дд, $J=5,2, 13,4$ Гц, 1H), 4,65-4,24 (м, 4H), 3,02-2,83 (м, 1H), 2,67-2,54 (м, 1H), 2,46-2,30 (м, 1H), 2,01-1,95 (м, 1H).

Пример 113. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(5-(трифторметилтио)пиридин-2-ил)ацетамид



А. трет-Бутил-6-бромпиридин-3-илкарбамат.

К перемешиваемому раствору 6-бромпиридин-3-амина (7 г, 40,46 ммоль) в дихлорметане (70 мл) добавляли ди-трет-бутилкарбонат (10,58 мл, 48,55 ммоль) с последующим прибавлением 4-диметиламинопиридина (0,99 г, 8,09 ммоль), триэтиламина (0,99 г, 8,09 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (5% этилацетата/петролейный эфир) с получением трет-бутил-6-бромпиридин-3-илкарбамата (6 г, 22,05 ммоль, выход 54%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 273,22 $[M+1]^+$.

В. Этил-2-(5-(трет-бутоксикарбониламино)пиридин-2-ил)-2,2-дифторацетат.

К перемешиваемому раствору трет-бутил-6-бромпиридин-3-илкарбамата (6 г, 16,08 ммоль) в диметилсульфоксиде (40 мл) добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (4,89 мл, 24,12 ммоль) с последующим прибавлением порошка меди (2,65 г, 41,73 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 60°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и отфильтровывали через слой целита. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (3×50 мл) и объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (5% этилацетата/петролейный эфир) с получением этил-2-(5-(трет-бутоксикарбониламино)пиридин-2-ил)-2,2-дифторацетата (4 г, 12,65 ммоль, выход 57%) в виде бесцветной жидкости. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,42 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,16 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,67 (уш.с., 1H), 4,36 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,53 (с, 9H), 1,32 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

С. Этил-2,2-дифтор-2-(5-тиоцианато-пиридин-2-ил)ацетат.

Перемешиваемый раствор этил-2-(5-(трет-бутоксикарбониламино)пиридин-2-ил)-2,2-дифторацетата (4 г, 12,65 ммоль) в 6 N HCl (80 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем к реакционной смеси добавляли нитрит натрия (0,87 г, 12,65 ммоль) с последующим прибавлением тиоцианата меди(I) (0,77 г, 6,32 ммоль), тиоцианата калия (0,99 г, 8,09 ммоль) при -5°C и перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь вылили в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (5% этилацетата/ петролейный эфир) с получением этил-2,2-дифтор-2-(5-тиоцианато-пиридин-2-ил)ацетата (0,7 г, 2,71 ммоль, выход 21%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 259,23 $[M+1]^+$.

Д. Этил-2,2-дифтор-2-(5-(трифторметилтио)пиридин-2-ил)ацетат.

К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(5-тиоцианато-пиридин-2-ил)ацетата (700 мг, 2,71 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли трифторметилтриметилсилан (770 мг, 5,42 ммоль) с последующим прибавлением фторида тетра-н-бутиламмония (1,08 мл, 1,08 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (100-200 силикагель, 2% этилацетата/петролейный эфир) с получением этил-2,2-дифтор-2-(5-(трифторметилтио)пиридин-2-ил)ацетата (170 мг, 0,56 ммоль, выход 21%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 302,27 $[M+1]^+$.

Е. 2,2-Дифтор-2-(5-(трифторметилтио)пиридин-2-ил)уксусная кислота.

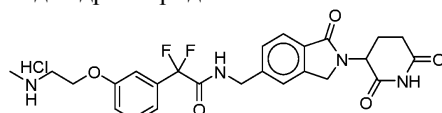
К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(5-(трифторметилтио)пиридин-2-ил)ацетата (170 мг, 0,56 ммоль) в тетрагидрофуран:этанол:вода (5 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (71 мг, 1,69 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Летучие вещества удаляли

при пониженном давлении и полученное сырое вещество растворили в воде (5 мл), и промывали этилацетатом (2×4 мл). Водную фазу подкислили водным раствором гидросульфата калия и экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(5-(трифторметилтио)пиридин-2-ил)уксусной кислоты (140 мг, 0,51 ммоль, выход 91%) в виде полутвердого вещества. ЭС-МС m/z 274,18 $[M+1]^+$.

Г. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(5-(трифторметилтио)пиридин-2-ил)ацетамид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 2,2-дифтор-2-(5-(трифторметилтио)пиридин-2-ил)уксусной кислоты (220 мг, 0,81 ммоль) в пиридине (5 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (371 мг, 2,42 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Затем к реакционной смеси добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (250 мг, 0,81 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18 (50-55% раствор ацетонитрила/0,1% водный раствор муравьиной кислоты) с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(5-(трифторметилтио)пиридин-2-ил)ацетамида (45 мг, 0,08 ммоль, выход 10%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 529,03 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 10,99 (с, 1H), 9,77 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,44 (дд, $J=7,8, 0,8$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,44 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,11 (дд, $J=12,9, 5,1$ Гц, 1H), 4,51 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 4,46 (д, $J=17,9$ Гц, 1H), 4,31 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 2,92-2,88 (м, 1H), 2,63-2,57 (м, 1H), 2,41-2,36 (м, 1H), 2,02-2,00 (м, 1H).

Пример 114. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(2-(метиламино)этоксифенил)ацетамид гидрохлорид



А. Этил-2-(3-(2-(трет-бутоксикарбонил(метил)амино)этоксифенил)-2,2-дифторацетат.

К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(3-гидроксифенил)ацетата (2 г, 9,25 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли трет-бутил-2-гидроксиэтил(метил)карбамат (2,43 г, 13,88 ммоль), N,N-диизопропилазодикарбоксилат (1,87 г, 9,25 ммоль) с последующим прибавлением трифенилфосфина (2,4 г, 9,25 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 50-55°C в течение 16 ч. Реакционную массу непосредственно упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200), 30% этилацетат-гексан в качестве элюента, с получением этил-2-(3-(2-(трет-бутоксикарбонил(метил)амино)этоксифенил)-2,2-дифторацетата (1 г, 4,0 ммоль, выход 29%) в виде коричневого жидкости. ЭС-МС m/z 274,2 $[M-100]^+$.

В. 2-(3-(2-(трет-Бутоксикарбонил(метил)амино)этоксифенил)-2,2-дифторуксусная кислота.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору этил-2-(3-(2-(трет-бутоксикарбонил(метил)амино)этоксифенил)-2,2-дифторацетата (1,0 г, 2,67 ммоль) в метанол/тетрагидрофуран/вода (15 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (224,5 мг, 5,64 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором гидросульфата калия (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали для получения этил-2-(3-(2-(трет-бутоксикарбонил(метил)амино)этоксифенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (600 мг, 1,73 ммоль, выход 65%) в виде коричневого полутвердого вещества. ЭС-МС m/z 343,8 $[M-1]^+$.

С. трет-Бутил-2-(3-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метиламино)-1,1-дифтор-2-оксоэтил)фенокс)этил(метил)карбамат.

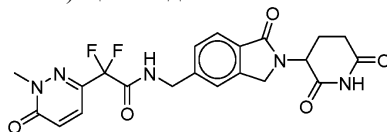
К раствору этил-2-(3-(2-(трет-бутоксикарбонил(метил)амино)этоксифенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (447,8 мг, 1,44 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (500 мг, 1,44 ммоль), последовательно добавляли диизопропилэтиламин (561,8 мг, 4,34 ммоль) и 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксид гексафторфосфат (825,9 г, 2,17 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь оставили при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь вылили в ледяную воду (40 мл) с наблюдением образования белого твердого вещества с металлическим оттенком. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной хроматографии Reveleris C-18, используя 45-50% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), для получения трет-бутил-2-(3-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метиламино)-1,1-дифтор-2-оксоэтил)фе-

нокси)этил(метил)карбамата (200 мг, 0,33 ммоль, выход 20%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 501 $[M-100]^+$ (De Boc mass).

D. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(2-(метиламино)этоксифенил)ацетамид гидрохлорид.

К трет-бутил-2-(3-(2-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метиламино)-1,1-дифтор-2-оксоэтил)фенокси)этил(метил)карбамату (160 мг, 0,26 ммоль) добавляли 4 М соляную кислоту в диоксане (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Раствор выпарили при пониженном давлении и промывали диэтиловым эфиром с получением 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорида (60 мг, 0,11 ммоль, выход 42%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 501,59 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 10,99 (с, 1H), 9,87-9,58 (м, 1H), 8,98 (уш.с., 2H), 7,68 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,53-7,46 (м, 1H), 7,44-7,40 (м, 1H), 7,39-7,34 (м, 1H), 7,46-7,32 (м, 1H), 7,24-7,16 (м, 3H), 5,11 (дд, $J=5,1, 13,5$ Гц, 1H), 4,48-4,39 (м, 3H), 4,33-4,24 (м, 3H), 3,40-3,25 (м, 2H), 2,97-2,85 (м, 1H), 2,67-2,55 (м, 4H), 2,39 (дк, $J=4,4, 13,2$ Гц, 4H), 2,05-1,94 (м, 1H).

Пример 115. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)ацетамид



A. 1-трет-Бутил-3-этил-2-(6-хлорпиридазин-3-ил)малонат.

1-трет-Бутил-этилмалонат (26,6 мл, 140,54 ммоль) по каплям прибавляли к суспензии гидрида натрия (12,9 г, 324,32 ммоль) в диоксане при 10°C. Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 1 ч и затем оставили нагреваться до комнатной температуры. Затем к реакционной смеси при 25°C по порциям добавляли 3,6-дихлорпиридазин (20 г, 135,13 ммоль) и кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (500 мл) экстрагировали этилацетатом (5×500 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель), используя 6% ЕтоАс:гексен, с получением 1-трет-бутил-3-этил-2-(6-хлорпиридазин-3-ил)малоната (16 г, 53,33 ммоль, выход 39%). ЖХ-МС (ЭС) m/z 301,31 $[M+1]^+$.

B. 1-трет-Бутил-3-этил-2-(6-хлорпиридазин-3-ил)-2-фтормалонат.

К раствору 1-трет-бутил-3-этил-2-(6-хлорпиридазин-3-ил)малоната (16 г, 53,33 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл) добавляли гидрид натрия (2,31 г, 58,133 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 15 мин. По каплям прибавляли при 0°C непрозрачный раствор SelectFluor (20,5 г, 58,13 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (40 мл) в течение 20 мин и затем реакционную смесь оставили перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором хлорида аммония (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (5×500 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель), используя 5% ЕтоАс:Гексене, с получением 1-трет-бутил-3-этил-2-(6-хлорпиридазин-3-ил)-2-фтормалоната (11 г, 34,59 ммоль, выход 64%). ЖХ-МС (ЭС) m/z 219,27 $[M+1]^+$.

C. Этил-2-(6-хлорпиридазин-3-ил)-2-фторацетат.

Раствор 1-трет-бутил-3-этил-2-(6-хлорпиридазин-3-ил)-2-фтормалоната (11 г, 34,54 ммоль) в смеси трифторуксусная кислота:дихлорметан (1:1, 60 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч и затем упаривали досуха на роторном испарителе. Полученный остаток растворили в этилацетате (100 мл), промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия и затем упаривали досуха с получением этил-2-(6-хлорпиридазин-3-ил)-2-фторацетата (6 г, 27,52 ммоль выход 79%), ЖХ-МС (ЭС) m/z 219,06 $[M+1]^+$. Материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

D. Этил-2-фтор-2-(6-гидроксипиридазин-3-ил)ацетат.

К перемешиваемому раствору этил-2-(6-хлорпиридазин-3-ил)-2-фторацетата (6 г, 27,52 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл) добавляли ацетат натрия (22,56 г, 275,52 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при 100°C. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (500 мл) экстрагировали этилацетатом (5×500 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель), используя 30% раствор этилацетата в гексане, с получением этил-2-фтор-2-(6-гидроксипиридазин-3-ил)ацетата (4 г, 20,00 ммоль, выход 72%). ЖХ-МС (ЭС) m/z 201,22 $[M+1]^+$.

Е. Этил-2-фтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)ацетат.

К перемешиваемому раствору этил-2-фтор-2-(6-гидроксипиридазин-3-ил)ацетата (4 г, 20,00 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли метилиодид (1,86 мл, 30,00 ммоль), карбонат калия (8,28 г, 60,00 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель), используя 40% раствор этилацетата в гексане, с получением этил-2-фтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)ацетата (3 г, 14,01 ммоль, выход 70%). ЖХ-МС (ЭС) m/z 215,66 $[M+1]^+$.

Е. Этил-2,2-дифтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)ацетат.

К раствору этил-2-фтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)ацетата (3 г, 14,01 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (30 мл) при -78°C по каплям добавляли литий гексаметилдисилазид (14 мл, 16,82 ммоль) и перемешивали в течение 15 минут. К настоящему раствору в течение 10 мин по каплям прибавляли суспензию SelectFluor (5,9 г, 16,8 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (10 мл). По окончании прибавления реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл) и органические фракции отогнали. Полученный остаток разбавляли ледяной водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (5×500 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы колоночной хроматографии Combi-Flash (100-200 силикагель), используя 42% раствор этилацетата в гексане, с получением этил-2,2-дифтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)ацетата (1,2 г, 5,17 ммоль, выход 36%). ЖХ-МС (ЭС) m/z 233,33 $[M+1]^+$.

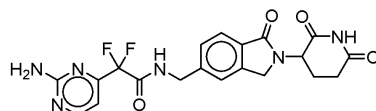
Г. 2,2-Дифтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)уксусная кислота.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)ацетата (1,2 г, 5,17 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:метанол:вода (30 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (1,08 г, 25,86 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)уксусной кислоты (700 мг, 3,43 ммоль, выход 66%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЖХ-МС (ЭС) m/z 205,31 $[M+1]^+$.

Н. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)ацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2,2-дифтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)уксусной кислоты (197,6 мг, 0,968 ммоль) в пиридине по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,27 мл, 2,906 ммоль) и перемешивали при $0-5^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч. К данной реакционной смеси добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (300 мг, 0,968 ммоль) и продолжили перемешивание при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18, используя 40-60% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)ацетамида (70 мг, 0,152 ммоль, выход 15%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 460,52 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 10,98 (с, 1H), 9,68 (уш.т., J=5,8 Гц, 1H), 7,79-7,69 (м, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,45 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,12 (д, J=9,5 Гц, 1H), 5,11 (дд, J=4,9, 13,3 Гц, 1H), 4,58-4,27 (м, 4H), 3,66 (с, 3H), 2,99-2,83 (м, 1H), 2,67-2,56 (м, 1H), 2,45-2,29 (м, 1H), 2,08-1,93 (м, 1H).

Пример 116. 2-(2-Аминопиримидин-4-ил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид



А. 4-Иодпиримидин-2-амин.

К охлажденному на ледяной бане раствору 4-хлорпиримидин-2-амин (5 г, 38,5 ммоль) в иодистоводородной кислоте (100 мл) добавляли иодид натрия (17,2 г, 115,7 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь осторожно гасили при 0°C водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (3×150 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (150 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (150 мл), сушили над суль-

фатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 4-иодпиримидин-2-амин (1,55 г, 7,01 ммоль, выход 18%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 222 $[M+H]^+$.

В. Этил-2-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,2-дифторацетат.

К перемешиваемому раствору 4-иодпиримидин-2-амин (5 г, 22,60 ммоль) в диметилсульфоксиде (10 мл) добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (4,53 мл, 33,92 ммоль) с последующим прибавлением порошка меди (3,7 г, 58,75 ммоль) и перемешиванием при 50°C в течение 4 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,2-дифторацетата (1,4 мг, 6,45 ммоль, 28%) в виде коричневой жидкости. ЭС-МС m/z 218 $[M+H]^+$.

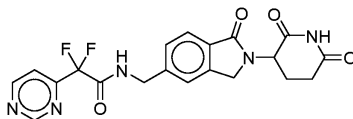
С. 2-(2-Аминопиримидин-4-ил)-2,2-дифторуксусная кислота.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору этил-2-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,2-дифторацетата (700 мг, 3,22 ммоль) в тетрагидрофуране добавляли 1 N соляную кислоту и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь упаривали и полученный остаток подвергли совместной дистилляции с толуолом с получением 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,2-дифторуксусной кислоты (550 мг, 2,91 ммоль, выход 82%) в виде белого твердого вещества. ЭС-МС m/z 188 $[M-H]^+$.

Д. 2-(2-Аминопиримидин-4-ил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид.

К охлажденному (0°C) раствору 3-(6-((метиламино)метил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион-гидрохлорида (683 мг, 2,21 ммоль) и 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-2,2-дифторуксусной кислоты (500 мг, 2,21 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (15 мл, 6,63 ммоль) с последующим прибавлением 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфата (1 г, 2,65 ммоль) и перемешиванием при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (70 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали на обращенно-фазной колонке Reveleris C-18, используя 58% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), с получением 2-(2-аминопиримидин-4-ил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (52 мг, 11,6 ммоль, выход 5%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 445,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,99 (с, 1H), 9,57 (г, J=6,0 Гц, 1H), 8,46 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,60 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,86 (д, J=4,8 Гц, 1H), 5,11 (дд, J=13,2, 4,8 Гц, 1H), 4,48 (д, J=5,2 Гц, 2H), 4,46 (д, J=16,9 Гц, 1H), 4,31 (д, J=17,2 Гц, 1H), 2,93-2,89 (м, 1H), 2,67-2,58 (м, 1H), 2,40-2,33 (м, 1H), 2,01-1,98 (м, 1H).

Пример 117. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(пиримидин-4-ил)ацетамид



А. Этил-2,2-дифтор-2-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)ацетат.

К перемешиваемому раствору 4-хлор-2-(метилтио)пиримидина (5 г, 21,55 ммоль) в диметилсульфоксиде (50 мл) добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (8 мл, 62,2 ммоль) с последующим прибавлением порошка меди (5,93 г, 93,4 ммоль) при комнатной температуре и перемешиванием в течение 6 ч. Реакционную смесь подщелочили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (40 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и растворитель выпарили и полученное сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя 20% этилацетат в петролейном эфире с получением этил-2,2-дифтор-2-(3-формилфенил)ацетата (3 г, 12,00 ммоль, 38%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 249,66 $[M+1]^+$.

В. Этил-2,2-дифтор-2-(пиримидин-4-ил)ацетат.

Этил-2,2-дифтор-2-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)ацетат (2,8 г, 11,29 ммоль) в тетрагидрофуране добавляли к триметилсилану (5,3 мл) при 0°C и добавили 10% Pd/C (622 мг), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через слой целита. Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (100-200 силикагель, 10% этилацетат в петролейном эфире) с получением этил-2,2-дифтор-2-(пиримидин-4-ил)ацетата (800 мг, 3,96 ммоль, выход 36%) в виде бесцветной жидкости ЭС-МС m/z 203,65 $[M+1]^+$.

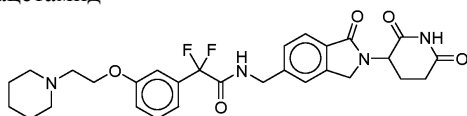
С. 2,2-Дифтор-2-(пиримидин-4-ил)уксусная кислота.

К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(пиримидин-4-ил)ацетата (1 г, 4,95 ммоль) в тетрагидрофуран:этанол:вода (15 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (624 мг, 14,85 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и полученное сырое вещество растворяли в воде (15 мл) и промывали этилацетатом (2×10 мл). Водную фазу подкислили 1 N раствором соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(пиримидин-4-ил)уксусной кислоты (800 мг, 4,59 ммоль, выход 92%) в виде полутвердого вещества. ЭС-МС m/z 175 $[M+1]^+$.

Д. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(пиримидин-4-ил)ацетамид.

К охлажденному на ледяной бане раствору 2,2-дифтор-2-(пиримидин-4-ил)уксусной кислоты (203 мг, 1,16 ммоль) в пиридине (10 мл) по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,27 мл, 2,91 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч, затем добавляли 3-(6-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (300 мг, 0,97 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (15 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18 (50-55% раствор ацетонитрила в 0,1% водном растворе муравьиной кислоты), с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(пиримидин-4-ил)ацетамида (55 мг, 0,12 ммоль, выход 12%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 430,47 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,99 (с, 1H), 9,81 (т, J=6,0 Гц, 1H), 9,41 (с, 1H), 9,12 (д, J=5,1 Гц, 1H) 7,95 (дд, J=5,1, 1,5 Гц, 1H) 7,71 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,44 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,11 (дд, J=13,2, 5,1 Гц, 1H), 4,51 (д, J=6,3 Гц, 2H), 4,47 (д, J=17,6 Гц, 1H), 4,32 (д, J=17,4 Гц, 1H) 2,96-2,88 (м, 1H), 2,63-2,57 (м, 1H), 2,43-2,38 (м, 1H), 2,07-1,98 (м, 1H).

Пример 118. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)фенил)ацетамид



А. Метил-2,2-дифтор-2-(3-гидроксифенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(3-(метокси)фенил)ацетата (13,0 г, 49,98 ммоль) в дихлорметане (130 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (65 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили водой (200 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×200 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением метил-2,2-дифтор-2-(3-гидроксифенил)ацетата (8,0 г, 37,03 ммоль, выход 74%). ГХ-МС (m/z) 216,1.

В. 1-(2-Хлорэтил)пиперидин.

К перемешиваемому раствору 2-(пиперидин-1-ил)этанола (4,0 г, 30,95 ммоль) в дихлорметане (40 мл) добавляли тионилхлорид (7,0 мл, 92,87) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 1-(2-хлорэтил)пиперидина (1,8 г, 12,24 ммоль, выход 40%). ГХ-МС (m/z) 147,1.

С. Этил-2,2-дифтор-2-(3-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)фенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору метил-2,2-дифтор-2-(3-гидроксифенил)ацетата (1,0 г, 4,62 ммоль) в ацетоне (15 мл) добавляли 1-(2-хлорэтил)пиперидин (885 мг, 6,01 ммоль), карбонат калия (1,9 г, 13,88 ммоль) и перемешивали при 55°C в течение 4 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через слой целита и промывали этилацетатом (3×50 мл). Фильтрат сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(3-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)фенил)ацетата (1,4 г, 4,28 ммоль, выход 93%). ЖХ-МС (ЭС) m/z 328,0.

Д. 2,2-Дифтор-2-(3-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)фенил)уксусная кислота.

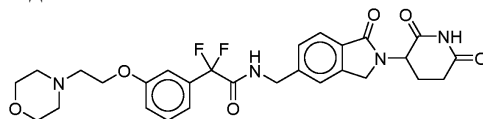
К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(3-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)фенил)ацетата (1,4 г, 4,28 ммоль) в смеси метанол-тетрагидрофуран-вода (20 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (539 мг, 12,84 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором гидросульфата калия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и

упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(3-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)фенил)уксусной кислоты (700 мг, 2,34 ммоль, выход 55%). ЖХ-МС (ЭС) m/z 300,0.

Е. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)фенил)ацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2,2-дифтор-2-(3-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)фенил)уксусной кислоты (300 мг, 1,00 ммоль) и 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорида (310 мг, 1,00 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (389 мг, 3,01 ммоль) с последующим прибавлением 1-[бис-(диметиламино)метил]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиний 3-оксид гексафторфосфата (572 мг, 1,50 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия, упаривали и сушили в вакууме. Продукт очищали на обращенно-фазной колонке Reveleris C-18, используя 40% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)фенил)ацетамида (56 мг, 0,09 ммоль, выход 9%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ЖХ-МС (ЭС) m/z 555,23 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ (м.д.) 10,99 (с, 1H), 9,66 (уш.т., J=5,9 Гц, 1H), 9,47 (уш.с., 1H), 7,68 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,51 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,36 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,27-7,2 (м, 3H), 5,11 (уш. дд, J=5,1, 13,2 Гц, 1H), 4,56-4,21 (м, 6H), 3,61-3,45 (м, 4H), 3,10-2,83 (м, 3H), 2,68-2,55 (м, 1H), 2,44-2,30 (м, 1H), 2,08-1,91 (м, 1H), 1,90-1,60 (м, 5H), 1,50-1,30 (м, 1H).

Пример 119. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(2-морфолиноэтокси)фенил)ацетамид



А. Этил-2,2-дифтор-2-(3-(2-морфолиноэтокси)фенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору метил-2,2-дифтор-2-(3-гидроксифенил)ацетата (2,0 г, 9,25 ммоль) в ацетоне (25 мл) добавляли 4-(2-хлорэтил)морфолин гидрохлорид (2,23 г, 12,03 ммоль), карбонат калия (3,83 г, 27,77 ммоль) и перемешивали при 55°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(3-(2-морфолиноэтокси)фенил)ацетата (1,5 г, 4,55 ммоль, выход 49%) в виде коричневой жидкости. ЖХ-МС (ЭС) m/z 330,0 $[M+1]^+$.

В. 2,2-Дифтор-2-(3-(2-морфолиноэтокси)фенил)уксусная кислота.

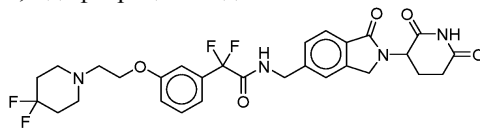
К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(3-(2-морфолиноэтокси)фенил)ацетата (1,5 г, 4,55 ммоль) в смеси метанол:тетрагидрофуран:вода (20 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (382 мг, 9,11 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток нейтрализовывали 10% водным раствором гидросульфата калия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(3-(морфолиноэтокси)фенил)уксусной кислоты (600 мг, 1,99 ммоль, выход 44%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС) m/z 302,0 $[M+1]^+$.

С. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(2-морфолиноэтокси)фенил)ацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2,2-дифтор-2-(3-(морфолиноэтокси)фенил)уксусной кислоты (513 мг, 1,66 ммоль) и 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорида (500 мг, 1,66 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (643 мг, 4,98 ммоль) с последующим прибавлением 1-[бис-(диметиламино)метил]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиний 3-оксид гексафторфосфата (946,4 мг, 2,49 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия, упаривали и сушили в вакууме. Продукт очищали на обращенно-фазной колонке Reveleris C-18, используя 40% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(морфолиноэтокси)фенил)ацетамида гидрохлоридной соли (40 мг, 0,07 ммоль, выход 4,4%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ЖХ-МС (ЭС) m/z 557,2 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ (м.д.) 10,99 (с, 1H), 10,17 (уш.с., 1H), 9,66 (уш.т., J=6,1 Гц, 1H), 7,68 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,51 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,36 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,25-7,15 (м, 3H), 5,11 (дд, J=4,9, 13,2 Гц, 1H), 4,48-4,37 (м, 5H), 4,28 (д, J=17,2 Гц, 1H), 3,98 (уш.д., J=12,2 Гц, 2H), 3,73 (уш.т., J=11,7 Гц, 2H), 3,64-3,49 (м, 5H), 3,48-3,22 (м, 2H), 2,98-2,84 (м, 1H), 2,68-2,56 (м, 1H),

2,45-2,31 (м, 1H), 2,05-1,95 (м, 1H).

Пример 120. 2-(3-(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)этокси)фенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид



А. Этил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)ацетат.

К перемешиваемому раствору 4,4-дифторпиперидин-гидрохлорида (2 г, 12,048 ммоль) в тетрагидрофуране (45 мл) добавляли этил-2-бромацетат (2,83 г, 18,07 ммоль), триэтиламин (6,51 мл, 48,19 ммоль) с последующим прибавлением иодида тетрабутиламмония (2,2 г, 6,024 ммоль) при комнатной температуре и оставили перемешиваться при той же температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)ацетата (1,5 г, 7,2 ммоль, выход 60%) в виде бесцветной жидкости. ГХ-МС (ЭС) m/z 207 $[M]^+$.

В. 2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)этанол.

К перемешиваемому раствору этил-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)ацетата (2 г, 9,66 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли литий алюминийгидрид (9,6 мл, 19,32 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь охладили до 0°C и гасили целит/гсульфат натрия-гидратом (4:1) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Белую суспензию отфильтровывали через слой целита и основательно промывали дихлорметаном (60 мл). Фильтрат сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этанола (1 г, 6,06 ммоль, выход 62%) в виде бесцветной жидкости. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 4,45 (уш.с., 1H), 3,50 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,54-2,43 (м, 6H), 2,00-1,87 (м, 4H).

С. 2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)этилметансульфонат.

К раствору 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этанола (1 г, 4,8 ммоль) в тетрагидрофуране добавляли метансульфонилхлорид (0,706 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этилметансульфоната (800 мг, 3,27 ммоль, выход 54%) в виде бесцветной жидкости. Сырое вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Д. трет-Бутил(3-иодфенокси)диметилсилан.

К перемешиваемому раствору 3-иодфенола (5 г, 22,7 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15 мл, 1:1:1) добавляли трет-бутилдиметилсилилхлорид (8,2 мл, 27,24 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь вылили в ледяную воду (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением трет-бутил(3-иодфенокси)диметилсилана (10 г, 17,96 ммоль, выход 80%) в виде полутвердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Е. Этил-2,2-дифтор-2-(3-гидроксифенил)ацетат.

К перемешиваемому раствору трет-бутил(3-иодфенокси)диметилсилана (10 г, 22,33 ммоль) в диметилсульфоксиде (75 мл) при 55°C добавляли порошок меди (3,5 г, 55,82 ммоль) с последующим прибавлением этил-2-бром-2,2-дифторацетата (4,3 мл 33,49 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь вылили в воду (20 мл) и отфильтровывали через слой целита. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (3×30 мл) и объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(3-гидроксифенил)ацетата (3,5 г, 16,20 ммоль, выход 54%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 215,34 $[M-1]^+$.

Ф. Этил-2-(3-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этокси)фенил)-2,2-дифторацетат.

К перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(3-гидроксифенил)ацетата (700 мг, 2,86 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этилметансульфонат (619 мг, 2,86 ммоль) с последующим прибавлением карбоната калия (1,59 г, 11,47 ммоль), иодида тетрабутиламмония (30 мг) при комнатной температуре и оставили перемешиваться при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь вылили в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением этил-2-(3-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этокси)фенил)-2,2-дифторацетата (600 мг, 1,65 ммоль, выход 60%) в виде бесцветной жидкости. ЭС-МС m/z 364,14 $[M+1]^+$.

Г. 2-(3-(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)этокси)фенил)-2,2-дифторуксусная кислота.

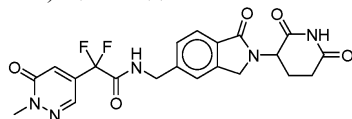
К перемешиваемому раствору этил-2-(3-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этокси)фенил)-2,2-

дифторацетата (1 г, 2,75 ммоль) в тетрагидрофуран:метанол:вода (15 мл, 1:1:1) добавляли моногидрат гидроксида лития (348 мг, 8,26 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, полученное сырое вещество растворили в воде (15 мл) и промывали этилацетатом (2×10 мл). Водную фазу подкислили 1 N раствором соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и упаривали с получением 2-(3-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этокси)фенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (800 мг, 2,38 ммоль, выход 86%) в виде полутвердого вещества. ЭС-МС m/z 334, 04 $[M]^+$.

Н. 2-(3-(2-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)этокси)фенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорида (276 мг, 0,895 ммоль) и 2-(3-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этокси)фенил)-2,2-дифторуксусной кислоты (300 мг, 0,895 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,3 мл, 1,79 ммоль) с последующим прибавлением 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфата (408 мг, 1,074 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Сырое вещество очищали на обращенно-фазной колонке Reveleris C-18 (60% раствор ацетонитрила/0,1% водный раствор муравьиной кислоты) с получением 2-(3-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этокси)фенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (45 мг, 0,076 ммоль, выход 8%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 591,17. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,98 (с, 1H), 9,61 (т, J=5, 6 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=8,0, 7,6 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,36 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,16-7,11 (м, 3H), 5,10 (дд, J=13,2, 5,6 Гц, 1H), 4,45 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,42 (д, J=17,8 Гц, 1H), 4,28 (д, J=17,2 Гц, 1H), 4,09 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,95-2,87 (м, 1H), 2,78 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,65-2,59 (м, 5H), 2,45-2,35 (м, 1H), 2,03-1,88 (м, 5H).

Пример 121. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)ацетамид



А. 4,5-Дихлор-2-метилпиридазин-3(2H)-он.

К перемешиваемому раствору 4,5-дихлорпиридазин-3-ола (20 г, 0,121 моль) в N,N-диметилформамиде (100 мл) добавляли карбонат калия (42 г, 0,303 моль) с последующим прибавлением метилиодида (18,9 г, 0,133 моль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь отфильтровывали, к фильтрату добавляли воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель), используя 10-20% раствор этилацетата в гексане, с получением 4,5-дихлор-2-метилпиридазин-3(2H)-она (15 г, 0,0837 моль, выход 69%). ЭС-МС m/z 179,03 $[M+1]^+$.

В. 5-Иод-2-метилпиридазин-3(2H)-он.

К 4,5-дихлор-2-метилпиридазин-3(2H)-ону (15 г, 83,79 ммоль) добавляли 47% водный раствор иодистоводородной кислоты (185 мл) и перемешивали в течение 24 ч при 140°C. К данной реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор тиосульфата натрия и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель), используя 30-40% раствор этилацетата в гексане, с получением 5-иод-2-метилпиридазин-3(2H)-она (8,5 г, 36,016 ммоль, выход 43%). ЭС-МС m/z 237,22 $[M+1]^+$.

С. 1-трет-Бутил-3-этил-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)малонат.

К суспензии гидрида натрия (2,07 г, 86,44 ммоль) в 1,4-диоксане (85 мл) при 10°C по каплям прибавляли трет-бутилэтилмалонат (7 г, 37,45 ммоль) и оставили нагреваться до 25°C при перемешивании в течение 1 ч. Затем при 25°C по порциям добавляли 5-иод-2-метилпиридазин-3(2H)-он (8,5 г, 36,016 ммоль) и кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель), используя 20-30% раствор этилацетата в гексане с получением 1-трет-бутил-3-этил-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)малоната (7 г, 23,64 ммоль, выход 65%). ЭС-МС m/z 296,97 $[M+1]^+$.

D. 1-трет-Бутил-3-этил-2-фтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)малонат.

К раствору 1-трет-бутил-3-этил-2-(6-хлорпиридазин-3-ил)малоната (7 г, 23,64 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (1,2 г, 25,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. При 0°C по каплям прибавляли непрозрачный раствор SelectFluor (9,12 г, 25,77 ммоль) в N,N-диметилформамиде (сухой 20 мл) в течение 10 мин и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×70 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель), используя 25-35% раствор этилацетата в гексане с получением 1-трет-бутил-3-этил-2-фтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)малоната (5 г, 15,92 ммоль, выход 67%). ЖХ-МС (ЭС) m/z 315,40 [M+1]⁺.

E. Этил-2-фтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)ацетат.

Раствор 1-трет-бутил-3-этил-2-фтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)малоната (5 г, 15,92 ммоль) в 25 мл трифторуксусная кислота:дихлорметан (1:1) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. К данной реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×70 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 силикагель), используя 25-35% раствор этилацетата в гексане, с получением этил-2-фтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)ацетата (3 г, 32,71 ммоль, выход 88%). ЖХ-МС (ЭС) m/z 215,13 [M+1]⁺.

F. Этил-2,2-дифтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)ацетат.

К раствору этил-2-фтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)ацетата (3 г, 32,71 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (30 мл) в течение 10 мин по каплям прибавляли гексаметилдисилилазид лития (16,8 мл, 39,25 ммоль) при -78°C. После перемешивания в течение 15 мин при той же температуре в течение 10 мин по каплям добавляли раствор SelectFluor (5,9 г, 16,8 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (10 мл). По окончании прибавления реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в течение 30 мин и гасили насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл). После выпаривания органических фракций на роторном испарителе реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (5×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (30 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы колоночной хроматографии CombiFlash (100-200 силикагель), используя 20-30% раствор этилацетата в гексане, с получением этил-2,2-дифтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)ацетат (1,2 г, 5,17 ммоль, выход 36%). ЖХ-МС (ЭС) m/z 233,39 [M+1]⁺.

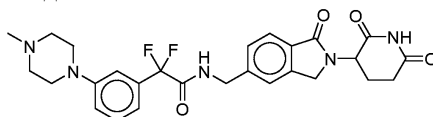
G. 2,2-Дифтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)уксусная кислота.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)ацетата (1,2 г, 5,17 ммоль) в 1,4-диоксане (36 мл) при 5°C добавляли 3 N водный раствор соляной кислоты (24 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2,2-дифтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)уксусной кислоты (700 мг, 3,43 ммоль, выход 66%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ЖХ-МС (ЭС) m/z 205,02 [M+1]⁺.

H. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)ацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2,2-дифтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)уксусной кислоты (197,6 мг, 0,968 ммоль) в пиридине по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,27 мл, 2,906 ммоль) и перемешивали при 0-5°C в течение 1 ч. Затем к данной реакционной смеси добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (300 мг, 0,968 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (до pH 8) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×10 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали с помощью системы обращенно-фазной колоночной хроматографии Reveleris C-18, используя 40-60% раствор ацетонитрила в водном растворе муравьиной кислоты (0,1%), с получением N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)ацетамида (70 мг, 0,152 ммоль, выход 15%) в виде белого вещества с металлическим оттенком. ЭС-МС m/z 459,16 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10,98 (с, 1H), 9,80 (уш.т., J=5,66 Гц, 1H), 8,06 (д, J=2,19 Гц, 1H), 7,70 (д, J=7,68 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,40 (д, J=8,04 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,11 (дд, J=13,16, 5,12 Гц, 1H), 4,55-4,23 (м, 4H), 3,69 (с, 1H), 3,01-2,82 (м, 1H), 2,68-2,45 (м, 1H), 2,46-2,31 (м, 1H), 2,06-1,93 (м, 1H).

Пример 121. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)ацетамид



А. Метил 2-(3-бромфенил)ацетат.

К раствору 2-(3-бромфенил)уксусной кислоты (25 г, 116,27 ммоль) в дихлорметане (60 мл) добавляли оксалилхлорид (20 мл, 232,25 ммоль) с последующим прибавлением N,N-диметилформамида (1 мл) при 0°C и перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали, к настоящему полученному остатку добавляли метанол (250 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную массу упаривали, полученный остаток гасили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (250 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением метил-2-(3-бромфенил)ацетата (20 г, 87,71 ммоль, выход 76%) в виде бесцветной жидкости. ЖХ-МС (ЭС) m/z 270,29[M+42]⁺ (ACN аддукт).

В. Этил-2-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)ацетат.

К дегазированному раствору метил 2-(3-бромфенил)ацетата (20 г, 87,71 ммоль) в толуоле (250 мл) добавляли 1-метилпиперазин (10,52 г, 105,52 ммоль), карбонат цезия (40 г, 122,79 ммоль) и дегазировали в течение 30 мин. Затем к данной реакционной смеси добавляли 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (818 мг, 1,31 ммоль), ацетат палладия(II) (590 мг, 0,877 ммоль) и перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через слой целита, фильтрат упаривали, разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (200 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (150 мл), сушили над сульфатом натрия, органическую фазу упаривали при пониженном давлении с получением сырого остатка, который очищали с помощью системы колоночной хроматографии CombiFlash (100-200 силикагель), используя 21-24% раствор метанола в дихлорметане, с получением этил-2-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)ацетата (4,0 г, 16,12 ммоль, выход 19%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС) m/z 249,26 [M+1]⁺.

С. Этил-2,2-дифтор-2-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)ацетат.

К раствору этил-2-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)ацетата (4 г, 16,12 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (80 мл) при -78°C по каплям прибавляли гексаметилдисиламид лития (1 М в тетрагидрофуране) (24 мл, 24,18 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин. К настоящему раствору в течение 10 мин по каплям прибавляли N-фтордibenзолсульфонимид (7,6 г, 24,18 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (20 мл). По окончании прибавления реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры в течение 30 мин и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл) разбавляли ледяной водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением этил-2,2-дифтор-2-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)ацетата (2,2 г, 8,87 ммоль) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ЭС) m/z 285,40 [M+1]⁺.

Д. 2,2-Дифтор-2-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)уксусная кислота.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору этил-2,2-дифтор-2-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)ацетата (2,0 г, 7,04 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:метанол:вода (1:1:1, 30 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (504 мг, 21,12 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток разбавляли водой (50 мл) и промывали диэтиловым эфиром (2×50 мл). Водную фазу нейтрализовывали 10% водным раствором гидросульфата калия (15 мл) и подвергли лиофилизации для получения 2,2-дифтор-2-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)уксусной кислоты (1,2 г, 4,44 ммоль). ЖХ-МС (ЭС) m/z 270,11 [M+1]⁺.

Е. N-((2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)ацетамид.

К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2,2-дифтор-2-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)уксусной кислоты (524 мг, 1,94 ммоль) в пиридине (10 мл) добавляли оксихлорид фосфора (0,45 мл, 4,83 ммоль) при 0-5°C и перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Затем добавляли 3-(5-(аминометил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион гидрохлорид (500 мг, 1,61 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали. Полученный остаток очищали с помощью ВЭЖХ преп. ((колошка Atlantis-T₃), используя в качестве элюента раствор ацетонитрила-0,1% гидрокарбоната аммония в воде). После лиофилизации с помощью ЖХ-МС наблюдали 84% желаемого m/z 16% m/z с раскрытым циклом, которые дополнительно очищали с помощью системы колоночной хроматографии CombiFlash, используя 6-7% раствор метанола в дихлорметане, с получением

N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(4-

метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)ацетамида (35 мг, 0,067 ммоль, выход 4%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ЖХ-МС (ЭС) m/z 526,39 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,00 (с, 1H), 9,59 (уш.т., $J=6,1$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,45-7,29 (м, 3H), 7,11 (уш.д., $J=8,4$ Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,97 (уш.д., $J=7,7$ Гц, 1H), 5,11 (уш. дд, $J=5,1$, 13,2 Гц, 1H), 4,53-4,34 (м, 3H), 4,33-4,21 (м, 1H), 3,42-3,26 (м, 4H), 3,14 (уш.с., 4H), 3,00-2,84 (м, 1H), 2,66-2,66 (м, 1H), 2,42-2,33 (уш. дд, $J=4,2$, 13,0 Гц, 1H), 2,27 (уш.с., 3H), 2,06-1,92 (м, 1H).

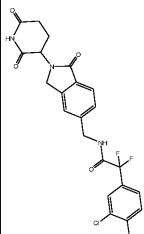
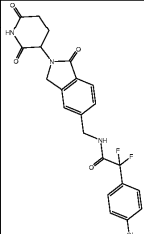
Пример 123. Действие тестируемых соединений на пролиферацию клеток KG-1.

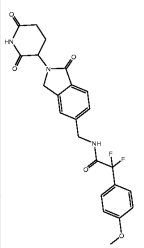
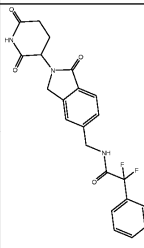
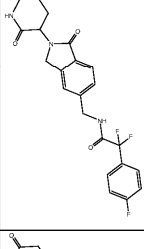
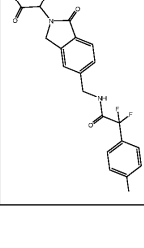
Антипролиферативная активность тестируемого соединения оценивалась на клеточной линии KG-1 (Американская Коллекция Типовых Культур [АКТК]: номер по каталогу АКТК® CCL-246™) через 72 ч после обработки. Плотность посева KG-1 оптимизировали для обеспечения линейности исследования в 384-луночных планшетах.

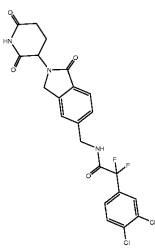
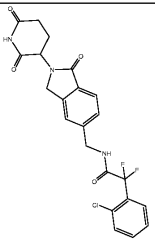
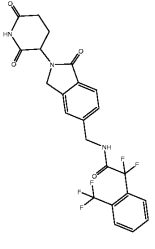
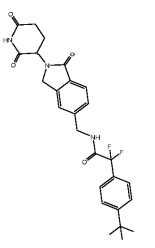
Повышающиеся концентрации тестируемых соединений (от 0,5 нМ до 10 мкМ) нанесли способом 10-кратного серийного разведения (3-кратное разведение) в двух параллельных опытах с помощью акустического дозатора (EDC ATS-100) в пустом 384-луночном планшете. Концентрацию диметилсульфоксида (ДМСО) поддерживали постоянной для конечной концентрации 0,1% ДМСО в исследовании. Перед тестированием клетки KG-1 выращивали в питательной среде RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute-1640) с 10% ФБС (фетальная бычья сыворотка: HyClone) и размножали в колбах для культур для обеспечения достаточного количества исходного материала. Затем клетки разбавляли до 5000 клеток в лунке в объеме 50 мкл и добавляли непосредственно к соединению, нанесенному в 384-луночные планшеты. Клетки оставили расти в течение 72 ч в 5% CO_2 при 37°C. В момент, когда клетки были подвергнуты действию соединения (t_0), начальное число жизнеспособных клеток оценивали с помощью Cell Titer-Glo® люминесцентного анализа жизнеспособности клеток при 1 vol:2 vol соотношения согласно инструкциям производителя (Promega Corporation, Мадисон, Висконсин) количественного измерения уровня люминисценции, генерируемой аденозин-5'-трифосфатом (АТФ), присутствующим в жизнеспособных клетках. Через 72 ч жизнеспособность обработанных t-клеток оценивали путем Cell Titer-Glo® и считывали люминисценцию. Значения IC_{50} для иллюстративных соединений, как указано в табл. 1.

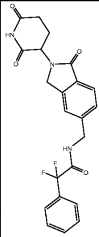
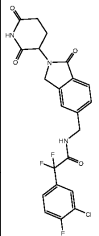
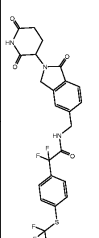
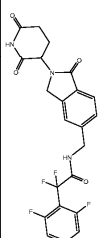
В табл. 1 значения IC_{50} , как указано ниже: А: < 0,01 мкМ; В: от 0,01 до 0,05 мкМ; С: > от 0,05 до 0,1 мкМ и D: > от 0,1 до 10 мкМ.

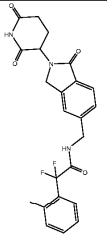
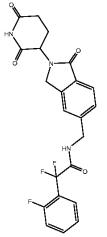
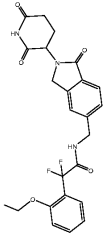
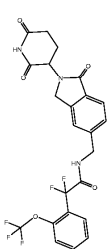
Таблица 1

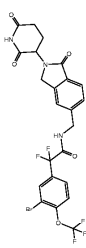
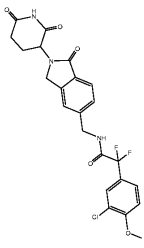
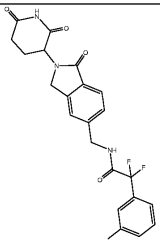
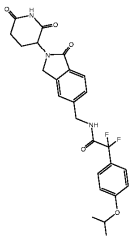
№ Соединения	Соединение	Название	МН+	FCA Prolif Cell TiterGlo KG-1 72ч (IC_{50})
1		2-(3-хлор-4-метилфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид	476,2	В
2		2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид	462,0	В

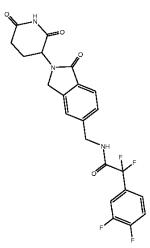
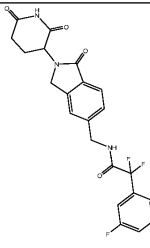
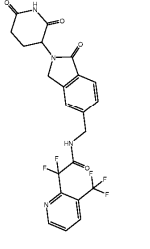
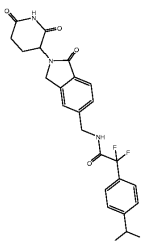
3		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(4- метоксифенил)ацетам ид	458,2	D
4		2-(3-хлорфенил)-N- ((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифторацетамид	462,2	B
5		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(4- фторфенил)ацетамид	446,2	B
6		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-п- толилацетамид	442,2	B

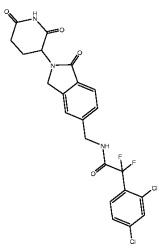
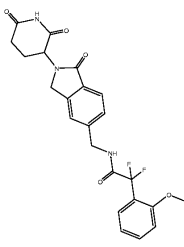
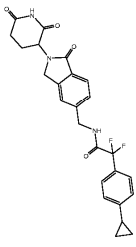
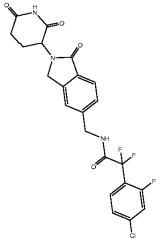
7		2-(3,4- дихлорфенил)-N-((2- (2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифторацетамид	498,0	B
8		2-(2-хлорфенил)-N- ((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифторацетамид	462,0	D
9		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(2- (трифторметил)фенил)ацетамид	NA	B
10		2-(4-трет- бутилфенил)-N-((2- (2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифторацетамид	484,0	A

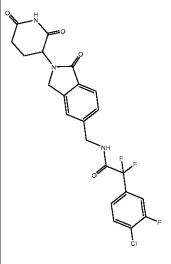
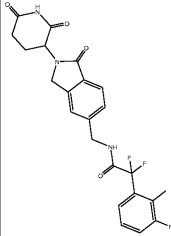
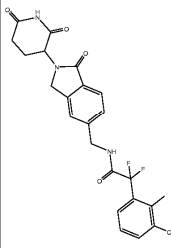
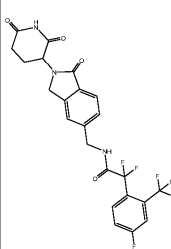
11		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2- фенилацетамид	428,2	C
12		2-(3-хлор-4- фторфенил)-N-((2- (2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифторацетамид	480,0	B
13		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(4- (трифторметилтио)фе нил)ацетамид	528,1	D
14		2-(2,6- дифторфенил)-N-((2- (2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифторацетамид	464,2	D

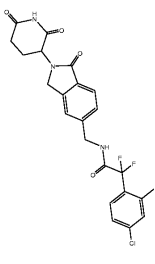
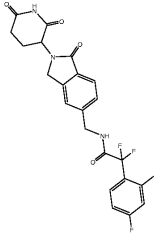
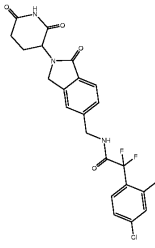
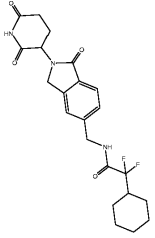
15		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-о- толилацетамид	442,2	В
16		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(2- фторфенил) ацетамид	446,2	С
17		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2-(2- этоксифенил)-2- дифторацетамид	472,2	В
18		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(2- (трифторметокси)фен ил) ацетамид	512,2	В

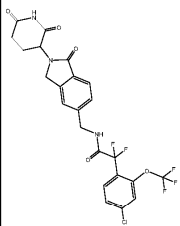
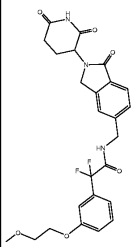
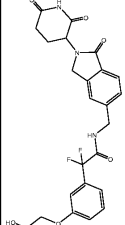
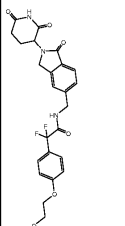
19		2-(3-бром-4-(трифторметокси)фенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид	592,0	B
20		2-(3-хлор-4-метоксифенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид	492,5	D
21		N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-м-толилацетамид	442,3	B
22		N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-изопропоксифенил)ацетамид	486,1	B

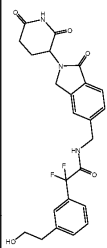
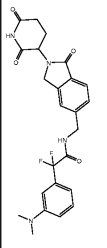
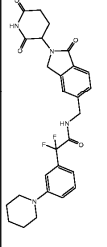
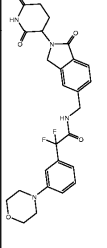
23		2-(3,4- дифторфенил)-N-((2- (2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифторацетамид	464,0	D
24		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(3- фторфенил)ацетамид	446,0	D
25		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(3- (трифторметил)пирид ин-2-ил)ацетамид	497,4	C
26		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(4- изопропилфенил)ацет амид	470,2	A

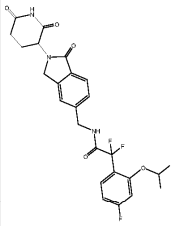
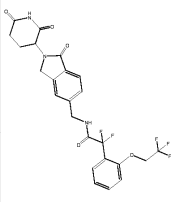
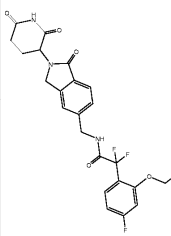
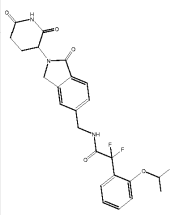
27		2-(2,4- дихлорфенил)-N-((2- (2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифторацетамид	496,0	C
28		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(2- метоксифенил)ацетам ид	458,2	D
29		2-(4- циклопропилфенил)- N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифторацетамид	468,1	C
30		2-(4-хлор-2- фторфенил)-N-((2- (2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифторацетамид	480,1	A

31		2-(4-хлор-3-фторфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид	480,1	В
32		N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-фтор-2-метилфенил)ацетамид	460,1	В
33		2-(3-хлор-2-метилфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид	476,1	А
34		N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)ацетамид	514,1	В

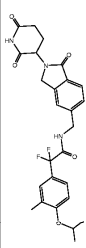
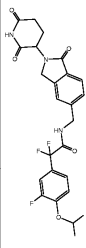
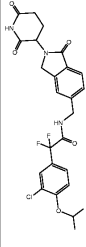
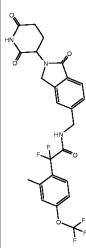
35		2-(4-хлор-2-метилфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид	476,1	В
36		N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-метилфенил)ацетамид	460,1	В
37		2-(4-хлор-2-(трифторметил)фенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид	530,1	В
38		2-циклогексил-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид	434,1	В

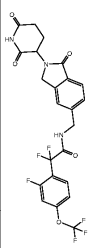
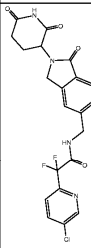
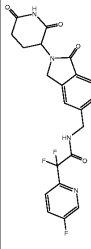
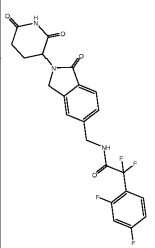
39		2-(4-хлор-2-(трифторметокси)фенил)-N-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил-2,2-дифторацетамид	546,0	A
40		N-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил-2,2-дифтор-2-(3-(2-метоксиэтокси)фенил)ацетамид	502,0	C
41		N-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил-2,2-дифтор-2-(3-(2-гидроксиэтокси)фенил)ацетамид	488,1	D
42		N-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил-2,2-дифтор-2-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)ацетамид	502,1	D

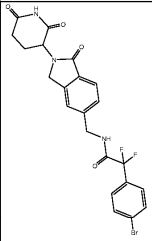
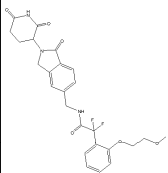
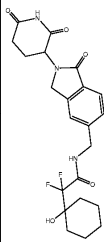
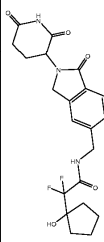
43		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(3-(2- гидроксиэтил)фенил) ацетамид	472,1	D
44		2-(3- (диметиламино)фенил)-N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифторацетамид	470,8	B
45		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(3- (пиперидин-1- ил)фенил)ацетамид	510,8	A
46		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(3- морфолинофенил)ацет амид	513,0	D

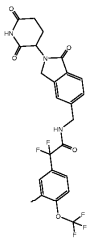
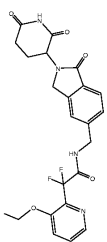
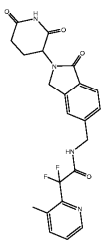
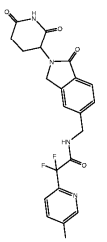
47		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(4-фтор-2- изопропоксифенил) ац етамид	504,0	А
48		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(2-(2,2,2- трифторэтокси) фенил) ацетамид	525,9	В
49		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2-(2- этокси-4- фторфенил)-2,2- дифторацетамид	490,0	В
50		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(2- изопропоксифенил) ац етамид	486,0	А

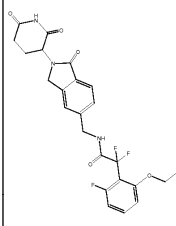
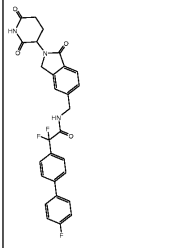
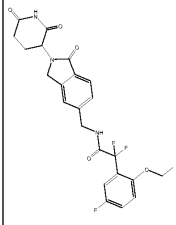
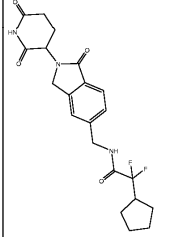
51		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(2-фтор-4- изопропоксифенил) ац етамид	504,0	B
52		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(3- (морфолинометил) фен ил) ацетамид	527,0	D
53		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(4-фтор-2- (2,2,2- трифторэтокси) фенил) ацетамид	544,0	A
54		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(4- изопропокси-2- метилфенил) ацетамид	500,2	A

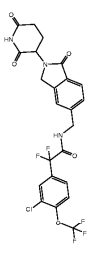
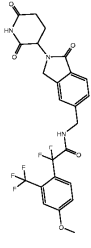
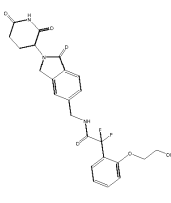
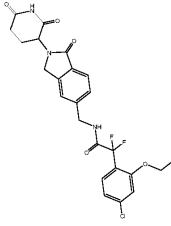
55		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(4- изопропокси-3- метилфенил)ацетамид	500,6	В
56		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(3-фтор-4- изопропоксифенил)ац етамид	504,6	Д
57		2-(3-хлор-4- изопропоксифенил)- N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифторацетамид	520,0	В
58		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(2-метил- 4- (трифторметокси)фен ил)ацетамид	526,5	В

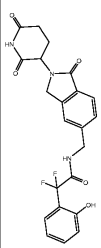
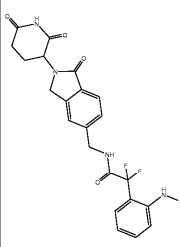
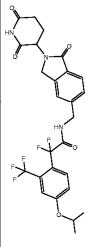
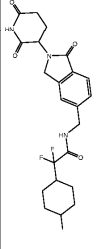
59		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(2-фтор-4- (трифторметокси)фен ил)ацетамид	529, 6	D
60		2-(5-хлорпиридин-2- ил)-N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифторацетамид	462, 7	C
61		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(5- фторпиридин-2- ил)ацетамид	446, 7	D
62		2-(2,4- дифторфенил)-N-((2- (2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифторацетамид	463, 7	B

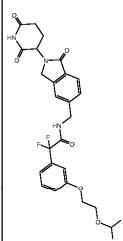
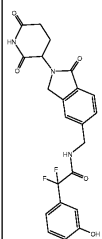
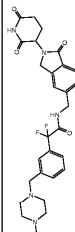
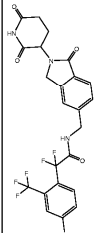
63		2-(4-бромфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид	505,6	C
64		N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-(2-метоксиэтокси)фенил)ацетамид	502,3	B
65		N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(1-гидроксициклогексил)ацетамид	450,2	B
66		N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(1-гидроксициклопентил)ацетамид	436,2	D

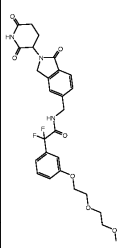
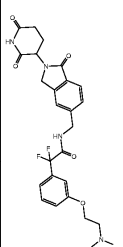
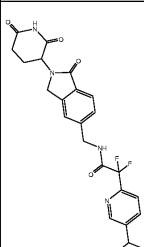
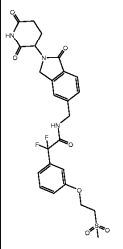
67		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(3-метил- 4- (трифторметокси)фен ил)ацетамид	526,3	D
68		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2-(3- этоксипиридин-2- ил)-2,2- дифторацетамид	473,3	D
69		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(3- метилпиридин-2- ил)ацетамид	443,3	B
70		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(5- метилпиридин-2- ил)ацетамид	443,3	D

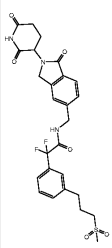
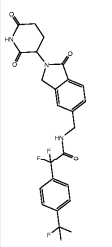
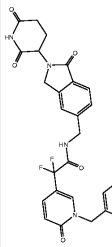
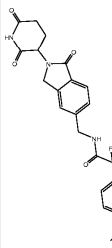
71		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2-(2- этокси-6- фторфенил)-2,2- дифторацетамид	490,3	A
72		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2-(2- дифтор-2-(4'- фторбифенил-4- ил)ацетамид	522,5	D
73		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2-(2- этокси-5- фторфенил)-2,2- дифторацетамид	490,1	D
74		2-циклопентил-N- ((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифторацетамид	420,2	D

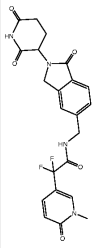
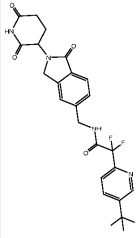
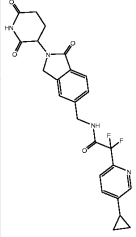
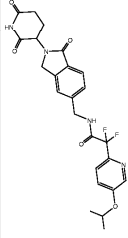
75		2-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид	546,3	D
76		N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)ацетамид	526,2	A
77		N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-(2-гидроксиэтокси)фенил)ацетамид	488,1	D
78		2-(4-хлор-2-этоксифенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид	506,1	C

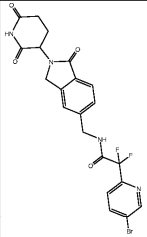
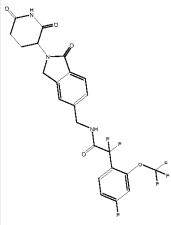
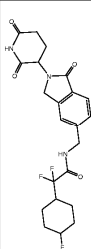
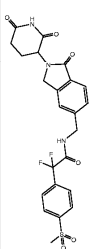
79		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(2- гидроксифенил) ацета мид	444,4	А
80		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(2- (метиламино) фенил) а цетамид	457,2	А
81		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(4- изопропокси-2- (трифторметил) фенил) ацетамид	554,0	А
82		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(4- метилциклогексил) ац етамид	448,2	А

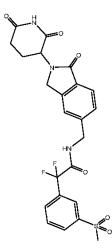
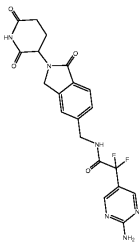
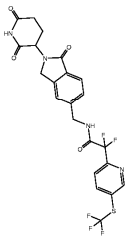
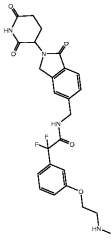
83		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(3-(2- изопропоксиэтокси)ф енил)ацетамид	529,9	A
84		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(3- гидроксифенил)ацета мид	444,1	D
85		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(3-(4- метилпиперазин-1- ил)метил)фенил)ацет амид	540,4	D
86		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(4-метил- 2- (трифторметил)фенил)ацетамид	510,3	A

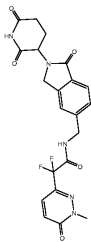
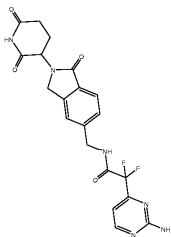
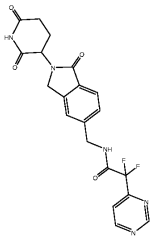
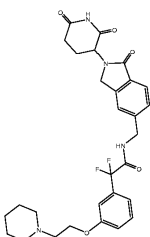
87		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(3-(2-(2- метоксиэтокс)этокс и)фенил)ацетамид	546,1	D
88		2-(3-(2- (диметиламино)этокс и)фенил)-N-((2- (2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифторацетамид	515,1	D
89		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(5- изопропилпиридин-2- ил)ацетамид	471,1	C
90		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(3-(2- (метилсульфонил)это кси)фенил)ацетамид	549,8	D

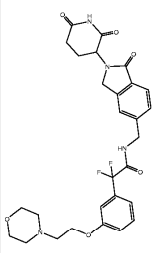
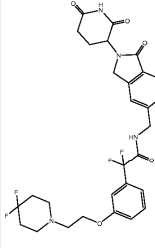
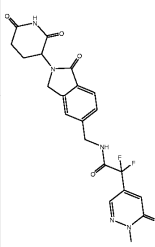
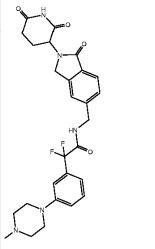
91		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(3-(3- (метилсульфонил)про- пил)фенил)ацетамид	548,0	D
92		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(4-(2- фторпропан-2- ил)фенил)ацетамид	486,2	C
93		2-(1-бензил-6-оксо- 1,6-дигидропиридин- 3-ил)-N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифторацетамид	535,1	D
94		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(5- метоксипиридин-2- ил)ацетамид	459,2	D

95		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(1-метил- 6-оксо-1,6- дигидропиридин-3- ил)ацетамид	459,2	D
96		2-(5-трет- бутилпиридин-2-ил)- N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифторацетамид	485,2	B
97		2-(5- циклопропилпиридин- 2-ил)-N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифторацетамид	469,1	D
98		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(5- изопропоксипиридин- 2-ил)ацетамид	487,2	D

99		2-(5-бромпиридин-2-ил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид	507,8	D
100		N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-(трифторметокси)фенил)ацетамид	530,1	C
101		N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фторциклогексил)ацетамид	452,2	D
102		N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетамид	506,1	D

103		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(3- (метилсульфонил)фен ил)ацетамид	506,0	D
104		2-(2- аминопиримидин-5- ил)-N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифторацетамид	445,4	D
105		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(5- (трифторметилтио)пи ридин-2-ил)ацетамид	529,0	D
106		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(3-(2- (метиламино)этокси) фенил)ацетамид	501,6	D

107		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(1-метил- 6-оксо-1,6- дигидропиридазин-3- ил)ацетамид	460,5	D
108		2-(2- аминопиримидин-4- ил)-N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифторацетамид	445,1	D
109		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2- (пиримидин-4- ил)ацетамид	430,5	D
110		N-((2-(2,6- диоксопиперидин-3- ил)-1- оксоизоиндолин-5- ил)метил)-2,2- дифтор-2-(3-(2- (пиперидин-1- ил)этокси)фенил)аце- тамид	555,2	D

111		N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(2-морфолиноэтоксифенил)ацетамид	557, 2	D
112		2-(3-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этоксифенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид	591, 2	C
113		N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)ацетамид	459, 2	D
114		N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)ацетамид	526, 4	D

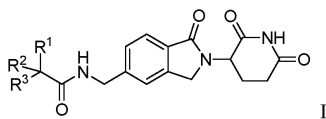
Описанные выше варианты реализации изобретения приведены только с иллюстративной целью, и специалистам в данной области техники это будет понятно или они смогут в этом убедиться, используя не более чем рутинные эксперименты, многочисленные эквиваленты конкретных соединений, материалов и методов. Все такие эквиваленты считаются находящимися в пределах объема данного изобретения и охватываются прилагаемой формулой изобретения.

Соединения предназначены для применения в медицине.

Соединения по изобретению предназначены для применения в способах лечения, предложенных в документе.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I

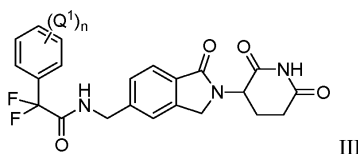


или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль,
где R^2 и R^3 , каждый, представляют собой галоген;

R^1 представляет собой замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный циклогексил, замещенный или незамещенный пиперидинил или замещенный или незамещенный пиридил, где заместители R^1 , если они присутствуют, представляют собой от одной до трех групп Q, каждая из которых независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, галоген C_{1-6} алкил, $-R^4OR^5$ или $-R^4N(R^6)(R^7)$; каждый R^4 независимо представляет собой непосредственную связь или C_{1-8} алкилен; каждый R^5 независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или галоген C_{1-6} алкил и R^6 и R^7 выбраны следующим образом:

- R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой галоген или C_{1-6} алкил или
- R^6 и R^7 вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом азота.

2. Соединение формулы III по п.1



или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль,
где каждый Q^1 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, галоген, галоген C_{1-6} алкил, $-R^4OR^5$ или $-R^4N(R^6)(R^7)$;

каждый R^4 независимо представляет собой C_{1-8} алкилен или непосредственную связь;

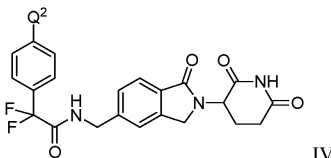
каждый R^5 независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или галоген C_{1-6} алкил;

R^6 и R^7 выбраны из приведенных ниже:

- R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или C_{1-6} алкил или
- R^6 и R^7 вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом азота; и

n равен 0-3.

3. Соединение формулы IV по п.1



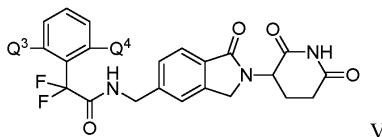
или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль,
где Q^2 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, галоген, галоген C_{1-6} алкил, $-R^4OR^5$ или $-R^4N(R^6)(R^7)$;

каждый R^4 независимо представляет собой C_{1-8} алкилен или непосредственную связь;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или галоген C_{1-6} алкил и

R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или C_{1-6} алкил.

4. Соединение формулы V по п.1



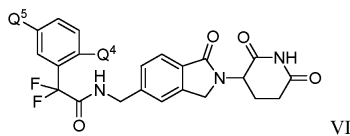
или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль,
где Q^3 и Q^4 , каждый независимо, представляют собой водород, C_{1-6} алкил, галоген, галоген C_{1-6} алкил, $-R^4OR^5$ или $-R^4N(R^6)(R^7)$;

каждый R^4 независимо представляет собой C_{1-8} алкилен или непосредственную связь;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или галоген C_{1-6} алкил и

R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или C_{1-6} алкил.

5. Соединение формулы VI по п.1



VI

или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^4 и Q^5 , каждый независимо, представляют собой водород, C_{1-6} алкил, галоген, галоген C_{1-6} алкил, $-R^4OR^5$ или $-R^4N(R^6)(R^7)$;

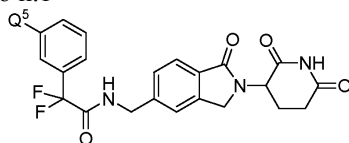
каждый R^4 независимо представляет собой C_{1-8} алкилен или непосредственную связь; каждый R^5 независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или галоген C_{1-6} алкил и R^6 и R^7 выбраны из приведенных ниже:

i) R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или C_{1-6} алкил или

ii) R^6 и R^7 вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом азота.

6. Соединение по п.5, где Q^4 и Q^5 , каждый независимо, представляют собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, $-R^4N(R^6)(R^7)$ или $-R^4OR^5$; R^4 представляет собой непосредственную связь или C_{1-8} алкилен; R^5 представляет собой водород, C_{1-6} алкил или галоген C_{1-6} алкил и R^6 и R^7 вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 6-членный гетероцикл, содержащий один атом азота.

7. Соединение формулы VII по п.1



VII

или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^5 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, галоген, галоген C_{1-6} алкил, $-R^4OR^5$ или $-R^4N(R^6)(R^7)$;

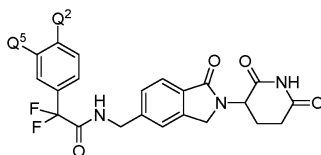
каждый R^4 независимо представляет собой C_{1-8} алкилен или непосредственную связь; каждый R^5 независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил или галоген C_{1-6} алкил и R^6 и R^7 выбраны из приведенных ниже:

i) R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или C_{1-6} алкил или

ii) R^6 и R^7 вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один атом азота.

8. Соединение по п.6, где Q^5 представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, $-R^4N(R^6)(R^7)$ или $-R^4OR^5$; R^4 представляет собой непосредственную связь или C_{1-8} алкилен; R^5 представляет собой водород, C_{1-6} алкил или галоген C_{1-6} алкил и R^6 и R^7 вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 6-членный гетероцикл, содержащий атом азота.

9. Соединение формулы VIII по п.1



VIII

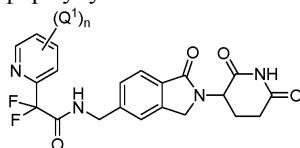
или его энантиомер, или смесь его энантиомеров, или его фармацевтически приемлемая соль, где Q^2 и Q^5 , каждый независимо, представляют собой водород, C_{1-6} алкил, галоген, галоген C_{1-6} алкил, $-R^4OR^5$ или $-R^4N(R^6)(R^7)$;

каждый R^4 независимо представляет собой C_{1-8} алкилен или непосредственную связь; каждый R^5 независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, галоген C_{1-6} алкил или гидрокси C_{1-6} алкил и

R^6 и R^7 , каждый независимо, представляют собой водород или C_{1-6} алкил или R^6 и R^7 вместе с атомом азота, по которому они замещены, образуют 6-членный гетероцикл, содержащий один атом азота.

10. Соединение по п.9, где Q^2 и Q^5 , каждый независимо, представляют собой водород, галоген, C_{1-6} алкил или $-R^4OR^5$; R^4 представляет собой непосредственную связь или C_{1-8} алкилен и R^5 представляет собой водород, C_{1-6} алкил или галоген C_{1-6} алкил.

11. Соединение по п.1, имеющее формулу IX



IX

или его фармацевтически приемлемая соль,

где каждый Q^1 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, галоген, галоген C_{1-6} алкил, $-R^4OR^5$ или $-R^4N(R^6)(R^7)$;

каждый R⁴ независимо представляет собой C₁₋₈алкилен или непосредственную связь; каждый R⁵ независимо представляет собой водород, C₁₋₆алкил или галогенC₁₋₆алкил и n представляет собой 0-3.

12. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение выбрано из следующих:

2-(3-хлор-4-метилфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид
2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-метоксифенил)ацетамид
2-(3-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)ацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-п-толилацетамид
2-(3,4-дихлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид
2-(2-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-(трифторметил)фенил)ацетамид
2-(4-трет-бутилфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-фенилацетамид
2-(3-хлор-4-фторфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-(трифторметилтио)фенил)ацетамид
2-(2,6-дифторфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-о-толилацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-фторфенил)ацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2-(2-этоксифенил)-2,2-дифторацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-(трифторметокси)фенил)ацетамид
2-(3-бром-4-(трифторметокси)фенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид

2-(3-хлор-4-метоксифенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-м-толилацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-изопропоксифенил)ацетамид
2-(3,4-дифторфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-фторфенил)ацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(триформетил)пиридин-2-ил)ацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-изопропилфенил)ацетамид
2-(2,4-дихлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-метоксифенил)ацетамид
2-(4-циклопропилфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид
2-(4-хлор-2-фторфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид
2-(4-хлор-3-фторфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-фтор-2-метилфенил)ацетамид

2-(3-хлор-2-метилфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)ацетамид
2-(4-хлор-2-метилфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-метилфенил)ацетамид
2-(4-хлор-2-(трифторметил)фенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид
2-циклогексил-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид
2-(4-хлор-2-(трифторметокси)фенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(2-гидроксиэтил)фенил)ацетамид
2-(3-(диметиламино)фенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(пиперидин-1-ил)фенил)ацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-морфолинофенил)ацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-изопропоксифенил)ацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-(2,2-трифторэтокси)фенил)ацетамид

N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2-(2-этокси-4-фторфенил)-2,2-дифторацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-изопропоксифенил)ацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-фтор-4-изопропоксифенил)ацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(морфолинометил)фенил)ацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)ацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-изопропокси-2-метилфенил)ацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-изопропокси-3-метилфенил)ацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-фтор-4-изопропоксифенил)ацетамид
2-(3-хлор-4-изопропоксифенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-метил-4-(трифторметокси)фенил)ацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-фтор-4-(трифторметокси)фенил)ацетамид
2-(5-хлорпиридин-2-ил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(5-фторпиридин-2-ил)ацетамид

2-(2,4-дифторфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид
2-(4-бромфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(1-гидроксициклогексил)ацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(1-гидроксициклопентил)ацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-метил-4-(трифторметокси)фенил)ацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2-(3-этоксипиридин-2-ил)-2,2-дифторацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-метилпиридин-2-ил)ацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(5-метилпиридин-2-ил)ацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2-(2-этокси-6-фторфенил)-2,2-дифторацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4'-фторбифенил-4-ил)ацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2-(2-этокси-5-фторфенил)-2,2-дифторацетамид
2-циклопентил-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид
2-(3-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид

N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-метокси-2-(трифторметил)фенил)ацетамид
2-(4-хлор-2-этоксифенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-гидроксифенил)ацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(2-(метиламино)фенил)ацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-изопропокси-2-(трифторметил)фенил)ацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-метилциклогексил)ацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-(2-изопропоксиэтокси)фенил)ацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(3-гидроксифенил)ацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-метил-2-(трифторметил)фенил)ацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(5-изопропилпиридин-2-ил)ацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-(2-фторпропан-2-ил)фенил)ацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(5-метоксипиридин-2-ил)ацетамид
2-(5-трет-бутилпиридин-2-ил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(5-изопропокси-2-ил)ацетамид
2-(5-бромпиридин-2-ил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фтор-2-(трифторметокси)фенил)ацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фторциклогексил)ацетамид
2-(2-аминопиримидин-5-ил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид
2-(2-аминопиримидин-4-ил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид
N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(пиримидин-4-ил)ацетамид

или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п.12, выбранное из

N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-метоксифенил)ацета-

мида;

2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид;

2-(3-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид;

N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)ацетамид и

2-(2-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид,

или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по п.12, представляющее собой N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-метоксифенил)ацетамид, или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по п.12, представляющее собой 2-(4-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид, или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п.12, представляющее собой 2-(3-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид, или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение по п.12, представляющее собой N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифтор-2-(4-фторфенил)ацетамид, или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по п.12, представляющее собой 2-(2-хлорфенил)-N-((2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид, или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Способ лечения рака, включающий стадию, в которой больному раком вскармливаемому вводят терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.12-18.

20. Способ лечения рака, включающий стадию, в которой больному раком вскармливаемому вводят терапевтически эффективное количество соединения по п.12.

21. Способ по п.20, отличающийся тем, что рак представляет собой лейкемию.

22. Способ по п.21, отличающийся тем, что лейкемия представляет собой хронический лимфолейкоз, хроническую миелоцитарную лейкемию, острый лимфобластный лейкоз или острый миелоидный лейкоз.

23. Способ по п.21, отличающийся тем, что лейкемия представляет собой острый миелоидный лейкоз.

24. Способ по п.21, отличающийся тем, что лейкемия является рецидивирующей, не поддающейся лечению или резистентной к традиционной терапии.

25. Применение соединения по любому из пп.12-18 в качестве лекарственного средства для лечения рака.

26. Применение соединения по любому из пп.12-18 в способе лечения рака, включающем стадию, в которой больному раком вскармливаемому вводят терапевтически эффективное количество указанного соединения.

27. Применение по п.26, отличающееся тем, что рак представляет собой лейкемию.

28. Применение по п.27, отличающееся тем, что лейкемия представляет собой хронический лимфолейкоз, хроническую миелоцитарную лейкемию, острый лимфобластный лейкоз или острый миелоидный лейкоз.

29. Применение по п.27, отличающееся тем, что лейкемия представляет собой острый миелоидный лейкоз.

30. Применение по любому из пп.27-29, отличающееся тем, что лейкемия является рецидивирующей, не поддающейся лечению или резистентной к традиционной терапии.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2